



INFORME TÉCNICO N° 10-2012

Clonixinato de Lisina 100 mg/2ml iny
Clonixinato de Lisina 125 mg Tab

I. DATOS DE LA SOLICITUD

Medicamento solicitado	: Clonixinato de Lisina 100 mg/2ml iny Clonixinato de Lisina 125 mg Tab
Indicación/Condición Clínica	: Tratamiento del dolor post quirúrgico, dolor somático o visceral, dolor post traumático y/o migraña

II. ANÁLISIS DE LA LITERATURA CIENTÍFICA

El dolor es considerado una realidad ineludible ligada al acto quirúrgico y al periodo postoperatorio.

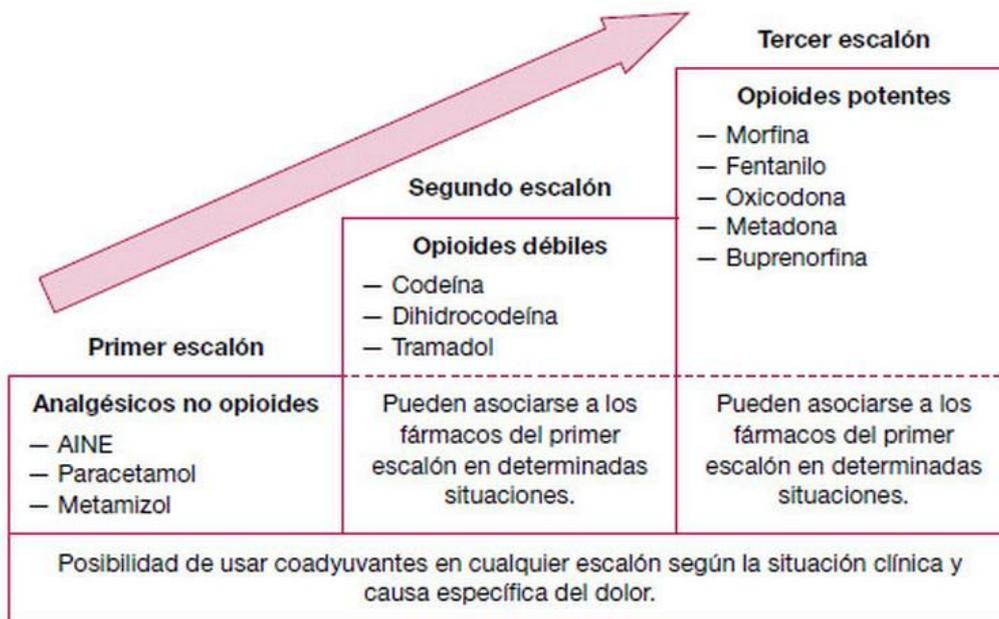
La necesidad del adecuado tratamiento del dolor postoperatorio engloba una serie de discusiones sobre cuál es el mejor medicamento para ser utilizado en el tratamiento del dolor moderado a severo. El tratamiento actual del dolor postoperatorio continúa siendo insuficiente y se sabe que las vías habituales de administración de los analgésicos presentan múltiples inconvenientes e incluso algunos métodos y fármacos analgésicos pueden presentar problemas aún mayores que el dolor mismo.¹

Durante décadas, se suspendió la analgesia para los pacientes con dolor abdominal agudo hasta establecer un diagnóstico definitivo por temor a que ocultara los síntomas, alterase los hallazgos físicos o en última instancia, retardase el diagnóstico y el tratamiento de una afección quirúrgica. Existen diversas barreras en la determinación del uso apropiado de la analgesia en pacientes con dolor abdominal agudo. Las más importantes son: la ausencia de datos adecuados basados en la evidencia, discordancia entre la percepción del dolor por los médicos y sus pacientes y la preocupación por el diagnóstico quirúrgico equivocado una vez administrada la analgesia. A pesar de los adelantos fisiológicos y del progreso reciente en el alivio del dolor, la analgesia temprana para los pacientes con dolor abdominal agudo no es un tratamiento convencional. Los estudios recientes indican que la analgesia temprana y eficaz aún en el abdomen agudo no interfiere con el diagnóstico e incluso facilita el examen inicial; en este caso se pueden considerar diversas modalidades de analgesia. La administración temprana de analgesia a los pacientes con dolor

¹ MINSa-DIGEMID. Informe Técnico N° 002-2007. Clonixinato de Lisina 200mg/4ml Amp. Clonixinato de Lisina 100mg/2ml Amp.

abdominal agudo puede aliviar considerablemente el dolor y no dificulta el diagnóstico, que incluso puede verse facilitado a pesar de la menor intensidad de los signos físicos.²

La escalera analgésica de la OMS ha sido aplicada universalmente aunque no ha sido evaluada mediante ECA. Con su uso se puede conseguir un porcentaje de alivio del dolor del 45% - 100%. Algunos autores proponen añadir un cuarto escalón a la escalera analgésica de la OMS en caso de persistencia del dolor a pesar del uso correcto de la escalera, y comprendería técnicas instrumentales, como la administración epidural de opioides, bloqueos simpáticos y otras técnicas de analgesia quirúrgica.



Escalera analgésica de la OMS modificada

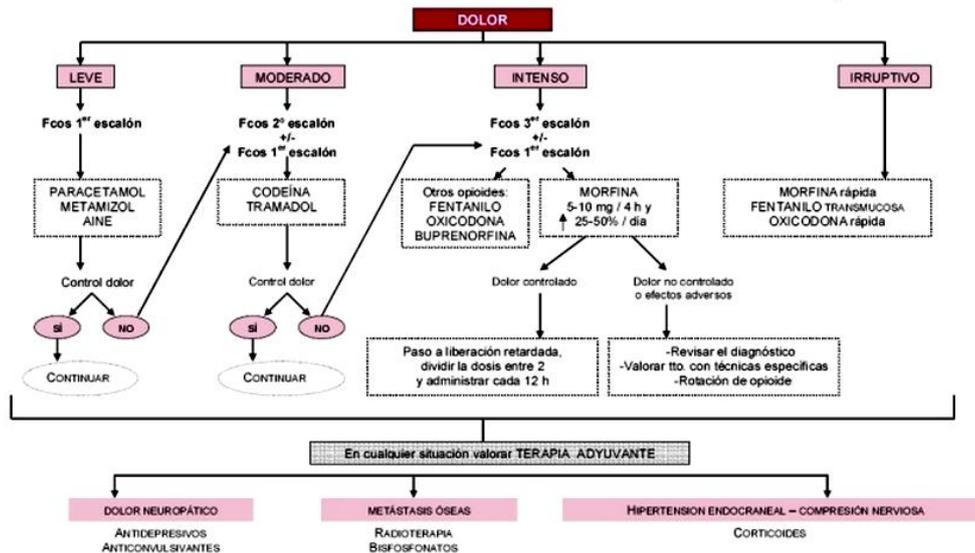
Los AINE y el paracetamol se han mostrado eficaces frente al placebo. No existen diferencias entre los distintos AINE. Los AINE son la primera opción en el dolor de etiología ósea y en las metástasis óseas.

En el tercer escalón, morfina es el fármaco de elección. Oxycodona, metadona y fentanilo no son más eficaces que morfina. Metadona tiene una vida media larga, con el riesgo de acumulación, y una gran variabilidad en la respuesta, lo que dificulta su dosificación.

Fentanilo tiene la ventaja de la administración en forma de parches transdérmicos lo que permite su utilización en caso de dificultades para la deglución, problemas de cumplimiento o por preferencias de los pacientes. Su efecto dura 72 horas; ello dificulta los ajustes de dosis, por lo que no se recomienda en el caso de dolor inestable ni se recomienda iniciar su uso en los últimos días de la vida. Buprenorfina puede administrarse por vía oral, parenteral y transdérmica. Existe menos evidencia sobre su uso y no ha sido evaluada frente a otros opioides.³

² Manterola C. Astudillo P. Losada H. Pineda V. Sanhueza A. Vidal M. Analgesia para los pacientes con dolor abdominal agudo. La Biblioteca Cochrane Plus, 2008, Número 2 UPDATE SOFTWARE.

³ Ministerio de Sanidad y Consumo España. Guía de la Práctica Clínica sobre Cuidados Paliativos. Versión resumida 2008 [En línea]. [Fecha de consulta: Febrero 2012]. URL disponible en: http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_428_Paliativos_Osteba_resum.pdf



Algoritmo del tratamiento del dolor en cuidados paliativos

El clonixinato de lisina es un analgésico antiinflamatorio no esteroideo (AINE) con actividad antipirética y es un derivado del ácido nicotínico. Los AINEs son útiles en el dolor leve a agudo ya que tiene la propiedad de disminuir la fiebre sin modificar de manera significativa la temperatura corporal, su efecto antiinflamatorio es muy importante y la mayoría inhibe la síntesis de prostaglandinas. Existen dos isoenzimas de la síntesis de prostaglandinas G/H con actividad de ciclo-oxigenasa COX1 que se localiza en el tracto intestinal superior y hace que disminuya la secreción de ácido aumentando la secreción de moco y bicarbonato; y COX2 que mide la respuesta inflamatoria. En cuanto al efecto antinociceptivo central se ha descartado su interacción directa con los receptores opioides y con los receptores 5-HT. Algunos estudios indican que los efectos antinociceptivos centrales dependerían de una acción de bloqueo de las corrientes entrantes de calcio a las células nerviosas. Sin embargo, los AINEs pueden dañar las vías gastrointestinales por lo que constantemente se buscan medicamentos que tengan el mismo éxito para aliviar el dolor sin causar efectos secundarios. Como los AINEs inhiben la COX1 puede producir úlceras gastrointestinales así como otras complicaciones como hemorragia gástrica, obstrucción y perforación..⁴ No adelantar conclusiones... la fuente es del año 1999

El clonixinato de lisina con ergotamina además del efecto analgésico, antiinflamatorio y antipirético del clonixinato de lisina, tiene los efectos siguientes: vasoconstrictor de los vasos cerebrales y antimigrañoso, lo que permite un alivio rápido, eficaz y seguro de jaquecas y cefaleas. Este medicamento presentó más contraindicaciones en caso de

⁴ Aranguren E. Clonixinato de lisina. Actualización farmacológica y clínica. Revista Argentina de Farmacología Clínica y farmacoepidemiología 1999,(6):2:84-98



úlceras pépticas o hemorragias gastroduodenales y se recomienda precaución especial en caso de enfermedad coronaria, insuficiencia vascular periférica u oclusiva, hipertensión arterial severa, insuficiencia hepática o renal. El clonixinato de lisina se ha utilizado en tratamientos para controlar la migraña.⁵

Clonixinato de lisina es un medicamento no considerado en la 17^o Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud, ni en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) vigente.

En el Perú a Julio del 2012, el principio activo de clonixinato de lisina se encuentra registrado en la forma farmacéutica de comprimidos de 125 mg y de ampollas de 200 mg/4ml para uso parenteral (tanto aplicación IM como EV) con 04 registros sanitarios vigentes en la forma solución parenteral y 12 en la forma de comprimidos.⁶

1. EFICACIA

- UPTODATE : No se encuentra información de clonixinato de lisina con ninguno de sus sinónimos "lysine clonixinate", "clonixin lysine" y "clonixin".
- MICROMEDEX 2011. Clonixinato de lisina se ha estudiado en el tratamiento de la gonartrosis, dismenorrea, esguince de tobillo, dolor de cabeza, y dolor postoperatorio de leve a moderado en dosis de 125 a 250 mg tres veces al día. Los resultados clínicos han demostrado la eficacia general de clonixinato de lisina en estos usos, sin embargo, las poblaciones de pacientes han sido típicamente pequeñas con tratamientos cortos. Al igual que con otros medicamentos anti-inflamatorios no esteroideos, los efectos adversos han sido comúnmente en el tracto gastrointestinal (náuseas, vómitos, dolor epigástrico y pirosis) y el sistema nervioso central (dolor de cabeza, mareos y somnolencia). Se requieren estudios adicionales para definir su función en la terapia. Se indica además que estos usos no están aprobados por la Food and Drug Administration (FDA).⁷

Tratamiento del dolor posoperatorio o post traumático.

- UPTODATE: para el tratamiento del dolor postoperatorio recomienda:⁸
 - Los regímenes de control del dolor debe ser adaptado a las necesidades de cada paciente, teniendo en cuenta la edad del paciente, condición médica y física, el nivel del miedo/ansiedad, las preferencias personales, el tipo de procedimiento quirúrgico, y la respuesta.
 - Sugiere la analgesia preventiva con medicamentos como ibuprofeno, ketorolaco, inhibidores COX-2 y gabapentina antes de la inducción de la anestesia general. Estos agentes son particularmente útiles para disminuir las puntuaciones del dolor postoperatorio en los pacientes quirúrgicos ambulatorios.

⁵ Agraz L. Celis S. Estudio químico y clínico de trimetilfloroglucinol y clonixinato de lisina en una misma capsula. Métodos de investigación 3 junio del 2003. México

⁶ Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Base de Datos de Registro Sanitario del Perú. SI-DIGEMID [Fecha de consulta: Febrero del 2012].

⁷ MICROMEDEX ® (versión 1.0). DRUGDEX® Evaluations Clonixin [Fecha de consulta: Febrero 2012]. URL disponible en: <http://www.thomsonhc.com/>.

⁸ Bhavani-Shankar. Management of postoperative pain. UpToDate® (version 19.3). [Internet]. [Fecha de consulta: Febrero 2012]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>



- Después de la cirugía ambulatoria, bajo sedación, se sugiere el tratamiento del dolor agudo en la sala de recuperación por vía endovenosa con fentanilo, seguido por los analgésicos orales, tales como codeína y paracetamol/codeína, o combinaciones de AINEs al alta.
 - En procedimientos quirúrgicos abiertos o laparoscópicos bajo anestesia general, se sugiere la analgesia controlada con narcóticos por vía intravenosa como morfina en el postoperatorio. La adición de AINEs, si no hay contraindicaciones, puede reducir el requisito de estupefacientes y mejorar la calidad de la analgesia.
 - Para los pacientes sometidos a grandes cirugías abdominales con incisiones grandes y los crónicamente dependientes de narcóticos para el alivio del dolor, se sugiere la anestesia neuroaxial, además de la anestesia general. El enfoque neuroaxial proporciona analgesia postoperatoria. Se usa por vía intratecal o epidural morfina, para proporcionar alivio del dolor postoperatorio de aproximadamente 18 a 24 horas, lo que puede ser complementado con AINEs, sin aumentar el riesgo de compromiso respiratorio postoperatorio. Si el alivio del dolor no es satisfactoria con esta combinación, se adicionarán narcóticos intravenosos que serán proporcionados y controlados por el personal del servicio para el dolor. Ketamina puede ser utilizado como un adyuvante.
 - Para aquellos pacientes en los que se requiere el alivio del dolor durante un periodo más largo que puede ser proporcionada por una dosis única neuroaxial de morfina, se sugiere el tratamiento posoperatorio con analgesia epidural controlada, siempre y cuando sea necesario, a través de una punción lumbar o catéter torácico epidural antes de la cirugía. Infusiones epidurales postoperatorios son supervisados por el personal de servicio del dolor postoperatorio.
 - Para los pacientes con obesidad mórbida, se sugiere analgesia postoperatoria por vía epidural para reducir el riesgo de depresión respiratoria. El uso de sólo la administración epidural de anestésicos locales es una opción.
- Joshi GP. Y col. realizaron una búsqueda sistemática con el objetivo de evaluar la literatura disponible sobre el manejo del dolor después de la cirugía de hernia. Se revisaron estudios aleatorizados publicados entre enero de 1996 y marzo del 2009, se evaluaron las intervenciones con analgésicos y anestésicos en la cirugía abierta de hernia en adultos, los estudios fueron obtenidos de las bases de datos de Embase y MEDLINE. Fueron incluidos 79 estudios.⁹ Entre los estudios se incluye uno que compara clonixinato de lisina con codeína más paracetamol. La codeína 30 mg más paracetamol 500 mg en comparación con lisina clonixinato de 125 mg, cada uno administrado por vía oral después de la recuperación de la anestesia, cada 4 horas durante 2 días (n=151). Ambos grupos tuvieron alivio similar del dolor en reposo o al toser, sentado o por la presión aplicada durante los dos primeros días; y la necesidad de analgésicos suplementarios fue similar.¹⁰ En general la infusión continua de anestésicos locales en una herida quirúrgica ofrece una mayor duración de la analgesia. Los AINEs y los inhibidores de la COX-2 en combinación con paracetamol administradas para proporcionar una analgesia suficiente en la fase de

⁹ Joshi GP, Rawal N, Kehlet H. Systemic review. Evidence-based management of postoperative pain in adults undergoing open inguinal hernia surgery. *British Journal of Surgery* 2012; 99: 168–185

¹⁰ De los Santos AR, Di Girolamo G, Marti ML. Efficacy and tolerance of lysine clonixinate versus paracetamol/codeine following inguinal hernioplasty. *Int J Tissue React* 1998; 20:71–81.



recuperación temprana, son óptimas. Además, los opioides débiles se recomiendan para el dolor moderado y los opiáceos fuertes para el dolor severo.¹¹

- Marti 1993, realiza un estudio aleatorizado doble ciego (n=200) para el tratamiento del dolor secundario a la cirugía dental menor, donde clonixinato de lisina 125 mg o 250 mg 3 veces al día, fue similar al paracetamol 500 mg cada 8 horas. Los efectos adversos fueron más frecuentes con clonixinato de lisina. En el estudio dos pacientes abandonaron el tratamiento debido a edema y prurito en uno y el otro por epigastrálgia y dolor de cabeza.¹²
- De los Santos en un estudio prospectivo, aleatorizado y doble ciego comparó la eficacia y seguridad de clonixinato de lisina (125 mg) vs paracetamol/codeína (500 mg + 30 mg) en 151 pacientes con dolor después de una hernioplastia inguinal, los resultados indican que en ambos grupos de tratamiento no se observaron diferencias significativas en cuanto a eficacia analgésica. La incidencia de efectos adversos fue significativamente mayor en el grupo de paracetamol/codeína. En grupo de clonixinato de lisina cuatro de cada 77 pacientes mostraron efectos secundarios, pero estos no hicieron necesario la interrupción del tratamiento.¹³

Tratamiento del dolor visceral

- UPTODATE: para el tratamiento de la dismenorrea primaria recomienda:¹⁴
 - Las mujeres con una historia clínica típica de la dismenorrea primaria se pueden tratar empíricamente. Los AINEs y los anticonceptivos hormonales combinados son los pilares de la terapia.
 - Si el tratamiento con una de las modalidades anteriores no responde después de dos o tres ciclos, se sugiere un curso de tratamiento con dos anticonceptivos hormonales y AINEs pueden ser eficaces en las mujeres que permanecen sintomáticos a cada fármaco por separado.
 - Para las mujeres que desean evitar el tratamiento farmacológico, se sugiere la aplicación de calor en la parte inferior del abdomen.
 - Las mujeres con dismenorrea que no responden a dos o tres ciclos de los AINEs y los anticonceptivos orales pueden tener una enfermedad ginecológica, como la endometriosis, causando su dolor.
- Cochrane realiza una revisión sobre "Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) para la dismenorrea", el propósito de esta revisión es comparar los medicamentos AINEs utilizados en el tratamiento de la dismenorrea primaria, comparados con placebo, paracetamol y/u otro AINE para evaluar su eficacia y seguridad. Los autores realizaron búsquedas en bases de datos hasta mayo del 2009 en Cochrane Central, Medline, Embase, resúmenes de las principales reuniones científicas, entre otros. La revisión incluyó 73 ensayos clínicos, de los cuales 20 fueron de diseño paralelo y 53 de diseño cruzado, se asignaron al azar un

¹¹ Joshi GP, Rawal N, Kehlet H. Systemic review. Evidence-based management of postoperative pain in adults undergoing open inguinal hernia surgery. *British Journal of Surgery* 2012; 99: 168-185

¹² Marti ML, de los Santos AR, di Girolamo G, et al: Lysine clonixinate in minor dental surgery: double-blind randomized parallel study versus paracetamol. *Int J Tissue React* 1993; 15:207-213.

¹³ De los Santos AR, Di Girolamo G, Marti ML. Efficacy and tolerance of lysine clonixinate versus paracetamol/codeína following inguinal hernioplasty. 1998. *Int J Tissue React* 20(2):71-81.

¹⁴ Smith R, Kaunitz A. Treatment of primary dysmenorrhea in adult women. *UpToDate®* (version 19.3). [Internet]. [Fecha de consulta: Febrero 2012]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>



total de 5156 mujeres.¹⁵ Entre estos ensayos clínicos solo se incluyó un estudio en el que se compara clonixinato de lisina y placebo; los resultados en este estudio en particular demuestran que la administración pre-menstrual e intra-menstrual de clonixinato de lisina redujo significativamente la incidencia de dolor pre-menstrual y la intensidad del síntoma durante las primeras 48 horas de menstruación, de manera similar al ibuprofeno, con muy buena tolerancia.¹⁶ En general los resultados de esta revisión realizada por Cochrane se concluye en que los AINEs son un tratamiento altamente efectivo para la dismenorrea, aunque las mujeres que los utilizan son conscientes del riesgo global significativo que puede causar efectos adversos. No hay pruebas suficientes para indicar si uno de los AINEs es más eficaz que otros, pero parece que los AINEs son más eficaces que el paracetamol.¹⁷

- Álvarez en su estudio comparativo a doble ciego (1625 pacientes con dolor abdominal agudo tipo cólico de diversa etiología) comparó el uso de clonixinato de lisina + propinox con N-butilbromuro de hioscina, no encontrando diferencias estadísticas en el cambio de la intensidad del dolor entre ambos tratamientos.¹⁸

Tratamiento de la migraña

- La Asociación Americana de Neurología en su Guía basada en la Evidencia sobre el tratamiento de migraña señala como recomendación con categoría A el uso de ácido acetilsalicílico, ibuprofeno y naproxeno sódico para el tratamiento de primera línea en los episodios agudos leves a moderados de migraña.¹⁹
- La Federación Europea de Sociedades Neurológicas (EFNS) para el tratamiento de los ataques de migraña recomienda el uso de Ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, naproxeno, diclofenaco, paracetamol o ácido acetilsalicílico/paracetamol/cafeína (nivel de recomendación A); y Metamizol, phenazon o ácido tolfenámico (nivel de recomendación B).²⁰
- La revisión sistemática del Clinical Evidence sobre migraña señala que para el tratamiento de esta patología el ibuprofeno es uno de los medicamentos utilizados para el alivio de los síntomas de la migraña y que su efectividad ha sido probada en diversos estudios randomizados. También refiere que revisaron tres estudios randomizados en los cuales se encontró que el naproxeno mejoraba los síntomas de migraña con respecto a placebo. No existen estudios comparativos que indiquen si uno de los antiinflamatorios no esteroideos es superior en el tratamiento de esta patología.²¹

¹⁵ Marjoribanks J, Proctor M, Farquhar C, Derks RS. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhoea (Review). The Cochrane Collaboration. 2010

¹⁶ Di Girolamo G, Gimeno M, Faletti A, De los Santos A, Marti M, Zmijanovich R. Prostaglandinas menstruales y dismenorrea su modulación por antiinflamatorios no esteroideos. MEDICINA (Buenos Aires) 1999; 59: 259-264

¹⁷ Marjoribanks J, Proctor M, Farquhar C, Derks RS. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhoea (Review). The Cochrane Collaboration. 2010

¹⁸ Alvarez J, Ferreres A, Greggio A, Marrone W, et al. La asociación propinox-clonixinato de lisina en dolor abdominal agudo. Pren.Méd:Argent. 1999; 86:698-705.

¹⁹ American Academy of Neurology. Practice Parameter: Evidence Based Guidelines for Migraine Headache. Neurology 2000; 55: 754 - 762.

²⁰ Federación Europea de Sociedades Neurológicas. Guía sobre el tratamiento farmacológico de la migraña, informe de grupo de trabajo. Junio 2006 [En línea]. [Fecha de consulta: Febrero 2012]. URL disponible en: <https://www.essentialevidenceplus.com/content/guideline/10461>.

²¹ Morill L. Migraine. 2005. Clin Evid. 2004;12:1817-1840



- Recalde 1993, en un estudio aleatorizado, doble ciego, con dosis única en 80 pacientes indica que la combinación por vía oral de clonixinato de lisina de 125 mg y ergotamina tartrato 1 mg fue significativamente mejor que la aspirina de 500 mg en el alivio del dolor de cabeza. El inicio de acción fue más corto para clonixinato/ergotamina que la aspirina. Los principales efectos adversos de clonixinato de lisina fueron gastrointestinales (náuseas y malestar epigástrico, 2 pacientes) y neurológicos (mareos y somnolencia, 4 pacientes). El número de efectos adversos fue mayor en el grupo tratado con aspirina.²²

Entre los medicamentos alternativos, disponibles en forma parenteral, se cuenta con metamizol y diclofenaco. El metamizol o dipirona es un medicamento eficaz para el tratamiento del dolor y/o de la fiebre con un perfil costo/beneficio y riesgo/beneficio favorable. La eficacia y seguridad de metamizol están apoyadas sobre bases científicas con respecto a sus mecanismos de acción y grandes estudios epidemiológicos adecuados desde el punto de vista de Medicina Basada en la Evidencia. Por lo tanto, se considera adecuada para su uso en nuestro medio.²³ Actualmente, metamizol está considerado como uno de los medicamentos más eficaces para el tratamiento del dolor postoperatorio en cualquier modalidad de uso. Se une a su potencia, escasos efectos secundarios gastrointestinales y renales.

- Incluido en el párrafo anterior...Un estudio comparativo entre clonixinato de lisina y diclofenaco los encuentra útiles en la cirugía ambulatoria por su excelente tolerancia. En relación al diclofenaco y el metamizol, el estudio de Martínez Flores observó que mejor fue el diclofenaco; encontrando al metamizol como un buen analgésico, pero que debería ser potenciado con otra droga más, ya que por si sola no demostraba ser muy efectiva.²⁴
- Otro medicamento alternativo en el PNUME, disponible en forma parenteral y en tabletas es la hioscina butil bromuro, un anitmuscarínico derivado cuaternario de la escopolamina, que carece de las acciones centrales de aquella. Es menos potente que la atropina y se absorbe en menor grado, sin embargo su acción es más prolongada, entre 6 y 8 horas. La diferencia farmacodinámica más importante con respecto de los derivados terciarios es que se suma al bloqueo muscarinico, el ganglionar. Algunos de los efectos colaterales como la impotencia y la hipotensión postural como también su efecto sobre la actividad gastrointestinal, son el resultado de esta acción gangliopléjica del amonio cuaternario usado para condiciones asociadas a espasmos viscerales.²⁵

²² Recalde H: Ensayo clínico doble ciego para evaluar la eficacia analgesica y tolerancia del clonixinato de lisina asociado al tartrato de ergotamina versus el acido acetilsalicilico en el tratamiento de la cefalea mixta. *Pre Med Argent* 1993a; 80:122-126.

²³ Arcila-Herrera Heriberto, Barragán Padilla Sergio y colaboradores. Consenso de un grupo de expertos mexicanos. Eficacia y seguridad del Metamizol (Dipirona). *Gac Méd Méx* Vol. 140 No. 1, 2004.

²⁴ MINSa-DIGEMID. Informe Técnico N° 002-2007. Clonixinato de Lisina 200mg/4ml Amp. Clonixinato de Lisina 100mg/2ml Amp.

²⁵ MINSa-DIGEMID. Informe Técnico N° 009-2007. Propimoxato + Clonixinato de Lisina (15mg/100mg) Amp.



2. SEGURIDAD

- Se revisó en la base de datos de Cochrane, IDIS, Medline, las páginas de la EMA, FDA y formulario Británico respecto a la seguridad de clonixinato de lisina, no encontrándose información al respecto.
- La administración de ampollas de clonixinato de lisina no presenta complicaciones locales o generales de relevancia significativa que contraindiquen su uso. Sin embargo, debe enfatizarse la importancia de una correcta inyección para evitar molestias locales.²⁶
- Reacciones adversas significantes fueron edema, hipotensión, diaforesis, prurito, irritación de la piel, urticaria, sudor, diarrea, trastornos gastrointestinales, dolor epigástrico, flatulencia, acidez, náusea, vómitos y xerostomía, mareo, dolor de cabeza, insomnio, somnolencia, temblor, fatiga y síntomas del tipo gripal.²⁷
- Respecto a las interacciones con anticoagulantes orales, se debe tener presente que los AINES aumentan el riesgo de hemorragia principalmente acetilsalicílico, fenibutazona, piroxicam, sulindac entre otros; ya que al inhibir la COX-1 se inhibe la agregación plaquetaria y el AINE desplaza al anticoagulante de su unión a proteínas plasmáticas, aumentando su nivel libre en plasma.²⁸
- Entre los efectos secundarios del clonixinato de lisina se ha observado que disminuye la agregación plaquetaria. Se han reportado casos poco frecuentes de hipotensión, mareos, edema, diarrea, dolor epigástrico y vómito.²⁹
- Los efectos adversos gastrointestinales de los AINES, son generalmente leves, pero en algunos pacientes pueden producir úlcera péptica, hemorragia grave e incluso perforaciones. Los factores que aumentan el riesgo de estas complicaciones son: dosis elevadas, tratamientos prolongados, antecedentes de úlcera péptica, edad avanzada, abuso de alcohol, tratamiento con corticoides, entre otros.³⁰

²⁶ Giglio N, Hafner P, Zappettini DL. Ensayo clínico con clonixinato de lisina administrado por vía endovenosa. Experiencia clínica realizada en la División Medicina y cirugía de urgencias. Buenos Aires.

²⁷ MICROMEDEX® (version 1.0). DRUGDEX® Evaluations Clonixin [Fecha de consulta: febrero 2012]. URL disponible en: <http://www.thomsonhc.com/>.

²⁸ Guía farmacoterapéutica de atención primaria. Edita: Atención Primaria Sectores Zaragoza III y Calatayud Servicio Aragonés de Salud. URL disponible en www.areas.org/Farmacia/Guias/GUIA_IV02.pdf

²⁹ MICROMEDEX® (version 1.0). DRUGDEX® Evaluations Clonixin [Fecha de consulta: Febrero 2012]. URL disponible en: <http://www.thomsonhc.com/>.

³⁰ Guía farmacoterapéutica de atención primaria. Edita: Atención Primaria Sectores Zaragoza III y Calatayud Servicio Aragonés de Salud. www.areas.org/Farmacia/Guias/GUIA_IV02.pdf.



3. COSTOS

Cuadro comparativo: analgésicos en forma de tabletas

Medicamento	Dosis Diaria (mg)	Unidades	Costo/Unidad S/.	Costo/Dosis/día S/.	Δ de Costos
Clonixinato de lisina 125mg Tab	375	3	0.30 ³¹	0.90	
Ibuprofeno 400mg Tab	1600	4	0.05 ³²	0.20	0.70
Naproxeno 550mg Tab	1100	2	0.17 ³³	0.34	0.56
Escopolamina 10mg tab	30	3	0.12 ³⁴	0.36	0.54

Cuadro comparativo: Analgésicos en forma de inyectables

Medicamento	Dosis Diaria (mg)	Unidades	Costo/Unidad S/.	Costo/Dosis/día S/.	Δ de Costos
Clonixinato de lisina 100mg Iny	300	3	8.63 ³⁵	25.89	
Diclofenaco 25mg/ml	150	2	0.17 ³⁶	0.34	25.55
Escopolamina 20mg amp	40	2	0.50 ³⁷	1.00	24.89

³¹ Observatorio de Productos Farmacéuticos DIGEMID (precios sector público) [Internet]. [Fecha de consulta: Febrero 2012]. URL disponible en: <http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/opms>

³² Observatorio de Productos Farmacéuticos DIGEMID (precios sector público) [Internet]. [Fecha de consulta: Febrero 2012]. URL disponible en: <http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/opms>

³³ Observatorio de Productos Farmacéuticos DIGEMID (precios sector público-Farmacia DIGEMID) [Internet]. [Fecha de consulta: Febrero 2012]. URL disponible en: <http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/opms>

³⁴ Observatorio de Productos Farmacéuticos DIGEMID (precios sector público- Hospital María Auxiliadora) [Internet]. [Fecha de consulta: Febrero 2012]. URL disponible en: <http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/opms>

³⁵ Dorixina®, Kairos Perú (precios sector privado) [Internet]. [Fecha de consulta: Febrero 2012]. URL disponible en: <http://pe.kairosweb.com>

³⁶ Observatorio de Productos Farmacéuticos DIGEMID (precios sector público-Farmacia DIGEMID) [Internet]. [Fecha de consulta: Febrero 2012]. URL disponible en: <http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/opms>

³⁷ Observatorio de Productos Farmacéuticos DIGEMID (precios sector público) [Internet]. [Fecha de consulta: Febrero 2012]. URL disponible en: <http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/opms>



CONCLUSIÓN

- Existen pocas publicaciones que hayan probado Clonixinato lisina para el tratamiento del dolor postoperatorio, migraña y dolor visceral, a pesar de ser éste uno de los pocos AINES disponibles para su utilización por vía parenteral, lo que puede hacerlo adecuado para el tratamiento del dolor agudo postoperatorio en determinados casos.
- Clonixinato de lisina es un medicamento utilizado por vía oral y por vía parenteral para el tratamiento del dolor en patologías como gonartrosis, migraña, dismenorrea, dolor post operatorio, entre otros, sin embargo no ha demostrado ser superior a los medicamentos que están considerados en el Petitorio Nacional único de Medicamentos Esenciales.
- Clonixinato de lisina no se encuentra recomendado en las guías clínicas desarrolladas para estas patologías, no se encuentran aprobados por las agencias reguladoras como la FDA ni la Agencia Europea de Medicina (EMA), además no es considerado en la 17^o Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud
- En el Perú, el principio activo de clonixinato de lisina se encuentra registrado en la forma farmacéutica de comprimidos de 125 mg y de ampollas de 200 mg/4ml para uso parenteral (tanto aplicación IM como EV) con 04 registros sanitarios vigentes en la forma solución parenteral y 12 en la forma de comprimidos
- Para el tratamiento del dolor postoperatorio, los medicamentos considerados en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales vigente son de menor costo como se muestra en los cuadros, por ejemplo el tratamiento diario con clonixinato de lisina 100 mg iny cuesta S/. 25.55 mas que el tratamiento diario con diclofenaco 25 mg/ml iny (S/. 0.34)...
- Los estudios de la determinación de la dosis efectiva por vía oral en pacientes con dolor de etiología diversa e intensidad moderada a severa demostraron que ésta es de 125 o 250 mg de clonixinato de lisina. En la mayoría de los estudios con administración oral el comienzo de la acción se sitúa dentro de la primera media hora posterior a la administración, generalmente a los 15 minutos, y el efecto analgésico perdura alrededor de 6 a 8 horas. Con la administración parenteral el efecto es más rápido e igualmente prolongado. En general el Clonixinato de lisina resultó superior y mejor tolerado que el ácido acetil-salicílico y presentó eficacia similar a diclofenaco, dipirona o metamizol, ibuprofeno, ketorolaco, naproxeno y paracetamol, todos ellos analgésicos de reconocida eficacia.
- Un estudio que abarcó 1625 pacientes con dolor abdominal agudo tipo cólico de diversa etiología, comparó el uso de clonixinato de lisina + propinox con N-butilbromuro de hioscina, no encontrando diferencias estadísticas en el cambio de intensidad del dolor entre ambos tratamientos.
- Reacciones adversas significantes para clonixinato de lisina fueron edema, hipotensión, diaforesis, prurito, irritación de la piel, urticaria, sudor, diarrea, trastornos gastrointestinales, dolor epigástrico, flatulencia, acidez, náusea,



PERÚ

Ministerio
de Salud

Dirección General
de Medicamentos, Insumos y Drogas

DECENIO DE LAS PERSONAS CON DISCAPACIDAD EN EL PERÚ
"Año de la Integración Nacional y el Reconocimiento de Nuestra
Diversidad"

vómitos y xerostomía, mareo, dolor de cabeza, insomnio, somnolencia, temblor, fatiga y síntomas del tipo gripal.

- Clonixinato de lisina se debe administrar con precaución en pacientes con antecedentes de trastornos digestivos, hipertensión arterial e insuficiencia renal y/o hepática.
- En base a la información revisada, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas considera que la adquisición de Clonixinato de lisina 125 mg Tab y Clonixinato de lisina 100 mg/2 ml iny para el tratamiento del dolor post operatorio, dolor post traumático, dolor visceral, migraña o para procesos dolorosos de diversa etiología, no se encuentra justificado debido a que existe en el PNUME otras alternativas más costo-efectivas.

Lima 23 de julio del 2012

MCN/SVL/ISR/isr