



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS



"Año de la Infraestructura para la integración"

**DIRECCION EJECUTIVA DE ACCESO Y USO DE MEDICAMENTOS
Area de Uso Racional de Medicamentos**

INFORME TECNICO 007-2005

METAMIZOL 1500 mg INYECTABLE

I. DATOS DE LA SOLICITUD

Institución:	Instituto Especializado de Salud Materno Perinatal (IESMP)
Medicamento Solicitado:	Metamizol 1500 mg/5ml ampolla
Alternativas del PNME 2002:	No consigna en la solicitud
Condicion(es) clinica(s) asociada(s): Dosificación señalada en solicitud: a) Adultos:	Tratamiento de Dolor postoperatorio 2 – 5 g cada 8 horas (EV ó IM)
Número de casos estimados:	Abr-May-Jun 2004 No consigna
Cantidad solicitada:	Abr-May-Jun 2004: no consigna
Costo estimado según la solicitud:	S/. 12.20

II. EVALUACION DE LA SOLICITUD:

Alternativas del PNME 2002:	Metamizol 1000 mg Ampolla
ATC:	N02BB ANALGÉSICOS Y ANTIPIRÉTICOS: PIRAZOLONAS
Grupo Terapéutico OMS:	2. ANTIINFLAMATORIOS 2.1 Analgésicos, antiinflamatorios no esteroideos
Precio de venta unitario:	S/. 12.20 para el tratamiento según la solicitud



"Año de la Infraestructura para la integración"

Dosis Diaria Definida: 3 g (parenteral)

Disponibilidad en el mercado:

Medicamento			Registros Sanitarios vigentes³
a) Medicamento solicitado:			
Metamizol	1500 mg	Ampolla x 3 ml	02
Metamizol	1500 mg	Ampolla x 5 ml	02
b) Medicamentos alternativos del petitorio:			
Metamizol	1000 mg	Ampolla x 2 ml	18
Clorhidrato de petidina	100 mg	Ampolla x 2 ml	01

- Metamizol es un derivado pirazolónico de efecto analgésico, antipirético, antiinflamatorio y antiespasmódico, es un inhibidor débil de la síntesis de prostaglandinas. Su acción sobre la ciclooxigenasa es dosis-dependiente, competitiva por el sustrato y reversible.
- La acción analgésica de metamizol se localiza en tres niveles: periférico, medular y central, con terminaciones aferentes a nivel talámico. La acción analgésica es dependiente de la dosis, alcanzándose un máximo con dosis de 2 g. Al ser un analgésico no ácido, tiene cierta afinidad por los tejidos nerviosos, acumulándose a nivel de las terminaciones nerviosas, inhibiendo la síntesis de prostaglandinas y evitando la sensibilización del nociceptor. Además, también actúa sobre receptores opiáceos presinápticos periféricos. Se ha demostrado que ejerce un efecto analgésico al modificar los umbrales de las fibras aferentes finas mielinizadas (A Delta), pero principalmente por su acción sobre la médula espinal, apoyando la teoría de un mecanismo de acción más central que periférico. Metamizol deprime marcadamente la actividad en los axones ascendentes medulares, produciendo analgesia al activar la inhibición descendente cerebral. El aumento plasmático de beta-endorfinas es directamente proporcional al efecto analgésico de metamizol. Asimismo ejerce una ligera acción relajante de la musculatura lisa, lo que puede hacerlo útil en dolores de tipo cólico. El efecto antipirético de metamizol se atribuye a su metabolito activo 4-metilaminoantipirina (MAA), aunque metamizol y su otro metabolito 4 aminoantipirina (AA) poseen esta acción aunque en menor grado. Metamizol posee actividad antiinflamatoria propia, evidenciada a dosis farmacológicas sobre la capacidad migratoria de los neutrófilos, tanto espontánea como inducida por estímulos quimiotácticos.
- Esta indicado en dolor agudo post-operatorio o post-traumático, dolor cólico, dolor oncológico; fiebre (cuando es refractaria a otros antitérmicos). La dosis



"Año de la Infraestructura para la integración"

usual⁶ por vía oral es de 0.5 – 1g en dosis repetidas (tres veces al día), la dosis máxima recomendada es de 3 - 4g/día. La administración parenteral deberá ser considerada en aquellos pacientes en los cuales esta imposibilitada la vía oral, las dosis usuales son de 0.5 - 1g mediante la vía subcutánea, intramuscular ó intravenosa. Deberá ser administrada durante el menor tiempo posible.

- Metamizol se encuentra contraindicado en pacientes alérgicos a pirazonas, puede existir sensibilidad cruzada en pacientes que han tenido síntomas de asma, rinitis o urticaria después de la administración de ácido acetilsalicílico, paracetamol o antiinflamatorios no esteroideos; pacientes con historial de agranulocitosis por medicamentos, anemia aplásica, deficiencia de glucosa -6-fosfato deshidrogenasa, o porfiria aguda intermitente. Debe administrarse con precaución en pacientes con hipertensión arterial, infarto agudo de miocardio, insuficiencia hepática, insuficiencia renal, úlcera péptica o hemorragia digestiva reciente y discrasias sanguíneas
- No se han realizado estudios adecuados y bien controlados en humanos, aunque existe reporte de un niño que desarrolló tumor de Willms luego de que su madre recibiera metamizol durante el embarazo. En principio, el uso no se recomienda durante los 3 primeros meses (falta de estudios sobre teratogenia) y las seis últimas semanas del embarazo (inhibición de la síntesis de prostaglandinas), aceptándose tan sólo bajo estricta vigilancia clínica. El uso de metamizol durante otros periodos del embarazo sólo se acepta en caso de ausencia de alternativas terapéuticas más seguras. Los metabolitos activos del metamizol son excretados en leche materna alcanzando concentraciones mayores que en el plasma materno, sin embargo, no se encontraron metabolitos en leche 48 h después de la administración oral de metamizol. Se desconocen las posibles consecuencias en el lactante. Se recomienda suspender la lactancia materna o evitar la administración de este medicamento durante la misma.
- El metamizol en niños debe utilizarse en casos severos y cuando otras medidas hayan resultado ineficaces, o el paciente sea intolerante a otros agentes antipiréticos. Deberá administrarse durante el periodo más corto posible. Se recomienda estricto control clínico en niños menores de 1 año. Uso no recomendado en lactantes menores de 3 meses o niños de menos de 5 kg por posible alteración de la función renal.
- El tratamiento con metamizol conlleva un riesgo aumentado de reacciones anafilácticas y agranulocitosis. ambas reacciones pueden aparecer en cualquier momento después de iniciado el tratamiento y no muestran relación con la dosis diaria administrada, el riesgo de aparición de un shock anafiláctico parece ser mayor con las formas parenterales. Las reacciones adversas a nivel gastrointestinal incluyen náuseas, sequedad de boca y vómitos, se han



"Año de la Infraestructura para la integración"

observado erosiones gástricas con 3 g diarios de metamizol, pudiendo marcar esta dosis el límite de tolerancia gástrica en uso crónico; a nivel del sistema nervioso central: somnolencia, mareo, vertigo, agitación, alucinaciones, euforia y delirio; hematológicas como anemia hemolítica idiosincrásica, trombocitopenia, aplasia medular, anemia aplásica, anemia, agranulocitosis, reducción de la hemoglobina y leucocitosis (que, muchas veces en el tratamiento del dolor postoperatorio, pueden ser explicadas por la propia enfermedad); reacciones alérgicas como prurito, erupciones exantemáticas, urticaria, angioedema, eritema y anafilaxia (más frecuentes por vía parenteral); cuando se administra por vía intravenosa muy rápida se presentan síntomas de sofoco, palpitaciones o náuseas, cardiovasculares como hipotensión; se han descrito ocasionalmente problemas renales con oliguria o anuria, proteinuria y nefritis intersticial, principalmente en pacientes con depleción de volumen, en pacientes con historia previa de insuficiencia renal o en casos de sobredosis.

- El uso de dipirona en dolor es controversial en muchos países, debido a las altas dosis necesarias, el riesgo de toxicidad severa y que no ofrece ventajas clínicas sobre otros analgésicos⁶. su uso se considera justificado sólo en dolor severo cuando no exista ninguna otra alternativa disponible o conveniente.
- La dipirona es un analgésico controvertido. Su uso más frecuente ha sido para tratar el dolor postoperatorio, el dolor tipo cólico, el dolor en el cáncer y en la migraña y en muchos países, como en Rusia, España, Brasil y en muchas partes de Sudamérica y África es el analgésico de primera línea no opioide más popular (PASG 1999). En otros ha sido prohibido (EEUU - 1977 e Inglaterra) porque su uso se asocia con el desarrollo de discrasias sanguíneas potencialmente mortales, tales como agranulocitosis, anemia aplásica, púrpura trombocitopénica y anemia hemolítica⁶. En Rusia, la dipirona y sus varias combinaciones, son los analgésicos no opioides más ampliamente utilizados, alcanzando el 45% del consumo. En España el uso de la dipirona fue más de 200 millones de dosis diarias (3 g) durante cuatro años y en Brasil su uso es diez veces mayor. En países como Brasil o España la dipirona se encuentra disponible sin prescripción médica (OTC) y se usa como el equivalente de la aspirina y el paracetamol.
- Una revisión sistemática¹⁰ (incluyó 15 ECA) comparó metamizol contra placebo y/o controles activos. Los medicamentos evaluados como control activo fueron dexketoprofeno (12.5 mg o 25 mg), ketorolaco oral 10 mg, ketorolaco intramuscular 30 mg, petidina intramuscular 100 mg, tramadol endovenoso 100 mg y suprofenol rectal 300 mg, ibuprofeno oral 400 mg, paracetamol 500 o 1000 mg, aspirina 600/650 mg, flurbiprofeno 50 mg y ketoprofeno (25 mg o 50 mg). En cinco ensayos (288 pacientes) la tasa de respuesta media (proporción de pacientes que obtuvo al menos 50% de alivio del dolor) con una dosis única de dipirona oral 500 mg fue 73% (rango 54% a 87%) y con



"Año de la Infraestructura para la integración"

placebo fue 32% (19% a 41%) en el dolor postquirúrgico moderado a intenso durante 4 a 6 horas. En dos estudios (113 pacientes) la tasa de respuesta con la dipirona por vía oral en dosis de 1 g. Fue 69% (61% y 77%) y con placebo fue 20% (11% y 25 %). En un estudio (70 pacientes) la tasa de respuesta con dipirona intramuscular 2 g. Fue 74% y con placebo fue 46%. No se pudo realizar ningún análisis sobre los efectos adversos. Las tasas de respuesta en los ensayos con controles activos fueron similares a los informados en los ensayos controlados con placebo. Según los autores, la dosis única de dipirona parece tener eficacia similar al ibuprofeno 400 mg. y otros analgésicos usados frecuentemente en el tratamiento del dolor postoperatorio de moderado a intenso. Los efectos adversos más comunes fueron somnolencia, molestias estomacales y náuseas.

- Metamizol es usado principalmente para tratar el dolor causado por cólico renal o biliar agudo. Numerosos estudios encontraron que 2 - 2.5 gramos de metamizol parenteral, solo o en combinación con un espasmolítico, es eficaz para esta indicación (Schmieder et al, 1993; Arellano y Sacristán, 1990; Sanahuja et al, 1990; Lehtonen et al-, 1983). Sin embargo, metamizol no ofrece ninguna ventaja sobre opiáceos (Arellano y el Sacristán, 1990) o diclofenaco intramuscular (Marthak et al-, 1991);
- Metamizol oral 0.5 - 1 gramo (dosis única o 3 veces/día) es eficaz para la analgesia asociada con dolor dental, dolor postoperatorio, dolor neurológico crónico (Reynolds, 1992; Arellano & Sacristán, 1990; Hempel, 1986; von Szeged y Michos, 1986; Paeile & Gallardo, 1974), y en dolor después de cirugía ginecológica (Bloch et al, 1985). La administración intramuscular o intravenosa de 2.5 gramos de metamizol fue eficaz en el tratamiento del dolor postoperatorio y era comparable con dosis parenterales de 50 a 100 mg de meperidina o clorhidrato de petidina (Arellano y el Sacristán, 1990; Hempel, 1986; Patel et Al-, 1980; Lal et Al-, 1973).
- Entre otras consideraciones para la adquisición, prescripción y uso de analgésicos en dolor postoperatorio se encuentran:

Coste Tratamiento/día y Coste tratamiento completo*:

- La dosificación promedio de Metamizol es de 3g con un costo diario de S/. 0.66 (metamizol 1gr) ó de S/.6.60 (metamizol 1,5g)
- La dosificación de diclofenaco sódico intramuscular promedio es de 75 mg cada 8 horas, con un costo diario promedio de S/. 0.54.
- La dosificación de clorhidrato de petidina oscila entre 50 - 100 mg/día, con un costo diario que oscila entre S/.1.735 a 3.47

* PRECIO DE METAMIZOL 1000mg ampolla x 2 ml: S/. 0.22 (MINSa) - S/. 0.256 (ESSALUD)



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS



"Año de la Infraestructura para la integración"

- La dosificación de morfina sulfato entre 10 - 20 mg/día, con un costo diario que oscila entre S/.1.37 a 2.74

En el tratamiento del dolor post-operatorio diclofenaco es más costo efectivo que metamizol, sin embargo los narcóticos (petidina, morfina) son alternativas eficaces y seguras.

Estimación del número de pacientes año candidatos al tratamiento por el IESMP: No consigna en solicitud.

Coste estimado anual: El Comité Farmacológico de IESMP no consigna la cantidad autorizada para adquisición.

III. CONCLUSIONES

1. Metamizol es un analgésico y antipirético eficaz, pero ha producido efectos adversos severos e imprevisibles. No ofrece ninguna ventaja en cuanto a eficacia clínica sobre los opioides u otros analgesicos actualmente disponibles en el PNME (diclofenaco, petidina) y no se puede recomendar como de primera línea para el tratamiento de dolor.
2. En el país existen registros sanitarios vigentes y disponibilidad en el mercado de metamizol 1000 mg (18 R. S.) así como de otros analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (diclofenaco 75 mg) y opioides (clorhidrato de petidina) que se encuentran incluidas en el PNME 2002. Actualmente Metamizol 1500mg/5ml sólo tiene 2 registros sanitarios vigentes lo cual generaría una situación cuasimonopólica.
3. Para el tratamiento de dolor postoperatorio las alternativas incluidas en el PNME 2002 tienen similar o mejor eficacia y seguridad. Existiendo además metamizol 1000 mg ampolla, la cual esta destinada principalmente para su uso como antipirético, en condiciones en las cuales no se pueda utilizar la via oral (paracetamol ó ibuprofeno) o se contraindique el uso de diclofenaco o petidina.
4. Los protocolos de tratamiento del dolor postoperatorio¹¹ sitúan como tratamiento de elección a medicamentos como morfina, petidina, y diclofenaco, dejando como alternativa de tercera línea a metamizol debido principalmente a sus efectos adversos.
5. Petidina y Diclofenaco son alternativas de mejor costo-eficacia y costo-seguridad que Metamizol en el tratamiento del dolor post-operatorio.
6. Por las razones descritas anteriormente, la Dirección Ejecutiva de Acceso y Uso de Medicamentos, de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas,



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS



"Año de la Infraestructura para la integración"

considera que la adquisición efectuada de **Metamizol 1500 mg ampollas**, autorizada por el Comité Farmacológico del Instituto Especializado Materno Perinatal, no se encuentra justificada.

7. La Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, en aras de preservar la salud de la población y promover el uso racional de los medicamentos dispone que a partir de la fecha, no deberán efectuarse adquisiciones del medicamento **metamizol 1500 mg ampollas**, bajo responsabilidad, según lo dispuesto en el artículo 2 de la Resolución Ministerial N° 611/MINSA.

IV. BIBLIOGRAFIA:

1. Essalud. Base de precios licitación II-2004
2. Ministerio de Salud del Perú. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Base de Datos PERUDIS. Accesado en marzo del 2005.
3. Ministerio de Salud del Perú. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Base de Precios – Area de Acceso. Marzo 2005.
4. American Society of Health-System Pharmacist. Pharmacist Drug Handbook 2001. Cefotaxime. Pag 249-251.
5. AHFS drug information. Disponible en <http://www.ashp.org/ahfs>. Accesado en marzo del 2005.
6. Drug Dex – Micromedex. Disponible en <http://www.thomsonhc.com/home>. Accesado en marzo del 2005.
7. Schedule of Pharmaceutical Benefits for Approved Pharmacists and Medical Practitioners. Effective 1 December 2004.
8. WHO collaborating Centre for Drug Statistic Methodology. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) and Defined Daily Dose (DDD) index 2005. con acceso el 12 de Abril de 2005 en <http://www.whocc.no/atcddd/>.
9. United Nations. *Consolidated list of products whose consumption and/or sale have been banned, withdraw, severely restricted or not approved for governments.* 2003
10. Edwards JE, Meseguer F, Faura CC, Moore RA, MQuay HJ. Dipirone en dosis única para el dolor agudo postoperatorio (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2005 Número 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible a: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2005 Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
11. Vallano A, Lilinares J, Laporte JR. Impact of analgesic drug-use guidelines for the management of postoperative pain: a drug utilization study. *Internacional Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics.* 2003;41(4):165-170.

JVS/SVL/MHP/mhp

Av. Arenales 1302 Oficina 320 Jesús María
Telf. 2658774-2658775-2658776/Telefax 4705997 2660990
e-mail: durm@digemid.minsa.gob.pe

