

**Estudio de casos-contrôles para evaluar el riesgo de
agranulocitosis y neutropenia con el uso concomitante
de metamizol y quimioterapias basadas en
fluoropirimidinas y oxaliplatino**

Versión 1.0. Enero 2026

Investigador principal:

Dr. Gerard Ronda Roca

Servicio de Farmacología Clínica

Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda

Investigadores Colaboradores:

Belén Ruiz Antorán. Servicio de Farmacología Clínica

Mónica Lobo Palomar. Servicio de Farmacología Clínica

Alicia Frisuelos. Servicio de Oncología Médica

Ana Ruiz Casado. Servicio de Oncología Médica.

Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda

ÍNDICE

1. ANTECEDENTES	3
2. OBJETIVOS	4
2.1. Objetivo principal	4
2.2. Objetivos secundarios	4
3. MÉTODOS	5
3.1. Diseño y ámbito del estudio	5
3.2. Sujetos a estudio	5
3.3. Selección de casos y controles	6
3.4. Periodos de observación	7
3.5. Variables del estudio e instrumentos de medida	7
3.5.1. Variables demográficas	7
3.5.2. Variables clínicas basales	7
3.5.3. Variables oncológicas y de tratamiento oncológico.....	7
3.5.4. Variables de resultados	8
3.5.5. Variables de exposición (metamizol).....	9
3.5.6. Covariables:.....	10
3.6. Recogida y monitorización de datos.....	10
3.7. Duración estimada del proyecto	10
3.8. Análisis estadístico	10
3.8.1. Análisis descriptivo	11
3.8.2. Análisis inferencial.....	11
3.8.3. Tamaño muestral	12
4. ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES.....	12
5. REFERENCIAS	14

1. ANTECEDENTES

El metamizol es un analgésico derivado de las familias de las pirazolonas ampliamente utilizado para el tratamiento del dolor agudo o la fiebre que no responde a otras medidas terapéuticas (1).

Entre sus reacciones adversas destaca la agranulocitosis, un evento infrecuente pero potencialmente mortal, caracterizado por un descenso del recuento absoluto de neutrófilos por debajo de $500/\text{mm}^3$ ($\text{ANC} < 0,5 \times 10^9/\text{L}$) (1) (2), lo que incrementa de forma marcada el riesgo de infecciones graves y puede asociarse a mortalidad. De acuerdo con la información disponible, la incidencia se considera muy baja ($< 1/10.000$ pacientes), mientras que la leucopenia puede presentarse con una frecuencia algo mayor ($\geq 1/10.000$ y $< 1/1.000$) (1).

Diversos estudios poblacionales han evaluado este riesgo, observándose una mayor frecuencia de agranulocitosis en pacientes expuestos a metamizol en comparación con otros analgésicos, si bien continúa siendo un evento adverso de frecuencia baja (3–5). Se sabe que dicha reacción es idiosincrática, es decir, no depende de la dosis administrada (1). Asimismo, se han propuesto posibles asociaciones con polimorfismos genéticos implicados en la susceptibilidad individual, aunque la evidencia actual es limitada y no concluyente (6). En relación con el momento de aparición, el mayor riesgo de desarrollar agranulocitosis tras el inicio de metamizol parece concentrarse en las primeras semanas de tratamiento. Se ha descrito una mediana aproximada de 13 días entre el inicio de metamizol y el desarrollo de agranulocitosis, con un 34,7% de los casos ocurriendo en los primeros 7 días (7). Aunque pueden existir periodos de latencia más largos, la mayoría de los casos se producen dentro de las primeras 6 semanas tras el inicio de metamizol (8).

Debido a la gravedad de esta reacción, en el año 2024 la Agencia Europea del Medicamento, a través del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) realizó una revisión sobre este riesgo y el uso de metamizol, concluyendo que el beneficio de los medicamentos que contienen metamizol continúa superando los riesgos en las indicaciones autorizadas (9).

Entre las contraindicaciones del metamizol se incluye la presencia de alteraciones de la función de la médula ósea, incluyéndose en esta categoría pacientes con tratamiento citostático concomitante (1). Sin embargo, la posible interacción entre metamizol y agentes citostáticos ha sido escasamente estudiada. En estudios retrospectivos basados en bases de datos de farmacovigilancia (Eudravigilance y VigiBase) se ha sugerido que, en pacientes tratados con metotrexato, la agranulocitosis asociada a metamizol podría presentar una mayor gravedad e incluso un mayor riesgo

de desenlace fatal (7,10). Además, en un estudio con 57 casos de leucopenia asociada al uso de metamizol, se observó en un análisis exploratorio, un mayor riesgo de leucopenia cuando el metamizol se asoció a agentes citostáticos (OR=15,84 [IC95% 1,82-137,15]; p=0,012) (11). Sin embargo, no existen estudios que hayan evaluado específicamente si el uso de quimioterapia activa incrementa el riesgo de neutropenia en pacientes en tratamiento analgésico con metamizol.

En los pacientes oncológicos el dolor es un síntoma que puede llegar a afectar a más del 50% de estos pacientes (12), por lo que el uso de analgésicos es muy frecuente. Las guías de práctica clínica de las ESMO incluyen el metamizol como una opción terapéutica válida en estos pacientes, apoyándose en la evidencia disponible (13,14).

Dado que la agranulocitosis inducida por metamizol es una reacción idiosincrática, no existe una base sólida para asumir que la administración conjunta con quimioterapia incrementa de forma aditiva el riesgo de agranulocitosis o neutropenia grave. En este contexto, resulta necesario evaluar esta posible interacción, ya que el dolor es un síntoma frecuente e invalidante en pacientes oncológicos, y restringir el uso de metamizol por un riesgo teórico no sustentado en evidencia puede limitar opciones terapéuticas útiles en este grupo de pacientes.

Por ello, este estudio plantea evaluar el riesgo de neutropenia en pacientes tratados con fluoropirimidinas en combinación con oxaliplatino, dos agentes quimioterápicos clásicos utilizados para el tratamiento de diferentes neoplasias.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo principal

Cuantificar y caracterizar el riesgo de neutropenia asociado al uso de metamizol en pacientes tratados con quimioterapias basadas en fluoropirimidinas y oxaliplatino.

2.2. Objetivos secundarios

1. Estimar la asociación entre el uso de metamizol y la aparición de agranulocitosis en pacientes tratados con fluoropirimidinas y oxaliplatino.
2. Evaluar si el uso de metamizol se asocia con un mayor riesgo de desarrollar neutropenia febril en pacientes tratados con fluoropirimidinas y oxaliplatino.

3. Analizar la asociación entre el uso de metamizol y la necesidad de modificar el régimen quimioterápico (retrasos, reducciones de dosis o suspensión) posterior a la fecha índice, en pacientes tratados con fluoropirimidinas y oxaliplatino.
4. Identificar los factores clínicos, oncológicos y farmacológicos asociados de manera independiente con la aparición de agranulocitosis en pacientes tratados con quimioterapias basadas en fluoropirimidinas y oxaliplatino.

3. MÉTODOS

3.1. Diseño y ámbito del estudio

Se trata de un estudio observacional con medicamentos de tipo casos-contrroles, retrospectivo y multicéntrico. Se recogerá toda la información necesaria a partir de la historia clínica electrónica de pacientes en tratamiento con fluoropirimidinas y oxaliplatino.

Se estudiarán pacientes diagnosticados de distintas neoplasias que hayan recibido tratamiento quimioterápico, por parte de los servicios de oncología médica, con fluoropirimidinas y oxaliplatino. Dado que previamente se les realiza un genotipado del gen DPYD para valorar la metabolización de las fluoropirimidinas, los pacientes serán identificados a partir de los informes farmacogenéticos del gen DPYD emitidos por los servicios de Farmacología Clínica participantes en el estudio hasta el 31 de diciembre de 2025.

3.2. Sujetos a estudio

Criterios de inclusión:

- Pacientes tratados en primera línea de su enfermedad oncológica con regímenes basados en fluoropirimidinas y oxaliplatino (FOLFOX y CAPEOX/XELODA)
- Pacientes que hayan recibido al menos un ciclo completo de quimioterapia.
- Al menos una determinación de analítica sanguínea previo al inicio del ciclo de quimioterapia.
- Al menos una determinación de analítica sanguínea durante o al finalizar el primer ciclo de quimioterapia.

Criterios de exclusión:

- Pacientes tratados con tres o más agentes quimioterápicos que incluyan medicamentos diferentes a las fluoropirimidinas y/o oxaliplatino (docetaxel, irinotecan...).
- Pacientes en segunda línea de tratamiento o posteriores

- Pacientes con uso concomitante de radioterapia durante su tratamiento con fluoropirimidinas y oxaliplatino.
- Pacientes con neutropenia ($<1500/\text{mm}^3$ neutrófilos) conocida en la analítica previa al primer ciclo de quimioterapia con fluoropirimidinas y oxaliplatino.

3.3. Selección de casos y controles

Para el análisis de la variable primaria, se establecerán las siguientes definiciones operativas, garantizando la identificación de eventos incidentes y la comparabilidad temporal entre casos y controles:

CASO: paciente que, tras el inicio del tratamiento quimioterápico y durante el periodo de seguimiento, presente su primer episodio incidente de neutropenia, definida como recuento absoluto de neutrófilos (ANC) $<1.500/\text{mm}^3$ ($<1,5 \times 10^9/\text{L}$), documentado en una determinación analítica.

Para considerar el episodio como incidente, el paciente deberá disponer de al menos una determinación analítica previa con $\text{ANC} \geq 1.500/\text{mm}^3$.

La fecha índice del caso será la fecha de la analítica en la que se documenta por primera vez el episodio de neutropenia.

CONTROL: paciente de la misma población fuente que, habiendo iniciado quimioterapia y manteniéndose en seguimiento analítico, no haya presentado neutropenia hasta la fecha índice asignada.

A cada control se le asignará como fecha índice una determinación analítica correspondiente a un momento equivalente del tratamiento (mismo número de ciclo o, en su defecto, la determinación más cercana), asegurando que el control se encuentre “en riesgo” en dicho momento.

Se seleccionarán dos controles por cada caso (ratio 1:2). La selección de controles se realizará mediante emparejamiento por frecuencia, utilizando variables demográficas básicas (sexo y edad) y el tipo de esquema quimioterápico recibido (FOLFOX vs CAPEOX), con el fin de asegurar comparabilidad estructural entre grupos.

Las variables potencialmente confusoras relacionadas con mielotoxicidad (número de ciclos de quimioterapia, uso concomitante de otros medicamentos con potencial mielotóxico y uso concomitante de factor estimulante de colonias granulocíticas (G-CSF)) se registrarán de forma

sistemática y se considerarán variables de ajuste en el análisis estadístico, evitando un emparejamiento excesivo que pueda enmascarar asociaciones de interés.

3.4. Periodos de observación

Los datos se recogerán desde la fecha de inicio del tratamiento quimioterápico hasta un mes después de su finalización. Este límite temporal se establece para captar de forma adecuada los eventos hematológicos agudos o subagudos potencialmente relacionados con la exposición, manteniendo una adecuada plausibilidad temporal y minimizando la inclusión de eventos tardíos de atribución incierta.

3.5. Variables del estudio e instrumentos de medida

3.5.1. Variables demográficas

Se recogerán los siguientes datos basales de todos los pacientes:

- Edad al inicio del tratamiento quimioterápico.
- Sexo

3.5.2. Variables clínicas basales

- Comorbilidades asociadas: HTA, DLP, DM, enfermedad hepática, insuficiencia renal, enfermedad cardiovascular, patología respiratoria, enfermedades autoinmunes.
- Analítica previa al inicio de tratamiento registrando: hemograma con cifras de leucocitos totales, neutrófilos, hemoglobina y plaquetas.
- Genotipado DPYD. Según resultados de la tabla de metabolismo de CPIC:
 - Metabolismo 2: Normal
 - Metabolismo 1.5
 - Metabolismo 1
 - Metabolismo 0.5
 - Metabolismo 0

3.5.3. Variables oncológicas y de tratamiento oncológico

- Fecha de diagnóstico de la neoplasia
- Tipo de neoplasia
- Estadío al inicio de tratamiento con quimioterapia
- Infiltración de médula ósea

- Fecha de inicio de tratamiento oncológico
- Régimen de quimioterapia empleado: FOLFOX, CAPEOX/XELODA
- Otro tratamiento antineoplásico asociado: Anti-VEGF, Anti-EGFR, inmunoterapia u otros.
- Objetivo de la quimioterapia: Adyuvancia, neoadyuvancia, paliativa
- Fecha fin de tratamiento
- Prescripción de metamizol: confirmada en SELENE o Módulo único de prescripción (MUP) de la comunidad de Madrid.
- Fecha de prescripción de metamizol
- Dispensación de metamizol: Confirmada en MUP
- Fecha de dispensación de metamizol

3.5.4. Variables de resultados

Se recogerán a partir de los datos analíticos y clínicos disponibles en la historia clínica de los pacientes incluidos desde el inicio del tratamiento hasta 1 mes posterior a la finalización del tratamiento quimioterápico de primera línea.

La variable primaria de resultado será la aparición de neutropenia, definida como la presencia, en alguna de las determinaciones analíticas realizadas durante el seguimiento, de un recuento absoluto de neutrófilos inferior a $1.500/\text{mm}^3$ ($<1,5 \times 10^9/\text{L}$). A efectos del análisis, se considerará únicamente el primer episodio incidente de neutropenia ocurrido tras el inicio del tratamiento quimioterápico. La fecha índice se corresponderá con la fecha de la analítica en la que se documente por primera vez dicho episodio.

Variables secundarias:

- Neutropenia febril: se registrará su presencia según criterios clínicos habitualmente aceptados y, cuando conste en la historia clínica, se codificará conforme a los criterios CTCAE versión 6.0

Grado 3	Cifra de neutrófilos por debajo de $1000/\text{mm}^3$ con $T^a > 38.3^\circ\text{C}$ puntual o $T^a > 38.0$ durante más de 1 hora
Grado 4	Consecuencias potencialmente mortales que requieran intervención urgente
Grado 5	Muerte

- Agranulocitosis: Definida como la presencia de $<500/\text{mm}^3$ neutrófilos ($<0,5 \times 10^9/\text{L}$)
- Modificación de régimen quimioterápico:
 - Disminución de dosis
 - Suspensión de tratamiento

- Retraso de tratamiento

Para cada una de las variables primarias y secundarias se recogerá la fecha en la que ocurrió, así como el número de ciclos de quimioterapia recibidos en ese momento.

Para todas las variables de resultado, los eventos deberán producirse dentro del periodo de observación definido, comprendido desde el inicio del tratamiento quimioterápico hasta un mes tras su finalización. El análisis se realizará considerando un único evento por paciente, con el fin de evitar la influencia de episodios repetidos.

3.5.5. Variables de exposición (metamizol)

La exposición a metamizol se evaluará siempre en relación con la fecha índice, tanto en casos como en controles. Se definirá como exposición positivo según las siguientes variables:

- Exposición primaria (“uso reciente”): dentro de los –30 a –1 días respecto a la fecha índice, al ser este el periodo en el cual se producen la mayoría de neutropenias asociadas a metamizol.
- Exposiciones secundarias:
 - Muy reciente: –7 a –1 días.
 - Reciente-ampliada: –14 a –1 días.
 - Cumulativa: días de tratamiento con metamizol en las 6 semanas previas.

Para cada episodio de agranulocitosis se verá si el paciente presentaba una prescripción activa de metamizol y había realizado una dispensación de dicho medicamento. La exposición a metamizol se considerará positiva cuando conste su dispensación en una farmacia comunitaria y, según el cálculo del número de comprimidos dispensados y la posología habitual, se estime que el paciente aún disponía de comprimidos durante el periodo en que presentó agranulocitosis o neutropenia. En el caso de los pacientes hospitalizados, se revisará además que conste la administración de metamizol durante el ingreso a través de los sistemas informáticos pertinentes de cada centro.

En los controles se revisará a través del programa de prescripción autonómico si han tenido una prescripción activa de metamizol y una posterior dispensación durante el periodo que han recibido la quimioterapia basada en fluoropirimidinas y oxaliplatino. En el caso de los pacientes hospitalizados, se revisará además que conste la administración de metamizol durante el ingreso a través de los sistemas informáticos pertinentes de cada centro.

3.5.6. Covariables:

Se recogerán todas aquellas variables con potencial de ser un factor de confusión:

- Radioterapia previa y dosis total de radioterapia recibida (Gy).
- Medicación concomitante con riesgo conocido de agranulocitosis.
- Uso de factores estimulantes de colonias (G-CSF), diferenciando profilaxis primaria/secundaria y uso terapéutico.

3.6. Recogida y monitorización de datos

Toda la información será recogida en un formulario electrónico mediante el programa REDCAP y grabada en una base de datos común, ambos específicamente diseñados para este estudio. El servicio de Farmacología Clínica del Hospital Universitario Puerta de Hierro, se encargará de la monitorización de la base de datos global, empleando métodos analíticos y manualmente, para maximizar la calidad de la información, tras lo cual quedará disponible para su análisis exploratorio o específico.

3.7. Duración estimada del proyecto

6 meses.

Cronograma:

		Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio
Aspectos regulatorios y documentales	Versión final del protocolo y documentación						
	Aprobación por CEIM						
	Registro Protocolo						
	Creación eCRD						
Estudio	Recogida de datos						
Difusión y resultados	Informe final de resultados						
	Publicación del estudio						

3.8. Análisis estadístico

Los datos serán recogidos en una base de datos REDCAP, diseñada para tal fin según el protocolo estandarizado.

El análisis estadístico se realizará con el software IBM® SPSS® (Statistical Package for the Social Sciences), versión 21 (IBM® Corporation, Somers, NY, EEUU) y RStudio: Integrated Development Environment for R. Version 2025.5.0.496. Posit Software, PBC, Boston, MA. URL

<http://www.posit.co/>. Todos los análisis estadísticos se realizarán con un nivel de significación del 0,05.

3.8.1. Análisis descriptivo

Se realizará un análisis descriptivo para todas las variables del estudio, con los análisis apropiados dependiendo de la naturaleza de cada una de las variables:

- Las variables continuas: se presentan como media, rango y desviación estándar (DE).
- Las variables categóricas se presentan en % respecto total columna, N de cada categoría. Por grupo y globalmente.
- En variables ordinales con pocas categorías (menos de 10), se describirán con dos tablas: una con los parámetros descriptivos de las variables continuas (siempre que su interpretación tenga sentido) y otra con los de las variables categóricas. Para variables ordinales con >10 categorías se utilizará la misma aproximación que las variables continuas

3.8.2. Análisis inferencial

A) Asociación entre metamizol y neutropenia (objetivo principal):

La asociación entre la exposición a metamizol y la aparición de neutropenia se estimará mediante el cálculo del odds ratio (OR) y su intervalo de confianza del 95% (IC95%).

En el análisis crudo se calculará el OR de exposición a metamizol comparando casos (primer episodio incidente de neutropenia) frente a controles (sin neutropenia en el periodo de riesgo).

En el análisis ajustado se empleará un modelo de regresión logística multivariante, utilizando como variable dependiente la condición de caso/control y como variable independiente principal la exposición a metamizol, según la definición preespecificada de “uso reciente”. El modelo se ajustará por variables potencialmente confusoras prespecificadas: variables demográficas (edad y sexo), tipo de quimioterapia recibida (FOLFOX vs CAPEOX), función renal basal (presencia de enfermedad renal crónica o filtrado glomerular), situación basal hematológica (hemoglobina, leucocitos totales y plaquetas), número de ciclos de quimioterapia recibidos, haber recibido previamente radioterapia, uso de factor estimulante de colonias granulocíticas (G-CSF) y uso concomitante de otra medicación con potencial mielotóxico.

El emparejamiento por frecuencia realizado en la selección de casos y controles se tendrá en cuenta mediante la inclusión de dichas variables en el modelo de regresión.

B) Objetivos secundarios:

Para los objetivos secundarios (agranulocitosis, neutropenia febril y modificación del régimen quimioterápico), se aplicará un enfoque analítico similar al descrito para el objetivo principal.

Para cada uno de estos desenlaces se estimarán odds ratio (OR) crudos y ajustados de la asociación con la exposición a metamizol mediante modelos de regresión logística multivariante, empleando el mismo conjunto de covariables prespecificadas.

C) Análisis de factores asociados:

Para identificar los factores clínicos, oncológicos y farmacológicos asociados de manera independiente con la aparición de agranulocitosis, se construirá un modelo de regresión logística multivariante con la condición de caso/control como variable dependiente, incluyendo como covariables las variables de interés: edad, sexo, tipo de quimioterapia recibida, función renal basal, situación basal hematológica, número de ciclos de quimioterapia recibidos, radioterapia previa, uso de G-CSF, uso de medicación concomitante potencialmente mielotóxica y la exposición a metamizol.

3.8.3. Tamaño muestral

Aceptando un riesgo alfa de 0,05 y un poder estadístico superior a 0,8 en un contraste bilateral se precisan 201 casos y 402 controles, para detectar una Odds Ratio mínima de 1,8. Se asume que la tasa de expuestos en el grupo control será del 0,2. Se ha estimado una tasa de pérdidas de seguimiento del 0%.

El valor de la Odds Ratio mínima a detectar se ha extrapolado del valor mínimo del IC donde se observó el riesgo de leucopenia en pacientes con toma concomitante de agentes citostáticos y metamizol (11).

El tamaño muestral se ha calculado específicamente para el objetivo principal del estudio (neutropenia). Los análisis correspondientes a los objetivos secundarios se considerarán de carácter exploratorio en caso de que el número de eventos observados resulte insuficiente para garantizar una potencia estadística adecuada.

4. ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES

Se trata de un estudio observacional que se realiza con datos incluidos en la historia clínica y otros registros generados con la actividad asistencial, bajo la responsabilidad y tutela de médicos implicados en la atención a dichos pacientes, sin introducir, modificar o suprimir dato alguno en los

sistemas de información y sin que se produzca contacto directo con los pacientes para obtener información adicional.

El estudio se realizará según las recomendaciones éticas internacionales (Declaración de Helsinki de 2024 y Convenio de Oviedo). El estudio será evaluado por el Comité Ético de Investigación Clínica con Medicamentos del Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda.

Los pacientes serán identificados mediante un código numérico con la finalidad de respetar la confidencialidad de los datos personales de los pacientes, según establece la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales. Se mantendrá una lista independiente en la que se relacione el código disociado asignado a cada caso con el número de historia del paciente, con fines de trazabilidad en caso de monitorización o auditoría. La lista formará parte del archivo del estudio y será custodiada de manera segura en el servicio de Farmacología Clínica del Hospital Universitario Puerta de Hierro.

El estudio se realizará de acuerdo a la actual legislación vigente en relación con los estudios observacionales con medicamentos.

Se garantizará que todas las personas implicadas en el estudio respetarán la confidencialidad de cualquier información acerca de los pacientes incluidos en el mismo.

El estudio se presenta para revisión y aprobación por el Comité de Ética de la Investigación del Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, con solicitud de exención de consentimiento por los pacientes de estudio. La exención se justifica porque la obtención de consentimiento de todos los pacientes potencialmente incluidos supondría un esfuerzo desproporcionado que comprometería la factibilidad del estudio, existe un objetivo con valor científico y no existe riesgo adicional para los pacientes debido a este estudio.

5. REFERENCIAS

1. Agencia Española de Medicamento y Productos Sanitarios. Metamizol Summary of Product Characteristics [Internet]. [cited 2025 Aug 1]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/47633/FT_47633.html
2. Andrès E, Mourot-Cottet R. Non-chemotherapy drug-induced neutropenia - an update. Expert Opin Drug Saf [Internet]. 2017 Nov 2 [cited 2025 Aug 1];16(11):1235–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28879784/>
3. Maciá-Martínez MÁ, Castillo-Cano B, García-Poza P, Martín-Merino E. Risk of agranulocytosis with metamizole in comparison with alternative medications based on health records in Spain. Eur J Clin Pharmacol [Internet]. 2024 Oct 1 [cited 2025 Aug 1];80(10):1503–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38907883/>
4. Huber M, Andersohn F, Sarganas G, Bronder E, Klimpel A, Thomae M, et al. Metamizole-induced agranulocytosis revisited: results from the prospective Berlin Case-Control Surveillance Study. Eur J Clin Pharmacol [Internet]. 2015 Feb 1 [cited 2025 Aug 1];71(2):219–27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25378038/>
5. Ibáñez L, Vidal X, Ballarín E, Laporte JR. Agranulocytosis associated with dipyron (metamizol). Eur J Clin Pharmacol [Internet]. 2005 [cited 2025 Aug 1];60(11):821–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15580488/>
6. Radulovic I, Dogan B, Dohna-Schwake C, Schündeln MM, Siffert W, Möhlendick B. NAT2 polymorphisms as a cause of metamizole-induced agranulocytosis. Pharmacogenet Genomics [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2025 Aug 1];31(6):140–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33675325/>
7. Hoffmann F, Bantel C, Jobski K. Agranulocytosis attributed to metamizole: An analysis of spontaneous reports in EudraVigilance 1985-2017. Basic Clin Pharmacol Toxicol [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2025 Nov 18];126(2):116–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31449718/>
8. Stammschulte T, Ludwig WD, Mühlbauer B, Bronder E, Gundert-Remy U. Metamizole (dipyron)-associated agranulocytosis. An analysis of German spontaneous reports 1990-

2012. Eur J Clin Pharmacol [Internet]. 2015 Sep 13 [cited 2025 Nov 18];71(9):1129–38. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26169297/>
9. Ema. Metamizole A107i_2024-11_public health communication -PHC post EC decision. [cited 2025 Aug 1]; Available from: www.ema.europa.eu/contact
 10. Blaser LS, Tramonti A, Egger P, Haschke M, Krähenbühl S, Rätz Bravo AE. Hematological safety of metamizole: retrospective analysis of WHO and Swiss spontaneous safety reports. Eur J Clin Pharmacol [Internet]. 2015 [cited 2025 Nov 18];71(2):209–17. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25401171/>
 11. Blaser L, Hassna H, Hofmann S, Holbro A, Haschke M, Rätz Bravo A, et al. Leucopenia associated with metamizole: a case-control study. Swiss Med Wkly [Internet]. 2017 Jun 21 [cited 2025 Nov 18];147:w14438. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28634963/>
 12. van den Beuken-van Everdingen MHJ, de Rijke JM, Kessels AG, Schouten HC, van Kleef M, Patijn J. Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. Ann Oncol [Internet]. 2007 Sep [cited 2025 Nov 18];18(9):1437–49. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17355955/>
 13. Fallon M, Giusti R, Aielli F, Hoskin P, Rolke R, Sharma M, et al. Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines†. Annals of Oncology [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2025 Nov 18];29:iv166–91. Available from: <https://www.annalsofoncology.org/action/showFullText?pii=S0923753419316989>
 14. Gaertner J, Stamer UM, Remi C, Voltz R, Bausewein C, Sabatowski R, et al. Metamizole/dipyrone for the relief of cancer pain: A systematic review and evidence-based recommendations for clinical practice. Palliat Med [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2025 Nov 18];31(1):26–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27435604/>