



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

*“Decenio de las personas con discapacidad en el Perú”
“Año del deber ciudadano”*

**MEDICAMENTOS NO CONSIDERADOS 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:	Propinoxato + Lisina Clonixinato (15mg/100mg) amp
Institución:	Hospital Nacional Hipólito Unanue
Condicion(es) clínica(s) asociada(s):	Analgésico espasmolítico
Alternativas del PNME:	Hioscina Butil Bromuro 20mg/ml
Motivo de la solicitud:	Falla terapéutica y carencia de alternativa en el PNME
Dosificación diaria:	1 dosis cada 8 horas
Vía de administración	IM
Costo diario S/.	35.70
Otros Datos de la solicitud:	

Bimestre	Casos estimados:	Cantidad solicitada	Cantidad adquirida
Enero-Febrero 2005	200	1200	600
Marzo-Abril 2005	200	1200	300
Mayo-Junio 2005	200	1200	1100
Julio-Agosto 2005	200	1200	600
Septiembre-Octubre 2005	200	600	1372
Noviembre-Diciembre 2005	200	600	686
Enero-Febrero 2006	200	600	686



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

*“Decenio de las personas con discapacidad en el Perú”
“Año del deber ciudadano”*

INFORME TECNICO Nº 09 - 2007

Propinoxato + Lisina clonixinato (15mg/100mg) amp

II. EVALUACION DE LA SOLICITUD:

Alternativas del PNME:	Hioscina Butil Bromuro 20mg/ml
ATC/DCI:	No figura
DDD:	No figura
Inclusión en la Lista de Medicamentos Esenciales de la OMS:	No incluido
Fecha de búsqueda bibliográfica:	Diciembre 2006
Condición(es) clínicas evaluadas:	Analgésico espasmolítico

INTRODUCCION

El dolor abdominal agudo constituye un conjunto de síndromes de etiologías muy diversas. Durante muchos años, la administración de analgésicos en el dolor abdominal agudo fue asociado más a un acto humanitario que a una indicación médica, dado que se señalaba que al aliviar el dolor se enmascararían los síntomas, retrasando el diagnóstico, conllevando así a un problema terapéutico.

La combinación de un analgésico y un antiespasmódico es una asociación clásica para el tratamiento de numerosos dolores abdominales, muchas veces, interpretados desde el punto de vista fisiopatológico, como subsiguientes a la contracción prolongada y dolorosa del músculo visceral.¹⁸

Diferentes drogas han sido utilizadas con este fin, sin embargo la asociación de antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y antiespasmódicos es la asociación más habitualmente asociada.¹³



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

***“Decenio de las personas con discapacidad en el Perú”
“Año del deber ciudadano”***

FARMACOLOGIA

- Clonixinato de lisina es un analgésico derivado del ácido nicotínico, considerado dentro del grupo de antiinflamatorios no esteroideos (AINES).⁴
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.¹¹
- Los estudios de la farmacocinética en animales permitieron determinar una buena y rápida absorción del clonixinato de lisina, preferentemente en la primera 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.¹¹
- 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_{máx}) 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.¹¹
- 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.¹¹
- Clonixinato de lisina es un medicamento aprobado por la FDA para el tratamiento



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

***“Decenio de las personas con discapacidad en el Perú”
“Año del deber ciudadano”***

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

- Propinoxato (nombres equivalentes: pargeverina y propinox clorhidrato¹⁴), es un fármaco que posee actividad antagonista moderada no selectiva sobre los receptores muscarínicos. Su actividad como relajante del músculo liso se explicaría en razón que la droga se comporta como antagonista cálcico con mayor afinidad sobre el subsitio de unión de las fenilalquiminas que sobre dihidropiridinas.^{6,13}
- Los estudios preclínicos del propinoxato establecieron una toxicidad aguda (DL50) por vía oral y endovenosa en el ratón de 663 mg/kg y 47 mg/kg respectivamente, los estudios subagudos en rata y conejo durante 12 semanas no detectaron cambios significativos respecto del testigo durante ese lapso. La droga carece de efectos mutagénicos, teratogénicos e histolesivos por vía subcutánea, intramuscular y endovenosa.^{6,8}
- La cinética de propinoxato fue estudiada en perros y en voluntarios sanos por vía oral y endovenosa. El pico plasmático luego de la administración oral se alcanzó a la hora; el análisis de las curvas concentración tiempo apoya un comportamiento bicompartimental con una vida media de eliminación de 4 horas y un volumen de distribución de 21 Kg.⁸ Se une a las proteínas plasmáticas en un 91% y se elimina principalmente por biotransformación hepática.
- Clonixinato de lisina + propinoxato es una combinación de principios activos 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 Enero del 2007, la combinación de clonixinato de lisina + propinoxato se encuentra registrado en la forma farmacéutica de comprimidos 125mg/10mg con 20 registros sanitarios vigentes y en ampollas de 100mg de clonixinato de lisina + 15mg de pargeverina /2ml, para uso parenteral de aplicación IM con 07 Registros Sanitarios vigentes en la forma solución para inyección.⁵

EFICACIA

- Sureda en su estudio comparativo doble ciego, usó clonixinato de lisina con propinox en 106 pacientes y N-butilbromuro de hioscina con paracetamol en 103



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

***“Decenio de las personas con discapacidad en el Perú”
“Año del deber ciudadano”***

pacientes reportando que los dos tratamientos indujeron una reducción progresiva y significativa de la intensidad del dolor durante todos los controles realizados. Sin embargo, a la tercera hora, la asociación de clonixinato de lisina con propinox presentó una intensidad del dolor significativamente menor que el grupo tratado con N-butilbromuro de hioscina con paracetamol.¹³

- Alvarez 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.⁸
- Godoy en su estudio prospectivo, controlado, doble ciego al azar, evaluó 80 pacientes a los que trató con 125 mg de clonixinato de lisina + 10mg de propinox vs paracetamol 400mg + butil hioscina 10mg; encontrando que no hubo diferencia estadística en relación a la eficacia y tolerancia entre ambos tratamientos.¹²
- Tovar, comparó el uso de propinox asociado a clonixinato de lisina o a dipirona vía intramuscular o endovenosa en el tratamiento del dolor de abdomen superior. Estudió 347 pacientes con dolor abdominal tipo cólico, de éstos, 166 fueron medicados por vía IM y los 181 restantes por vía endovenosa. Para ambas vías fue posible demostrar una disminución estadísticamente significativa en la intensidad de dolor en el control de los 60 y 120 minutos de seguimiento en el grupo tratado con propinox + clonixinato de lisina comparada con la que recibió propinox más dipirona. En el control final de las 2 horas el porcentaje de pacientes con desaparición de dolor fue del 75% (IM) y 71% EV para la asociación propinox + clonixinato de lisina; significativamente mayor al 53% (IM) y 54% (EV) de la que contaba con dipirona¹⁸.
- Un medicamento alternativo en el PNME disponible en forma parenteral es la hioscina butil bromuro, un antimuscarínico 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.⁶ La diferencia farmacodinámica más importante con respecto de los derivados terciarios es que se suma al bloqueo muscarínico, 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 gangliopléjica⁶ del amonio cuaternario usado para condiciones asociadas a espasmos viscerales.
- Según el Formulario Nacional Británico, la hioscina butilbromuro, se encuentra en el grupo de



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

***“Decenio de las personas con discapacidad en el Perú”
“Año del deber ciudadano”***

antiespasmódicos y otras drogas que alteran la motilidad intestinal, que incluyen los compuestos antimuscarínicos y aquellos que se cree actúan directamente relajando la musculatura lisa intestinal. La propiedad relajante de la musculatura lisa de los antimuscarínicos y otras drogas antiespasmódicas pueden ser útiles en el síndrome de colon irritable y en enfermedad diverticular.⁷

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.²⁰
- 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 y 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 y 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.²¹
- 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 otros²¹. 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



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

***“Decenio de las personas con discapacidad en el Perú”
“Año del deber ciudadano”***

- Se revisó en la base de datos de Cochrane, IDIS, Medline, las páginas de la EMEA, FDA y formulario británico respecto a la seguridad del clonixinato de lisina + propinoxato, no encontrándose información al respecto.

III. COSTO

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

	Clonixinato de lisina 100mg + Propinoxato 15 mg	Hioscina Butil- Bromuro 20mg /ml	Diferencia de costos tratamiento/ día
Dosis diaria	100mg cada 8 horas = 300mg	20mg c/6horas=80mg	
Costo Unidad¹⁹ s/.	7.60	0.521	7.079
Costo diario total s/.	22.80	2.084	20.76

Se observa que existe una diferencia en costos de tratamiento/día por paciente de S/. 20,716 entre Clonixinato de lisina + propinoxato y la hioscina butil-bromuro.

CONCLUSIONES

1. Clonixinato de lisina + propinoxato es una combinación de principios activos no considerado en la 14 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. 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 la intensidad del dolor entre ambos tratamientos.⁸
3. No existen reportes sobre la seguridad de la combinación de clonixinato de lisina + propinoxato.



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

***“Decenio de las personas con discapacidad en el Perú”
“Año del deber ciudadano”***

4. Existe una diferencia en costos por paciente de S/. 20.76 (10.9 veces más) por tratamiento/día entre Clonixinato de lisina + propinox y hioscina butil-bromuro.
5. Por las razones descritas anteriormente, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, considera que la adquisición de Propinoxato + Lisina Clonixinato (15mg/100mg) ampollas autorizada por el Hospital Nacional Hipólito Unanue **no se encuentra justificada.**

IV. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICA

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. Castillo Reinaldo. Propinox más Clonixinato de Lisina por vía oral en dolor cólico abdominal. Prensa Médica Argentina 1997;84:126-133
7. Joint Formulary Comité. British Nacional Formulary. 50 Ed. London: British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain; 2005
8. Alvarez Juan, Ferreres Alberto, Greggio Andrés, Marrone Walter, et al. La asociación propinox-clonixinato de lisina en dolor abdominal agudo. Pren.Méd.Argent. 1999; 86:698-705
9. De los Santos A.R; Marti M.L; Di Girolamo G; Espinosa J Diego;Morano M.A; Tobar J.C; Del Prte C. Propinox in biliary colic: A multicenter, randomized, prospective and



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

***“Decenio de las personas con discapacidad en el Perú”
“Año del deber ciudadano”***

parallel double-blind study of three doses of propinox versus placebo in acute biliary colic pain. Int.J. Tissue React. 1999 XXI (1) 13-18

10. Mezzotero Osvaldo, Soto Arriaga Alberto, Tobar Juan Carlos. Ensayo clínico con propinox(10mg) perlas en dolor cólico abdominal. Estudio multicéntrico. Pren. Med. Argent.; 1995,82:428-433
11. Aranguren Eduardo. Clonixinato de lisina. Actualización farmacológica y clínica. Revista Argentina de Farmacología Clínica y Farmacoepidemiología 1999,(6):2:84-98.
12. Godoy MI, Palomino G, Alvarez J. Asociación de Propinox con Clonixinato de Lisina en dolor abdominal agudo no quirúrgico. Estudio prospectivo, controlado doble ciego al azar. Prensa Médica Argentina 2000, 87,:2;172-179
13. Sureda L.M.J, Tartas H.N, Del Prete C, Greggio A.J,. Evaluación de la eficacia y tolerancia de la asociación de Propinox con Clonixinato de Lisina en el dolor cólico abdominal. Prensa Médica Argentina 1998, vol 85 ;10, 1146-1150.
14. Ministerio de salud. Instituto Nacional de Vigilancia de medicamentos y alimentos INVIMA comisión revisora de productos farmacéuticos, cosméticos y productos naturales. sala especializada de medicamentos acta 13 fecha: mayo 13 de 1998.
15. Olmos Jorge Atilio, Seehaus Alberto, Peralta Daniel, Ocantos Jorge, Davolos Jorge Ricardo. Eficacia del propinox para revertir el espasmo colónico durante la realización del colon por enema en pacientes con colon irritable. Revista de la Sociedad de Medicina Interna de Buenos Aires. http://www.smiba.org.ar/med_interna/vol_04/04_03_06.htm.
16. de los Santos AR; Zmijanovich R; Perez Macri S; Marti ML; Di Girolamo G. Antispasmodic/analgesic associations in primary dysmenorrhea double-blind crossover placebo-controlled clinical trial. Int J Clin Pharmacol Res.
17. Di Girolamo G; de los Santos AR; Marti ML; Valdes Quintana E; Godoy MI; Morano MA; Palomino G; Fandino D; Greggio A. Propinox in intestinal colic: multicenter randomized prospective double blind study of three doses of propinox vs placebo in acute intestinal colic pain. Int J Clin Pharmacol Res 2000;20(1-2):31-40.
18. Tobar Juan Carlos. Ensayo clínico doble ciego de propinox asociado a clonixinato de lisina o dipirona via intramuscular o endovenosa en el tratamiento del dolor de abdomen superior. Pren.med.argent.1996;83:139-145.



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

***“Decenio de las personas con discapacidad en el Perú”
“Año del deber ciudadano”***

19. MINSA. DIGEMID. Base de precios de adquisición SISMED-DAUM a Diciembre del 2006 . Precio de adquisición Hospital Hipólito Unanue.
20. 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.
21. 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

Lima, 26 de Febrero del 2007

SVL/GCC/gcc