



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año del deber ciudadano"

**MEDICAMENTOS NO INCLUIDOS EN EL PETITORIO
NACIONAL DE MEDICAMENTOS ESENCIALES**

DIRECCION DE ACCESO Y USO DE MEDICAMENTOS

Equipo de Uso Racional de Medicamentos

I. DATOS DE LA SOLICITUD:

Medicamento solicitado:	Clonixinato de Lisina 200mg amp
Institución:	Hospital Nacional Hipólito Unanue
Condición(es) clínica(s) asociada(s):	Post operatorio
Alternativas del PNME:	Metamizol sódico
Motivo de la solicitud:	Falla terapéutica y carencia de alternativa en el PNME
Dosificación diaria:	200mg/8h
Vía de administración	EV
Costo diario S/.	15 soles
Otros Datos de la solicitud:	

Bimestre	Casos estimados:	Cantidad solicitada	Cantidad adquirida
Enero – Marzo 2004	300	300	250
Abril – Junio 2004	300	300	1500
Setiembre - Octubre 2004	300	300	300
Julio - Agosto 2005	300	300	800



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año del deber ciudadano"

INFORME TECNICO N° 002 - 2007

CLONIXINATO DE LISINA 200mg/4ml Amp. CLONIXINATO DE LISINA 100mg/2ml Amp.

II. EVALUACION DE LA SOLICITUD:

Alternativas del PNME ¹ :	Diclofenaco Sódico 25 mg/ml x 3ml Metamizol Sódico 1gr/2ml
ATC/DCI ² :	No figura
DDD ² :	No figura
Inclusión en la Lista de Medicamentos Esenciales de la OMS ³ :	No Incluido
Fecha de búsqueda bibliográfica:	Diciembre del 2006
Condición(es) clínicas evaluadas:	Dolor post Operatorio

INTRODUCCIÓN

- El dolor es considerado una realidad ineludible ligada al acto quirúrgico y al período postoperatorio.²⁰
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.¹⁷ 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 en sí mismo.⁷
- La Organización Mundial de la Salud elaboró hace ya más de 15 años una escala terapéutica del dolor que permite obtener un buen control del dolor hasta en el 80% de los casos. Este instrumento, que define cuatro escalones en el tratamiento del dolor dependiendo de su gravedad, constituye la base de su terapéutica.¹⁸



**MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

”Año del deber ciudadano”

Los fármacos incluidos y utilizados en el primer escalón, para el tratamiento del dolor leve, son paracetamol, metamizol y antiinflamatorios no esteroideos; los recogidos en el segundo escalón (dolor moderado) son la codeína, la dihidrocodeína y el tramadol; mientras que en el tercer escalón, correspondiente a dolor severo, se usan los opioides mayores, como el fentanilo y la morfina. Cuando no se obtiene una analgesia adecuada, debe considerarse el cuarto escalón que incluye procedimientos como la analgesia continua espinal o epidural, el bloqueo de nervios periféricos, etc.¹⁸

- Clonixinato de lisina es un analgésico derivado del ácido nicotínico, considerado dentro del grupo de antiinflamatorios no esteroideos (AINES), que actúa a través de la inhibición de la ciclooxigenasa, con el bloqueo subsiguiente de la generación de prostanglandina.⁴
La investigación clínica del Clonixinato de lisina comprende más de 60 estudios, la mayoría de ellos efectuados en Argentina, aunque también se han realizado estudios en otros países de América (Chile, Brasil y Perú) y Europa (Alemania y España)¹²
- Existen pocas publicaciones que hayan probado Clonixinato de lisina para el tratamiento del dolor postoperatorio, a pesar de ser éste uno de los pocos AINES disponibles para su utilización por vía endovenosa, lo que puede hacerlo adecuado para el tratamiento del dolor agudo postoperatorio en determinados casos.⁷

FARMACOLOGIA

- Las acciones antiinflamatoria y analgésica periférica del Clonixinato de lisina dependen de los efectos inhibitorios sobre los mediadores de la inflamación (histamina, bradiquinina y prostaglandinas. Más recientemente se ha demostrado que inhibe la ciclooxigenasa, mostrando una acción específica sobre la ciclooxigenasa II (COX-II). También se ha demostrado cierta acción inhibitoria de la síntesis de leucotrienos por inhibición de la lipooxigenasa y de la síntesis de óxido nítrico por inhibición de la ON-sintetasa. 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.¹²
- Los estudios de la farmacocinética en animales permitieron determinar una buena y rápida absorción del Clonixinato de lisina, preferentemente en la primera



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año del deber ciudadano"

porción del intestino; una amplia distribución, el pasaje a través de la barrera hematoencefálica y la ausencia de acumulación en el organismo. En el ser humano la cinética se ajusta a un modelo bicompartimental.¹²

- Luego de una administración oral a individuos adultos sanos se observó una rápida absorción y una biodisponibilidad de $74,7 \pm 2,8\%$, con una concentración plasmática máxima ($T_{m\acute{a}x}$) a los 50 minutos. El volumen de distribución fue de $0,12 \pm 0,01$ l/kg con una elevada proporción de la droga unida a proteínas plasmáticas $97,4 \pm 2,2 \%$. El clearance fue de $3,4 \pm 0,25$ l/h. Se metaboliza prácticamente en su totalidad (98%) y las vías metabólicas preferenciales son la oxidativa y la conjugación.¹²
- Clonixinato de lisina se elimina muy poco en la leche humana, con concentraciones del orden del 7 al 10% de las plasmáticas. En los niños, con la administración de dosis de 4 y 6 mg/Kg por vía intravenosa no se observaron diferencias en el volumen de distribución ni en el clearance plasmático total entre ambos niveles de dosis. La farmacocinética no se modifica en gerontes ni con la ingesta de alimentos.¹²
- 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.⁴
- Clonixinato de lisina es un medicamento no considerado en la 14^o Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud,³ ni en el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales (PNME) vigente.¹ En el Perú a Diciembre del 2006, el principio activo de clonixinato de lisina se encuentra registrado en la forma farmacéutica de comprimidos de 125mg y de ampollas de 100mg/2ml y 200mg/4ml para uso parenteral (tanto de aplicación IM como EV), con 04 Registros Sanitarios vigentes en la forma solución parenteral y 3 en la forma de comprimidos.⁵

EFICACIA

- Estudios realizados con Clonixinato de lisina en el tratamiento del dolor postquirúrgico incluyen una variedad de patologías y procedimientos quirúrgicos. En todos los estudios el clonixinato de lisina mostró mayor eficacia que el placebo,



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año del deber ciudadano"

eficacia similar a la de otros AINES y sólo fue superado por el toradol, un hipnoanalgésico.¹² (Tabla I)

Tabla I. Eficacia y tolerancia del Clonixinato de Lisina en el tratamiento del dolor postquirúrgico

Referencia	N	Diseño	Droga – dosis (mg) X veces por día – vía	Duración	Eficacia	Tolerancia
30	50	Abierto	CL 125 x3 –IM	1 a 4 días	100%	100%
31	25	Abierto	CL 200 ó 400 x4 –IM	Variable	82%	82%
32	66 32	Comparativo doble ciego (CDC)	CL 100 o 200 IM D 2.000 IM	1 dosis	CL=D	CL=D
33	66 65	CDC	CL 125 X4 VO	1 día	CL=P+C	CL=P+C
34	77 74	CDC	CL 125 X6VO P500+C30 X6 VO	2 días	CL=P+C	CL>P+C
21	20 20	CDC	CL100 X3 IV In 400 X3IV	2 días	CL=In	CL<In
35	48 48	CDC	CL 200 IV Df 75 IV	1 dosis	CL=Df	CL=Df
36	47 50 50	CDC	CL 100 IM PI IM D2.000 IM	1 dosis	CL=D>P I	CL=D=PI
37	44 43	CDC	CL 200 X 4 IV K 30 X 4 IV	2 días	CL=K	CL=K
38,39	40 40 40 40	CDC	CL 30 + 15mg/h IV D660 +330/h +330 ad IV K IV T IV	1 día	T>CL=D =K	T>CL=D=K
40	70 14 16	SC CDC	CL 125 X 3 VO, 100 y 200mIM CL Placebo	6 días	78.6% CL>PI	76,6% ----
41	16 21	CDC	CL 100 a.d IM D 1.000 a.d IM	2 días	CL=D	-----
42	22 23	CDC	CL 125 VO T 50 VO	1 dosis	T>CL	CL>T

CL= Clonixinato de Lisina; D=Dipirona o metamizol; Df=Diclofenaco; In=Indoprofeno; K=Ketorolaco; P=Paracetamol; C=Codeína; T=Toradol; PI= Placebo



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año del deber ciudadano"

- Para el dolor postoperatorio, las dosis recomendadas de Clonixinato de lisina son de 375 a 600mg al día (de los Santos et al, 1998b; Finch et al, 1971c). En un estudio de 148 pacientes con dolor, 60 mg de Clonixinato de lisina no produjeron un buen efecto analgésico. Hubo una diferencia significativa en la reducción del dolor a dosis entre 125 a 250 mg (de los Santos et al, 1997).⁴
- Se recomienda dosis de 200 mg endovenosas para el tratamiento del dolor luego de cirugía vascular ambulatoria y cirugía traumatológica (Garcia et al, 1997).⁴
- Un estudio clínico concluye que el Clonixinato de lisina en dosis de 250 mg cada 6 horas consigue un alivio rápido, eficaz y sostenido del dolor postoperatorio de extracción del 3er molar, que se alcanza precozmente entre las 4 y 6 horas luego de la primera dosis siendo prácticamente total luego de 2 días de tratamiento.¹⁰
- Estudios clínicos (Finch y DeKornfeld) mostraron que 2 horas luego de la administración de 300-600 mg de Clonixinato de lisina vía oral, se obtuvo una analgesia postoperatoria comparable a 6-12 mg de morfina intramuscular.⁶
- Dentro de los medicamentos alternativos, disponibles en forma parenteral, se cuenta con el Metamizol y Diclofenaco .
El Metamizol o Dipirona es un medicamento eficaz para el tratamiento sintomático del dolor y/o de la fiebre con un perfil costo/beneficio y riesgo/beneficio favorable. La eficacia y seguridad del 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 Evidencia. Por lo tanto, se considera al Metamizol como un medicamento con una relación riesgo/beneficio adecuada para su uso en nuestro medio.²⁶
- Actualmente, Metamizol está considerado como uno de los medicamentos más eficaces para el tratamiento del dolor postoperatorio en cualquier modalidad de uso. ⁸ Se une a su potencia, escasos efectos secundarios gastrointestinales y renales.
- Un estudio comparativo entre Clonixinato de lisina y Diclofenaco los encuentra útiles en la cirugía ambulatoria por su excelente tolerancia .¹¹
- 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.²⁵



**MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

"Año del deber ciudadano"

- Danilo E, en su estudio , utiliza 75 mg IM de Diclofenaco 20 minutos antes de terminar la intervención quirúrgica, con una duración de la analgesia de 933 minutos, un rango de 470 a 1590 minutos y un periodo de latencia de 15,86 minutos, sin dolor residual posterior a la inyección.²⁴
- Claeys utiliza el Diclofenaco en cirugía mayor ortopédica para analgesia postoperatoria, en infusiones continuas previas y posteriores a la operación. Asimismo, Lindaren aplica Diclofenaco en cirugía de cadera a dosis de 75 mg IM antes del acto quirúrgico, con analgesia satisfactoria.²³
- En cirugía ginecológica y obstétrica, Rorarius ha estudiado el efecto de una infusión constante de Diclofenaco después de la cesárea electiva, y encontró que luego de las primeras 24 horas post cesárea, los pacientes que recibieron Diclofenaco y Ketoprofeno estuvieron más cómodos que el grupo control que recibió placebo.²²
- Se usó Diclofenaco en cirugía de tórax en el estudio de Perttunen y col; que evaluaron el efecto de este principio activo en infusión continua pre y post toracotomía, y encontraron que a las 8 horas de la infusión había una disminución considerable del dolor y a las 24 h el consumo de morfina disminuía en forma importante.²²

SEGURIDAD

- Clonixinato de lisina es un analgésico útil en una gran variedad de dolores somáticos y viscerales. La administración de ampollas no presenta complicaciones locales o generales de relevancia significativa que contraindiquen su uso. Sin embargo, debe enfatizarse la importancia de una correcta inyección (lenta y en vena de buen flujo) para evitar molestias locales.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, mareo, edema, diarrea, dolor en epigastrio, vómito.⁴
- Respecto a la interacción con anticoagulantes orales, se debe tener presente que los AINES aumentan el riesgo de hemorragia (principalmente Acetilsalicílico, Fenilbutazona, 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.⁴³



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año del deber ciudadano"

- Clonixinato de lisina se debe administrar con precaución en pacientes con antecedentes de trastornos digestivos, hipertensión arterial e insuficiencia renal y/o hepática.⁴ 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.⁴³ Por tal motivo, los AINES se deben utilizar a las dosis eficaces más bajas posibles y durante el menor tiempo posible para controlar los síntomas de acuerdo con el objetivo terapéutico establecido.
- Clonixinato de lisina está contraindicado en casos de hipersensibilidad al principio activo, úlcera péptica activa, hemorragia gastrointestinal y menores de 12 años.⁴
- A la fecha no se cuenta con información de la EMEA respecto al Clonixinato de lisina¹⁹.

III. COSTO

En lo que respecta al costo del tratamiento/día en pacientes adultos se tiene que:

	Clonixinato de lisina 200mg/4ml	Metamizol 1mg / 2ml	Diclofenaco 25mg/ml x 3 ml.
Dosis diaria	200mg cada 6 horas = 800mg	1-2 mg cada 6 horas= 8 g	75mg cada 8 horas= 225mg
Costo Unidad²⁷ s/.	4.20	0,250	0,180
Costo diario total s/.	16.80	2.00	0,54

Podemos observar que 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 Metamizol es de S/.14,80 y en el caso de Diclofenaco es de S/ 16,26.



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año del deber ciudadano"

CONCLUSIONES

1. Clonixinato de lisina es un medicamento no considerado en la 14^o Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud,³ ni en el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales (PNME) vigente.¹
2. En el Perú se encuentra registrado bajo la forma farmacéutica de comprimidos de 125mg y de ampollas de 100mg/2ml y 200mg/4ml para uso parenteral (tanto de aplicación IM como EV), se encuentra disponible con 4 Registros Sanitarios vigentes en la forma solución parenteral y 3 en la forma comprimidos a Diciembre del presente año.⁵
3. 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.¹² 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.¹²
4. Para el tratamiento del dolor postoperatorio, los medicamentos considerados dentro del Petitorio Nacional de Medicamentos vigente son más costo efectivo que el principio activo Clonixinato de lisina. Existe una diferencia en costos por paciente de 8,4 veces más por tratamiento/día entre Clonixinato de lisina y Metamizol y de 31,1 veces más por tratamiento/ día entre Clonixinato de lisina y Diclofenaco.
5. Por las razones descritas anteriormente, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, considera que la adquisición efectuada de Clonixinato de Lisina 200 mg ,ampollas autorizada por el Comité Farmacológico del Hospital Nacional Hipólito Unanue **no se encuentra justificada para el tratamiento del dolor postoperatorio.**



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año del deber ciudadano"

IV. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales 2005
2. WHO collaborating Centre for Drug Statistic Methodology. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) and Defined Daily Dose (DDD) index 2006. Con acceso en <http://www.whocc.no/atcddd>.
3. World Health Organization 2005. WHO Essential Drug List N° 14. Medicamentos esenciales 14th edición (marzo de 2005).
4. Drug Dex – Micromedex. Disponible en <http://www.thomsonhc.com/home>. Accesado en Junio del 2005.
5. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Base de Datos de Registro Sanitario del Perú. PERUDIS.
6. Gonzalez-Martin G, Cattán C y Zuñiga S. Pharmacokinetics of lisdine clonixinate in children in postoperative care. International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics, 1996 N°9 Vol 34 (396-399).
7. Torres L.M, Calderón E, Fuentes R, De Antonio P, López Fernández J. Tratamiento del dolor postoperatorio tras cirugía biliar con sistema PCA intravenoso. Comparación entre clonixinato de lisina, tramadol y ketorolaco. Rev.Soc.Esp.Dolor.1998 (5) 112-119.
8. Torres L.M, Collado F, Almarcha JM, Huertas VG, De Antonio P, Rodríguez M. Tratamiento del dolor postoperatorio con sistema de PCA intravenoso. Comparación entre morfina, metamizol y buprenorfina. Rev Esp Anestesiología Reanimación 1993;40:181-184
9. Rodríguez MJ, de la Torre MR, Perez- Iraola MP, et al. Analgesia postoperatoria: Estudio comparativo entre tramadol, metamizol, ketorolaco y clonixinato de lisina, mediante infusión continua más PCA en histerectomías abdominales. Rev.Soc.Esp.Dolor.1994 (1) 105-110.
10. Fraga Carlos. Jefe del Servicio de Cirugía Bucal-Maxilo Facial. Base Aérea Del Palomar-Centro Zonal Odontológico- PCIA de Buenos Aires- Argentina 1991. Ensayo clínico simple ciego abierto para evaluar la eficacia y tolerancia del clonixinato de lisina 250 mg en el posoperatorio de extracción del 3º molar.



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año del deber ciudadano"

11. Garcia DC, Espinosa JD, Marti ML. Eficacia analgésica del clonixinato de lisina y del diclofenaco en dolor postoperatorio de cirugía ambulatoria. Prensa Médica argentina. 1997(84):10 1061-1065,
12. Aranguren Eduardo. Clonixinato de lisina. Actualización farmacológica y clínica. Revista Argentina de Farmacología Clínica y Farmacoepidemiología 1999,(6):2:84-98.
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. Hernandez J, De la Jara J, Sedeño F, Llorens F. Efecto analgésico y seguridad del clonixinato de lisina y bromuro de L-butilioscina en el tratamiento oral de la dismenorrea. Gin Obst Mexico.1998;66:35-39.
16. Paredes H, Solis R, Palacios J, Rocha M, Hernández A et al. Use of intravenous lysine clonixinate for rapid pain relief: open clinical study. Curr. Ther. Res.; VOL 40 ISS Jul 1986, P86-91, (REF 11)
17. Pernia A, Torres L M, Calderon E. Tratamiento del dolor postoperatorio mediante analgesia intravenosa controlada por el paciente. Comparación entre propacetamol y metamizol. Rev.Soc. Esp. Dolor 2000 :7,354-360.
18. La escala de la OMS, la base del tratamiento del dolor www.websalud.com
19. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA) www.emea.eu.int
20. Peláez Romer R, Hortal F.J, Riesgo.M .Tratamiento del dolor postoperatorio en cirugía cardíaca. Rev.Esp. Anestesiología y Reanimación.2002; 49; 474-484.
21. Arraztoa J, Grez M. Estudio comparativo del Indoprofeno (Flogosán) y del Clonixinato de Lisina (Nefersil) en el Dolor Post-Operatorio Inmediato. Revista chilena de Cirugía 1984;36;(2) 251-254.
22. Mejía Aquino Alejandra, Dosta Herrera Juan J, Flores López Daniel, Calzada Grijalva Francisco. Analgesia postoperatoria en cirugía abdominal, diclofenaco vs. Clonixinato de lisina. Estudio comparativo. Rev. Anest. Mex 1998;10:3:95-100.



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año del deber ciudadano"

23. Caléis MA, Cannu F, Maes V. Prophylactic diclofenac infusions in major orthopedic surgery effects on analgesia and acute phase proteins. Acta Anesthesiol Scand 1992; 36: 270-275.
24. Danilo EC. A comparative study of the efficacy of diclofenac sodium, meperidine HCL and nalbuphine HCL in postoperative analgesia. Further experience with Voltaren ED. Berne Stuttgart, Vienna: Hans Huber Publishers, 1984:73-78
25. Martínez Flores, Francisco Eduardo. Evaluación analgésica post quirúrgica con ketorolaco vs. diclofenaco vs. metamizol . Trabajo de Investigación (Especialidad en Anestesiología)-- Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Facultad de Medicina Humana, 2002
26. 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.
27. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Observatorio Peruano de Precios de Medicamentos. Actualizado al 31 de agosto del 2006. Con acceso en <http://www.digemid.minsa.gob.pe/daum/acceso/Precios>.
28. 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. Hospital Mariano R. Castex. San Martín. Pcia. De Bs.As.
29. Formulario Nacional Británico . <http://www.bnf.org/bnf/>
30. Ardigo R.E. Experiencia clínico-terapéutica con el clonixinato de lisina como único analgésico en pacientes quirúrgicos. Semana médica 1982; 160:551-4.
31. Olcese J; Martínez JA; Toledo A. Eficacia del 2-(3-cloro-o-toluidino) piridin-3-carboxilato de lisina en pacientes post-operados: Hospital Central Mendoza- Servicio de Ginecología-Mendoza-Argentina Datos en archivo.
32. Longo N. Ensayo clínico doble ciego de Clonixinato de Lisina 100mg, 200mg y Dipirona 2.000mg en dolor abdominal postoperatorio. Servicio de Cirugía- Htal Militar Central-Buenos Aires- Argentina; 1988: 1-11. Datos en Archivo.



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año del deber ciudadano"

33. de los Santos AR; Marti ML, Espinoza D et al. Lisien Clonixinate Vs. Paracetamol/Codeine in postepisiotomy pain. Acta Physiol Pharmacol Ther Latinoam 1998; 48:52-8.
34. de los Santos AR; Di Girolamo G; Marti ML.; Efficacy and tolerance of Lisien clonixinatet versus Paracetamol/Codeine following Inguinal Hernioplasty. Int J Tissue React Exp Clin Asp 1998; 20 (2): 71-81.
35. Canaro Garcia D, diego Espinoza J, Marti ML. Eficacia analgésica del clonixinato de lisina y del diclofenaco en el dolor postoperatorio de cirugía ambulatoria. Prensa médica Argentina 1997;84:1061-5.
36. Tobar J.C. Ensayo clínico doble ciego en grupos paralelos para evaluar la actividad analgésica , tolerancia y estimar la intensidad del dolor en el sitio de inyección del clonixinato de lisina 100mg, dipirona 2.000 mg y placebo en dolor postoperatorio. Hospital Militar Central- Servicio de Urgencias-Buenos Aires- Argentina; 1990: 1-24. Datos en Archivo.
37. Rull D; Casadei A; Tobar JC et al. Ensayo clínico para evaluar la eficacia y tolerancia del clonixinato de lisina 200mg vs ketorolac 30 mg por vía endovenosa en el postoperatorio de cirugía general traumatológica y ginecológica. Sanatorio Panamericano (Vicente Lopez-Buenos Aires); Hospital Castex (Buenos Aires); Hospital Militar Campo de Mayo (Buenos Aires); Hospital Militar Central (Buenos Aires)- Argentina; 1994:I-II. Datos en Archivo.
38. Perez Iraola P; Rodríguez MJ, Perfusion intravenosa de AINES. Estudio comparativo. II Reunión Internacional de Anestesia Regional y Tratamiento del dolor 1992. Nov 5-Nov 7; Benalmadena (Málaga).
39. Rodríguez M.J, De la Torre MR; Përez Iraola P; Fernandez Cuervo C, Benitez P; Navarro A, Vidal J, Comparative study of tramadol versus NSAIDS as intravenous continuous infusión for managing postoperative pain. Curr Ther Res 1993;54 (4): 375-83.
40. Mora Iter X, Vila R, Soler RR. Estudio clínico del 2-(3-cloro-o-toluidino) piridin-3-carboxilato de lisina en cirugía ortopédica y traumatología. EDM 1977; 49 (2):53-62.
41. Parrilla L. Clonixinato de lisina en el tratamiento del dolor postoperatorio en proctología. Rev. Farmacol Clin Ter 1981; 2 (7): 323-4, 326-8.



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año del deber ciudadano"

42. Tobar JC. Ensayo clínico doble ciego "dummy" en grupos paralelos para evaluar la actividad analgésica y tolerancia del clonixinato de lisina 125mg versus Tramadol 50mg en dolor postoperatorio traumatológico. Hospital Militar Central-Servicio de Reumatología-Buenos Aires-Argentina; 1990: 1-22. Datos en Archivo.
43. Guía farmacoterapeutica de atención primaria. Edita: Atención Primaria Sectores Zaragoza III y Calatayud Servicio Aragonés de Salud
www.aretres.org/Farmacia/Guias/GUIA_IV02.pdf

Lima, 23 de Enero 2007

SVL/GCC/gcc