

Efecto de la administración temprana de dipirona sobre la gravedad del dengue en una cohorte prospectiva

Fredi Alexander Díaz-Quijano^a, Luis Ángel Villar-Centeno^b y Ruth Aralí Martínez-Vega^a

^aCentro de Investigaciones Epidemiológicas. Universidad Industrial de Santander.

^bProfesor asociado de la Escuela de Medicina. Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga. Colombia.

OBJETIVO. Evaluar el impacto de la administración de la dipirona en los primeros días de enfermedad, sobre la gravedad del dengue.

MATERIALES Y MÉTODOS. Estudio de cohorte prospectiva en adultos (> 12 años) con infección por virus del dengue, confirmada mediante la titulación de inmunoglobulina M (IgM) específica en muestras pareadas o aislamiento viral. Los pacientes fueron captados en las primeras 96 h de enfermedad. Al ingreso se registraron los síntomas, medicamentos recibidos y hallazgos al examen físico. El seguimiento se extendió hasta el día 7 de enfermedad con medición diaria del hematócrito. El recuento de plaquetas se realizó al ingreso y al presentarse sangrado espontáneo o evidencia de fuga plasmática. Se evaluó la asociación entre el uso de dipirona y la aparición de dengue hemorrágico (DH).

RESULTADOS. Fueron incluidos 110 pacientes, siete de los cuales desarrollaron DH durante el seguimiento. Al ingreso, 17 habían recibido dipirona y su administración no estuvo relacionada con las manifestaciones clínicas del dengue, ni con el uso de otros medicamentos. La exposición a dipirona se asoció a aumento del riesgo de presentar DH (riesgo relativo [RR] = 7,29; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 1,79 a 29,34; $p = 0,0016$). El recuento mínimo de plaquetas documentado en los pacientes expuestos a dipirona (promedio: 105.588,2 plaquetas/ μ l), fue significativamente menor que el de los pacientes no expuestos (145.698,9 plaquetas/ μ l): diferencia = 40.110,69 plaquetas/ μ l; IC 95%: 1.597,36-78.624,02; $p = 0,0414$.

CONCLUSIONES. Estos resultados sugieren que el uso de dipirona en los primeros días de la enfermedad causada por el virus dengue, se asocia a recuentos de plaquetas más bajos y a aumento del riesgo de desarrollar DH.

Palabras clave: Dipirona. Dengue. Cohorte prospectiva.

Effectiveness of early dipyrone administration on severity of dengue virus infection in a prospective cohort

OBJECTIVE. To evaluate the impact of dipyrone administration in the first days of the disease on the severity of dengue infection.

MATERIALS AND METHODS. Prospective cohort study in adults (> 12 years) with dengue virus infection, confirmed by specific IgM titers in paired samples or isolation of the virus. The patients were enrolled in the first 96 hours of the disease. Basic demographic details, symptoms, drugs received and examination findings were recorded at admittance. A detailed clinical examination and hematocrit determination were done every day by a member of the study team until day 7 of disease. Platelet count was performed at baseline and with the development of spontaneous bleeding or evidence of plasma leakage. The association between dipyrone use in the first 96 hours of disease and the risk of dengue hemorrhagic fever (DHF) was evaluated.

RESULTS. Seven of the 110 patients enrolled developed DHF. At admission, 17 patients had received dipyrone and administration of this drug was not related to the clinical manifestations of dengue, or the use of other medication. Dipyrone was associated with an increased risk of presenting DHF (RR = 7.29; 95% CI: 1.79-29.34; $P = 0.0016$). Minimum platelet count in the dipyrone group (median: 105,588.2 plat/ μ l), was significantly smaller than that of the control group (median: 145,698.9 plat/ μ l): difference = 40,110.69 plat/ μ l; 95% CI: 1597.36-78,624.02; $P = 0.0414$.

CONCLUSIONS. Our data suggest that early administration of dipyrone in patients with disease caused by dengue virus is associated with lower platelet counts and an increased risk of developing DHF.

Key words: Dipyrone. Dengue. Prospective cohort.

Introducción

La infección por virus del dengue es la arbovirosis más frecuente en el mundo, con alta incidencia en Asia, África, América Central y del Sur¹. Se estima que anualmente se producen cerca de 100 millones de infecciones por este virus, principalmente en las áreas tropicales y subtropicales infestadas por sus vectores, las especies de mosquito *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus*. Entre 1956 y 1989,

Correspondencia: Dr. F. Díaz-Quijano.
Centro de Investigaciones Epidemiológicas. Facultad de Salud UIS.
Cr. 32, 29-31. 3º piso. Bucaramanga. Colombia.
Correo electrónico: fre_diazq@yahoo.com

Manuscrito recibido el 20-10-2004; aceptado el 18-3-2005.

más de 2,5 millones de casos de dengue hemorrágico (DH) con 42.751 muertes asociadas fueron comunicados a la Organización Mundial de la Salud (OMS)². En Colombia la incidencia de dengue ha sido fluctuante con tendencia al incremento, llegándose a notificar, sólo en el primer semestre de 2003, 28.065 casos de dengue clásico (DC) y 2.500 de DH en todo el país³.

El espectro clínico del dengue es amplio. La mayoría de los individuos que enferman por virus dengue finalmente sufren DC, enfermedad autolimitada usualmente sin complicaciones⁴. Sin embargo, una proporción variable de pacientes evoluciona hacia el DH, en el que aparecen hemorragias espontáneas, disminución del recuento de plaquetas y signos de extravasación del plasma como aumento del hematócrito debido a la hemoconcentración⁵.

En su tratamiento, el paciente con dengue requiere reposo, una adecuada ingesta de fluidos para compensar las pérdidas por diarrea o vómito, analgésicos y antipiréticos. Se recomienda el uso de paracetamol (acetaminofeno) pero no el de la aspirina debido a que puede afectar la función plaquetaria⁶.

La dipirona es un medicamento del grupo de las pirazolo-nas, con muy buena actividad analgésica y antipirética. Aunque es un fármaco bien tolerado y con muy baja toxicidad aguda, la dipirona puede producir reacciones adversas graves especialmente deprimiendo la médula ósea y generando anemia aplásica y agranulocitosis, de curso a veces fatal, de origen probablemente inmunológico o idiosincrático⁷⁻¹⁰.

Pocos estudios se han realizado para evaluar la eficacia y seguridad de la dipirona¹¹. Específicamente, no hay datos sobre la utilización de este medicamento en las fiebres hemorrágicas. El objetivo del presente estudio, es determinar el efecto de la administración temprana de dipirona, sobre la gravedad del dengue.

Métodos

Diseño. Estudio de cohorte prospectiva.

Población de estudio

Mayores de 12 años de edad con diagnóstico confirmado de dengue, quienes consultaron a las instituciones de salud del área metropolitana de Bucaramanga (departamento de Santander, Colombia), durante los meses de abril de 2003 hasta enero de 2004.

Criterios de inclusión

Pacientes con síndrome febril agudo de menos de 96 h de evolución e infección aguda por virus del dengue confirmada mediante aislamiento viral y/o cuadruplicación o aumento mayor de los títulos recíprocos de anticuerpos IgM contra uno o varios antígenos del virus del dengue en muestras séricas pareadas¹².

Criterios de exclusión

Estados de inmunosupresión por diabetes, sida o ingesta aguda o crónica de glucocorticoides, así como cirrosis e insuficiencia cardíaca o renal. También se excluyeron a los pacientes que al momento del ingreso ya presentaban derrames serosos, un recuento de plaquetas menor a 50.000/ μ l, o, que ya hubieran desarrollado DH (ver definición de Caso).

Evaluación basal

En un formato estándar se registraron al ingreso los síntomas referidos por el paciente y los medicamentos utilizados durante la enfermedad actual. El examen físico incluyó la medición de signos vitales,

una prueba de torniquete y la evaluación de signos de fuga plasmática y manifestaciones hemorrágicas espontáneas. Además, se tomó un cuadro hemático (que incluye hematócrito y recuento de plaquetas).

Seguimiento

Los pacientes fueron valorados diariamente, al menos, hasta el séptimo día de calendario medido desde el inicio de la fiebre. En cada examen se evaluó sistemáticamente la presencia de derrames serosos y manifestaciones hemorrágicas (incluyendo prueba de torniquete positiva), además, se realizó una medición diaria del hematócrito. El recuento de plaquetas fue realizado al ingreso en todos los pacientes y se repetía cuando se presentaban cualquiera de los siguientes hallazgos: a) hemorragia espontánea; b) evidencia clínica de derrames serosos; c) viraje del hematócrito mayor o igual al 10%, y d) recuento de plaquetas previo inferior a 120.000/ μ l.

Entre las primeras 48 y 96 h de enfermedad se tomó una muestra de suero que se empleó para las pruebas de aislamiento viral y titulación de anticuerpos. Se tomó otra muestra de suero después del día 7 de enfermedad, para realizar la segunda titulación de anticuerpos.

Desenlaces

La definición de DH, aplicando los criterios de la OMS, incluyó la presencia de alguna manifestación hemorrágica (o una prueba de torniquete positiva), al menos un recuento de plaquetas inferior a 100.000/ μ l y evidencia de extravasación plasmática (documentada por viraje del hematócrito > 20% o la presencia de efusiones)¹². Este último criterio y la aparición de un recuento de plaquetas inferior a 50.000/ μ l (trombocitopenia profunda) también fueron evaluados en forma independiente como desenlaces.

Almacenamiento de los datos y análisis estadístico

La información demográfica, clínica y serológica de los pacientes, fue almacenada en una base de datos electrónica (Microsoft Excel 97, Microsoft Corp.), practicando doble digitación comparativa. Las definiciones de los desenlaces fueron aplicadas en esta base de forma sistemática a todos los pacientes. El análisis de los datos se adelantó utilizando el paquete estadístico Stata versión 5.0 (Stata Corp.). Se consideró como variable de exposición, el uso de al menos una dosis de dipirona durante las primeras 96 h de enfermedad. Para cada uno de los desenlaces se determinó el riesgo relativo asociado a la exposición, con intervalos de confianza del 95% (IC 95%) y valor de p. Además, mediante una prueba T se comparó los recuentos mínimos de plaquetas y de leucocitos hallados en cada grupo.

Resultados

Se incluyeron 110 pacientes con dengue, de los cuales 17 recibieron dipirona durante los primeros 4 días de la enfermedad. No hubo diferencias estadísticamente significativas para las variables de edad, sexo, exposición a otros medicamentos o antecedentes alérgicos (tabla 1). Las frecuencias de los síntomas referidos y los hallazgos de la primera valoración médica, fueron similares en ambos grupos (tabla 2).

Durante los días de seguimiento la presencia de fiebre después del cuarto día de enfermedad tuvo una frecuencia similar en ambos grupos. Tampoco hubo diferencias en el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) (diclofenaco e ibuprofeno) y de antihistamínicos durante el seguimiento. Ningún paciente recibió dipirona después del ingreso al estudio.

Del total de pacientes incluidos, 7 pacientes desarrollaron DH (6,36%), 17 (7 con DH y 10 con DC) mostraron evidencia de extravasación plasmática y tres (con DH) presentaron recuentos plaquetarios menores a 50.000/ μ l.

TABLA 1. Características de los pacientes con dengue

	Todos (n = 110)		Expuestos a dipirona (n = 17)		No expuestos a dipirona (n = 93)		Valor p
Sexo masculino (%) ^a	58	(52,7)	9	(52,9)	49	(52,7)	0,98
Edad en años ^b	29,4	±15,4	25,4	±8,7	30,1	±16,3	
Horas de enfermedad ^b	71,9	±19,8	67	±15,7	72,8	±20,4	
Medicamentos ^c							
Diclofenaco	41	(37,3)	6	(35,3)	35	(37,6)	0,85
Ibuprofeno	16	(14,5)	2	(11,8)	14	(15,1)	0,72
Acetaminofeno	103	(93,6)	15	(88,2)	88	(94,6)	0,32
Loratadina	4	(3,6)	0	(0,0)	4	(4,3)	0,38
Ranitidina	3	(2,7)	0	(0,0)	3	(3,2)	0,45
Antecedentes							
Rinitis alérgica	4	(3,7)	1	(5,9)	3	(3,3)	0,60
Asma	1	(0,9)	0	(0,0)	1	(1,1)	0,67
Drogas en el seguimiento ^d							
AINE ^e	5	(6,7)	0	(0) ^g	5	(7,8) ^h	0,34
Antihistamínicos ^f	15	(20,0)	2	(18,2) ^g	13	(20,3) ^h	0,87

^aA menos que se especifique lo contrario, se muestra el número de pacientes y el porcentaje (%) entre paréntesis.^bMedia y desviación estándar.^cAdministrados en las primeras 96 h, antes del ingreso al estudio.^dMedicamentos recibidos después de las primeras 96 h de enfermedad.^eDiclofenaco o ibuprofeno. Ningún paciente recibió dipirona después del ingreso al estudio.^fLoratadina o hidroxizina.^gn = 11.^hn = 64.

TABLA 2. Manifestaciones clínicas de las cohortes de pacientes con dengue

Manifestación	Todos (n = 110)	Expuestos a dipirona (n = 17)	No expuestos a dipirona (n = 93)	Valor p
Síntomas ^a				
Cefalea ^b	105 (95,5)	17 (100)	88 (94,6)	0,33
Dolor retroocular	77 (70,0)	13 (76,5)	64 (68,8)	0,53
Mialgias	104 (94,5)	16 (94,1)	88 (94,6)	0,93
Artralgias	95 (86,4)	14 (82,4)	81 (87,1)	0,60
Escalofríos	104 (94,5)	16 (94,1)	88 (94,6)	0,93
Hiporexia	103 (93,6)	15 (88,2)	88 (94,6)	0,32
Dolor de garganta	41 (37,3)	8 (47,1)	33 (35,5)	0,36
Tos	32 (29,4)	7 (41,2)	25 (27,2)	0,24
Rinorrea	22 (20,2)	5 (29,4)	17 (18,5)	0,30
Náuseas	85 (77,3)	13 (76,5)	72 (77,4)	0,93
Vómito	37 (33,6)	5 (29,4)	32 (34,4)	0,69
Diarrea	34 (30,9)	8 (47,1)	26 (28,0)	0,12
Dolor abdominal	60 (54,5)	8 (47,1)	52 (55,9)	0,50
Visión borrosa	50 (45,5)	8 (47,1)	42 (45,2)	0,89
Mareo	81 (73,6)	13 (76,5)	68 (73,1)	0,77
Fosfenos	26 (23,6)	7 (41,2)	19 (20,4)	0,06
Convulsiones	1 (0,9)	0 (0,0)	1 (1,1)	0,67
Somnolencia	71 (64,5)	14 (82,4)	57 (61,3)	0,10
Irritabilidad	64 (58,2)	9 (52,9)	55 (59,1)	0,63
Examen físico inicial				
Fiebre	19 (17,3)	2 (11,8)	17 (18,3)	0,51
Hipotensión	1 (0,9)	0 (0,0)	1 (1,1)	0,67
Hipotensión ortostática	22 (20,0)	4 (23,5)	18 (19,4)	0,69
Edema palpebral	17 (15,5)	3 (17,6)	14 (15,1)	0,79
Edema de MMII	3 (2,7)	1 (5,9)	2 (2,2)	0,39
Hepatomegalia	2 (1,8)	0 (0,0)	2 (2,2)	0,54
Dolor abdominal	48 (43,6)	6 (35,3)	42 (45,2)	0,45
Exantema	51 (46,8)	13 (76,5)	38 (41,3)	0,47
Manifestaciones hemorrágicas ^c	60 (54,5)	9 (52,9)	51 (54,8)	0,89
Hemorragias espontáneas	18 (16,4)	3 (17,6)	15 (16,1)	0,88
Sólo prueba de torniquete positiva	42 (38,2)	6 (35,3)	36 (38,7)	0,79
Fiebre después del cuarto día	37 (34,3)	5 (29,4)	32 (35,2) ^d	0,65

^aPresentes durante las primeras 96 h de enfermedad.^bNúmero de pacientes y porcentaje (%) entre paréntesis.^cComprende hemorragias espontáneas o al menos una prueba de torniquete positiva.^dn = 91.

MMII: miembros inferiores.

TABLA 3. Complicaciones asociadas a la administración temprana de dipirona en una cohorte de pacientes con dengue

Desenlace	Expuestos (n = 17) (%)	No expuestos (n = 93) (%)	Riesgo relativo	IC 95%	Valor p
Dengue hemorrágico	4 (23,5)	3 (3,2)	7,29	1,79-29,72	0,002
Fuga plasmática*	5 (29,4)	12 (12,9)	2,28	0,92-5,64	0,08
Plaquetas < 50.000**	2 (11,8)	1 (1,1)	10,94	1,05-114,05	0,01

*Se consideró fuga plasmática la presencia de un viraje del hematócrito mayor del 20% o la aparición de signos clínicos de efusión pleural o ascitis.

**Trombocitopenia profunda definida como al menos un conteo de plaquetas menor de 50.000/μl durante el seguimiento.

IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

Ningún paciente falleció durante la enfermedad. Comparando los pacientes con DH y DC, no hubo diferencias en las variables de edad, sexo, hallazgos clínicos en la evaluación basal y los medicamentos utilizados después del ingreso al estudio ($p > 0,15$ en todas las variables).

En un análisis bivariado, la exposición a dipirona se asoció con un mayor riesgo de sufrir DH y de presentar trombocitopenia profunda ($< 50.000/\mu\text{l}$). La extravasación plasmática fue más frecuente en los pacientes expuestos pero no hubo una asociación estadísticamente significativa (tabla 3).

El recuento mínimo de plaquetas documentado en los pacientes expuestos a dipirona, cuyo promedio fue de 105.588,2 plaquetas/μl, fue significativamente menor que el de los pacientes no expuestos, quienes tenían un promedio de 145.698,9 plaquetas/μl (diferencia: 40.110,69 plaquetas/μl; IC 95%: 1.597,36 a 78.624,02; $p = 0,04$). El recuento mínimo de leucocitos de los pacientes expuestos a dipirona (promedio: 3.000/μl) fue similar al grupo no expuesto (diferencia: 500; IC 95%: -520,4 a 1.520,4; $p = 0,33$).

No hubo una asociación estadísticamente significativa entre la administración de diclofenaco y el riesgo de desarrollar DH (riesgo relativo [RR]: 0,67; IC 95%: 0,14-3,31; $p = 0,62$) y, en el caso del ibuprofeno, ninguno de los 16 pacientes expuestos a este medicamento presentó este desenlace (RR: 0; $p = 0,26$). La exposición a estos AINE no representó diferencias en la intensidad de la trombocitopenia, el riesgo de fuga plasmática o en el recuento mínimo de leucocitos (datos no mostrados).

Discusión

La gravedad de la enfermedad tras la infección por el virus del dengue, es documentada mediante la presencia o ausencia de los criterios de DH propuestos por la OMS^{5,6}. Los resultados de este estudio muestran una mayor incidencia de DH en quienes recibieron dipirona. La comparación de las cohortes, expuesta y no expuesta a dipirona, en aspectos como los síntomas y hallazgos al examen físico de ingreso, no mostró ninguna asociación entre las características clínicas del dengue y la utilización del fármaco, descartando la influencia de variables clínicas de confusión (tabla 2).

Explorando la asociación de la dipirona con los parámetros que soportan la definición de DH, se evidencia una relación entre este medicamento y un menor recuento de plaquetas. Aunque, la extravasación plasmática fue más frecuente en los pacientes expuestos, en este aspecto no hubo una asociación estadísticamente significativa. La aparición de manifestaciones hemorrágicas no fue evaluada en este estudio de cohortes, debido a que la mayo-

ría de los pacientes (54,5%) ya presentaban este desenlace al momento del ingreso.

La trombocitopenia es un rasgo característico del dengue⁵, sin embargo, su patogenia no está totalmente esclarecida¹³. Se ha sugerido que una supresión de la médula ósea inducida por el virus deprime la síntesis de plaquetas¹⁴. Además, se ha descrito la producción de autoanticuerpos antiplaquetarios del tipo inmunoglobulina M (IgM) en pacientes con dengue, siendo mayor en los casos de DH y síndrome de choque por dengue que en quienes tienen DC. La presencia de estos autoanticuerpos genera lisis de las plaquetas por activación de la vía del complemento e inhibe la agregación plaquetaria inducida por adenosín difosfato¹⁵.

La trombocitopenia también puede generarse como efecto adverso de diversos medicamentos. Se ha demostrado un incremento en los niveles séricos de IgG con actividad antiplaquetaria, tras la administración de algunos fármacos incluyendo análogos de la dipirona¹⁶. A manera de hipótesis, la administración de dipirona podría acentuar los mecanismos inmunológicos implicados en la reducción plaquetaria del dengue como pareció ocurrir en la cohorte estudiada. Sin embargo, se requerirían estudios *in vitro* para determinar la probable interacción entre la patogenia del dengue y la respuesta inmunológica a los medicamentos empleados.

La dipirona es un fármaco ampliamente utilizado en Colombia y en otros países como Brasil, Francia, Alemania, Israel, España y Tailandia, entre otros¹¹. Los efectos adversos relacionados con la depresión medular han llevado a su proscripción en Estados Unidos, sin embargo, la evidencia disponible en otros escenarios, donde la dipirona muestra una incidencia muy baja de efectos adversos cuando se utiliza como analgésico^{17,18}, lleva a considerar que los resultados del presente estudio sólo deben extrapolarse a aquellos pacientes con diagnóstico presuntivo o confirmado de dengue, a la espera de información sobre la seguridad de la dipirona en otras patologías.

En conclusión, en el grupo de pacientes adultos con dengue la administración de dipirona en los primeros 4 días de la enfermedad, se asoció a un menor recuento de plaquetas, una mayor incidencia de trombocitopenia profunda y consecuentemente, a un mayor riesgo de DH. Mientras no se disponga de nueva información que contradiga o respalde estos hallazgos, sugerimos evitar el uso de este medicamento en los casos clínicamente indicativos de dengue.

Bibliografía

1. Kautner I, Robinson MJ, Kuhnle U. Dengue virus infection: Epidemiology, pathogenesis, clinical presentation, diagnosis, and prevention. *J Pediatr*. 1997;131:516-24.

2. Halstead SB. The XXth century dengue pandemic: need for surveillance and research. *World Health Stat Q.* 1992;45:292-8.
3. SIVIGILA. Boletín Epidemiológico Semanal. Semana epidemiológica No. 26. Junio 22-28 de 2003. Disponible en: www.col.ops-oms.org/sivigila/2003/BOLE26_03.pdf
4. Guzmán MG, Kouri GP, Bravo J, Soler M, Vázquez S, Morier L. Dengue hemorrhagic fever in Cuba, 1981: A Retrospective Seroepidemiologic Study. *Am J Trop Med Hyg.* 1990;42:179-84.
5. Organización Panamericana de la Salud. Dengue y Dengue Hemorrágico en las Américas: Guías para su prevención y control. Washington: Publicación Científica 548; 1995. p. 110.
6. Rigau-Pérez JG, Clark GG, Gubler DJ, Reiter P, Sanders EJ, Vorndam AV. Dengue and dengue haemorrhagic fever. *Lancet.* 1998;352:971-7.
7. Hedenmalm K, Spigset O. Agranulocytosis and other blood dyscrasias associated with dipyrrone (metamizole). *Eur J Clin Pharmacol.* 2002;58:265-74.
8. Backstrom M, Hagg S, Mjorndal T, Dahlqvist R. Utilization pattern of metamizole in northern Sweden and risk estimates of agranulocytosis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2002;11:239-45.
9. Van der Klauw MM, Goudsmit R, Halie MR, Van't Veer MB, Herings RM, Wilson JH, et al. A population-based case-cohort study of drug-associated agranulocytosis. *Arch Intern Med.* 1999;159:369-74.
10. Van der Klauw MM, Wilson JH, Stricker BH. Drug-associated agranulocytosis: 20 years of reporting in The Netherlands (1974-1994). *Am J Hematol.* 1998;57:206-11.
11. Bensenor IM. To use or not to use dipyrrone? Or maybe, Central Station versus ER? That is the question. *Sao Paulo Med J.* 2001;119:190-1.
12. Organización Panamericana de la Salud. Definiciones de Casos. Dengue. *Boletín Epidemiológico.* 2000;21:14-5.
13. Lei HY, Yeh TM, Liu HS, Lin YS, Chen SH, Liu CC. Immunopathogenesis of dengue virus infection. *J Biomed Sci.* 2001;8:377-88.
14. La Russa VF, Innis BL. Mechanisms of dengue virus-induced bone marrow suppression. *Baillieres Clin Haematol.* 1995;8:249-70.
15. Lin CF, Lei HY, Liu CC, Liu HS, Yeh TM, Wang ST, et. al. Generation of IgM anti-platelet autoantibody in dengue patients. *J Med Virol.* 2001;63:143-9.
16. Conti L, Fidani P, Chistolini A, Francesconi M, Gandolfo GM, Mazzucconi MG. Detection of drug-dependent IgG antibodies with antiplatelet activity by the antiglobulin consumption assay. *Haemostasis.* 1984;14:480-6.
17. Andrade SE, Martínez C, Walker AM. Comparative safety evaluation of non-narcotic analgesics. *J Clin Epidemiol.* 1998;51:1357-65.
18. Maj S, Lis Y. The incidence of metamizole sodium-induced agranulocytosis in Poland. *J Int Med Res.* 2002;30:488-95.