



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

Área de Uso Racional de Medicamentos

INFORME TECNICO Nº 18-2005

CLONIXINATO DE LISINA 125MG TAB

I. ANTES DE LA SOLICITUD

Institución Solicitante:	DISA I CALLAO
Medicamento Solicitado:	Clonixinato de lisina 125mg tab
Alternativas del PNME 2005:	No consigna en la solicitud
Condición (es) clínica (s) asociada(s):	Tratamiento del dolor somático y visceral
Dosificación señalada en solicitud:	
a) Adultos:	375mg/día
b) Pediatría:	No consigna
Número de casos estimados bimestre:	May-Jun 2004 945
Cantidad solicitada para un bimestre:	May-Jun 2004: 2100

II. EVALUACION DE LA SOLICITUD:

Alternativas del PNME 2005:	Acido acetilsalicílico 500mg tableta
	Ibuprofeno 400mg tableta
	Naproxeno 500mg tableta
	Paracetamol 500mg tableta

ATC: no figura

Grupo Terapéutico OMS: 2.1 ANALGESICO NO OPIOIDE Y
ANTIINFLAMATORIOS NO



”Año de la Infraestructura para la integración”

ESTEROIDEOS

Precio de venta unitario: La DISA I Callao reporta un costo diario de S/. 2.25

- El clonixinato de lisina es un medicamento no considerado en la 14^o Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud,¹² ni en el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales (PNME) vigente.⁸
- El clonixinato de lisina es un analgésico antiinflamatorio no esteroideo. En el Perú se comercializa bajo la forma farmacéutica en tabletas de 125mg y de ampolla de 100mg/2ml para uso parenteral, se encuentra disponible con 11 Registros Sanitarios vigentes en la forma oral a junio del presente año:

Medicamento	Registros Sanitarios vigentes
a) Medicamento solicitado:	
Clonixinato de lisina 125mg Tableta	11 R. S.
b) Medicamentos alternativos del petitorio:	
Ibuprofeno 400mg Tableta	58 R. S.
Naproxeno 550 mg Tableta	53 R. S.
Naproxeno 500 mg Tableta	08 R. S.
Acido acetilsalicílico 500 mg Comprimido	15 R. S.

- El clonixinato de lisina es un derivado del ácido nicotínico, considerado dentro del grupo de antiinflamatorios no esteroideos, que actúa a través de la inhibición de la ciclooxigenasa, con el bloqueo subsiguiente de la generación de prostanglandina.⁵
- Entre otras propiedades farmacológicas estudios realizados in vitro en pulmones de ratas encontraron que el clonixinato de lisina inhibe la expresión de la sintetasa del óxido nítrico y que es un inhibidor débil de la cox-1.¹²
Otro estudio investigó si el clonixinato de lisina tenía efecto en los receptores opioides de cerebro de rata y encontraron que el clonixinato de lisina aumenta la expresión de receptores mu en ciertas regiones cerebrales del tálamo y del hipocampo, pero no hubo cambios significativos en la distribución de receptores delta y kappa.¹³



"Año de la Infraestructura para la integración"

- La dosis usual recomendada en adultos es 125mg a 250mg 3-4 veces al día en pacientes adultos por vía oral. La analgesia oral se presenta a los 15 a 30 minutos y tiene una biodisponibilidad del 75%. Presenta metabolismo hepático y se desconoce los efectos de su metabolitos. Se excreta a nivel renal.⁵
- Clonixinato de lisina es un medicamento generalmente bien tolerado, en voluntarios sanos se ha observado que disminuye la agregación plaquetaria. Se han reportado casos poco frecuentes de hipotensión, mareo, edema, diarrea, dolor en epigastrio, vómito.⁵
- El clonixinato de lisina es un medicamento aprobado por la FDA para el tratamiento de diversas patologías como dolor en el tobillo, dismenorrea, gonartrosis y cefalea. En lo que respecta su uso en el embarazo no existen estudios clínicos en este grupo poblacional por lo que no se recomienda su uso hasta que hayan estudios que respalden su seguridad.⁵
- Un estudio clínico, randomizado, doble ciego comparó el clonixinato de lisina versus ácido acetilsalicílico para el tratamiento de la gonartrosis. El estudio se realizó en 108 pacientes, de los cuales 53 fueron tratados con clonixinato de lisina y 56 con aspirina. Se evaluó la eficacia del tratamiento en los pacientes en los días 0, 2, 7, y 15, encontraron que el clonixinato de lisina era superior clínicamente al ácido acetilsalicílico en el tratamiento de gonartrosis.¹³
- Otro estudio clínico, randomizado doble ciego comparó la eficacia analgésica y tolerabilidad del clonixinato de lisina versus ibuprofeno en pacientes con gonartrosis. Incluyeron 160 pacientes a los cuales se les randomizó a recibir clonixinato de lisina 125 mg tres veces al día, o ibuprofeno de 400 mg tres veces al día. Encontraron que no hubo diferencia estadística significativa entre los dos grupos tratados.¹⁴
- Otro medicamento utilizado para el tratamiento del dolor en la gonartrosis es el naproxeno, el cual ha sido utilizado en algunos estudios a dosis de 250mg tres veces al día y en los cuales se comprobó una buena analgesia del naproxeno en el tratamiento de gonartrosis.^{15,16}
- Un estudio clínico, longitudinal abierto fue realizado en 30 mujeres con diagnóstico de dismenorrea, en el cual evaluaron la eficacia y seguridad del clonixinato de lisina para el tratamiento de esta patología; Encontraron que disminuía el dolor menstrual en la mayoría de casos y entre los efectos adversos reportados hubo dos casos de gastralgia y uno de somnolencia.¹⁷



"Año de la Infraestructura para la integración"

- En otro estudio randomizado, doble ciego, de 24 pacientes, el clonixinato de lisina fue superior a placebo en el tratamiento de la dismenorrea primaria. La dosis óptima utilizada fue de 125mg cada seis horas por 5 días y no hubo cambios en el volumen de sangrado o la duración del ciclo. ¹⁸
- La revisión sistemática del clinical evidence sobre el tema de dismenorrea encontraron que en tres revisiones sistemáticas y en 5 estudios randomizados los antiinflamatorios no esteroideos disminuían el dolor en comparación con placebo y que debido a la falta de estudios comparativos entre los antiinflamatorios no esteroideos no está claro si alguno de ellos tiene mejor eficacia que otro. ¹⁹
- La Guía sobre el manejo del dolor pélvico causado por dismenorrea recomienda que el tratamiento inicial deberá realizarse con antiinflamatorios no esteroideos sin mencionar preferencia por alguno de ellos. ²³
- Un estudio randomizado, doble ciego controlado evaluó la eficacia del clonixinato de lisina oral en comparación con placebo para el tratamiento del episodio agudo de migraña. Incluyeron 64 pacientes con el diagnóstico de migraña de acuerdo a los criterios de la Sociedad Internacional de Cefalea y encontraron que con respecto a los episodios moderados el clonixinato de lisina es superior a placebo y en los episodios severos no hubo diferencia entre clonixinato y placebo, concluyen que el clonixinato de lisina es efectiva para el tratamiento de episodios moderados de migraña, pero no es superior a placebo para el tratamiento de los episodios severos. 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
- 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. ²⁴



”Año de la Infraestructura para la integración”

- Una revisión sistémica evaluó la eficacia de los antiinflamatorios no esteroideos y de los opioides para el tratamiento del dolor en el cólico renal. Concluyen que ambos grupos de fármacos proveen analgesia en el cólico renal agudo, pero el clonixinato de lisina no fue uno de los medicamentos utilizados en los estudios revisados por los autores. ²²
- En lo que respecta al costo del tratamiento/día en pacientes adultos se tiene que:
 - La dosificación de clonixinato de lisina en pacientes adultos es de 125mg cada 8 horas lo que representaría un costo diario de S/. 3.54 ¹
 - La dosificación de ibuprofeno en adultos es de 400mg cada 8 horas y su costo diario es de S/. 0.12. ²
 - La dosificación de naproxeno en adultos es de 500mg cada 8 horas y su costo diario es de S/. 0.57 ³
 - La dosificación de ácido acetilsalicílico en adultos es de 500mg cada 8 horas y su costo diario es de S/. 0.12 ⁴
 - Para el tratamiento del dolor en diversas patologías, los medicamentos considerados dentro del Petitorio Nacional de Medicamentos vigente son más costo efectivo que el principio activo clonixinato de lisina.
 - Estimación del número de pacientes año candidatos al tratamiento en la institución solicitante: 600
 - Coste estimado anual: No se puede analizar el costo de esta adquisición debido a que no se ha consignado la duración del tratamiento.

III. CONCLUSIONES

1. En el país existen registros sanitarios vigentes y disponibilidad en el mercado de clonixinato de lisina, así como de ibuprofeno, naproxeno y ácido acetilsalicílico medicamentos incluidos dentro del Petitorio Nacional vigente y que se utilizan para el tratamiento del dolor somático y visceral.

¹ Costo de clonixinato de lisina 125mg tab S/. 1.18 (Base de adquisiciones MINSa)

² Costo de ibuprofeno 400mg tab S/. 0.04 (Base de adquisiciones MINSa)

³ Costo de naproxeno 500mg tab S/. 0.19 (Base de adquisiciones MINSa)

⁴ Costo de ác. Acetilsalicílico 500mg tab S/. 0.04 (Base de adquisiciones MINSa)



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS



”Año de la Infraestructura para la integración”

2. El clonixinato de lisina es un medicamento utilizado por vía oral para el tratamiento del dolor en patologías como gonartrosis, migraña y dismenorrea, sin embargo no ha demostrado ser superior a los medicamentos que están considerados dentro del Petitorio Nacional de Medicamentos vigente; tampoco se encuentra recomendado dentro de las guías desarrolladas para estas patologías.
3. Existe una diferencia en costos de tratamiento/día por paciente entre clonixinato de lisina y los otros medicamentos comparados, esta diferencia en el caso de ibuprofeno es de S/. 3.42, en el de naproxeno es de S/. 2.97 y para el caso de ácido acetilsalicílico es de S/.3.42.
4. Por las razones descritas anteriormente, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, considera que la adquisición efectuada de **Clonixinato de Lisina 125mg tableta**, autorizada por el Comité Farmacológico de la DISA I Callao no se encuentra justificada para el tratamiento del dolor somático y visceral.

IV. BIBLIOGRAFIA:

1. Agence Nationale d'accréditation et d' Evaluation en Santé, guidelines Department.
2. AHFS drug information. Disponible en <http://www.ashp.org/ahfs>. Accesado en mayo del 2005.
3. American Society of Health-System Pharmacist. *Pharmacist Drug Handbook 2001*.
4. British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain 2005. British National Formulary Nº 49. Disponible en <http://www.bnf.org/bnf/bnf/current/openat/>. Accesado 18 julio 2005.
5. Drug Dex – Micromedex. Disponible en <http://www.thomsonhc.com/home>. Accesado en Junio del 2005.
6. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Base de Datos de Registro Sanitario del Perú. PERUDIS.
7. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Base de Precios de proveedores SISMED-DEAUM.
8. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales 2005.
9. Ministerio de Salud del Perú. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Base de Precios – Area de Acceso. Mayo 2005.
10. WHO collaborating Centre for Drug Statistic Methodology. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) and Defined Daily Dose (DDD) index 2005. Con acceso en <http://www.whocc.no/atcddd/>.
11. World Health Organization 2005. WHO Essential Drug List Nº 14.
12. A. M. Franchi, G. Di Girolamo, M. Farina, A. R. de los Santos, M. L. Martí and M. A. F. Gimeno. In Vivo and in Vitro Effects of Lysine Clonixinate on Nitric Oxide Synthase in LPS-Treated and Untreated Rat Lung Preparations Nitric Oxide, Volume 5, Issue 2, April 2001, Pages 150-157.
13. Cayetti L, De los Santos R, Luis M, Di Girolamo G, et al. Lysine clonixinate versus aspirin in the treatment of gonarthrosis. *Current Therapy Res* 1995;9:894-905.
14. Eberhardt R, Zwingers T, Gerbershagen H, Nagyyivanyi P. *Current Therapy Res*. 1995;56(6):573-580
15. Caruso I, Pietrogrande V. Italian double-blind multicenter study comparing S-adenosylmethionine, naproxen, and placebo in the treatment of degenerative joint disease. *Am J Med*. 1987 Nov 20;83(5A):66-71.
16. Domljan Z, Vrhovac B, Durrigl T, Pucar I. A double-blind trial of ademetionine vs naproxen in activated gonarthrosis. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*. 1989 Jul;27(7):329-33.



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS



”Año de la Infraestructura para la integración”

17. Hernandez J, De la Jara J, Sedeño F, Llorens F. Efecto analgésico y seguridad del clonixinato de lisina y bromuro de L-butilhioscina en el tratamiento oral de la dismenorrea. *GIN Obst Mexico*. 1998;66:35-39.
18. Di Girolamo G, Zmijanovich R, De los Santos A. Lisine clonixinate in the treatment of primary dysmenorrhea. *Acta Physiol Pharmacol Ther Latinoam*. 1996; 46:223-232.
19. Proctor M, Farquhar C. Dysmenorrhoea. *Clin Evid* 2005;13:1-24.
20. Krymchantowsky A, Barbosa J, Cheim C, Alves. Oral lysine clonixinate in the acute treatment of migraine. *Arq Neuropsiquiatr*. 2001;59:46-49.
21. Morill L. Migraine. 2005. *Clin Evid*. 2004;12:1817-1840.
22. Holdgate A, Pollock T. Systematic review of the relative efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioids in the treatment of acute renal colic. *BMJ* 2004;328:1401-1409.
23. Nasir E, L, Bope. Management of Pelvic Pain from Dysmenorrhea or Endometriosis. *J Am Board Fam Pract* 2004; 17:S43-S47.
24. American Academy of Neurology. Practice Parameter: Evidence Based Guidelines for Migraine Headache. *Neurology* 2000; 55: 754 - 762.

AVL/VDZ/SVL/SRR/srr