

RESUMEN

Los opiáceos constituyen la piedra angular para el tratamiento del dolor agudo postoperatorio por sus efectos analgésicos; sin embargo, la administración regular comportará efectos secundarios; los más habituales son: estreñimiento, náuseas, vómitos, mareos, somnolencia y depresión respiratoria, con una incidencia de aproximadamente entre 1% a 3%.

Se realizó un estudio de Farmacovigilancia retrospectivo en Fase IV, observacional, descriptivo, en el Hospital de Clínicas - Hospital de la Mujer (La Paz), Hospital Viedma y Hospital Universitario UNIVALLE (Cochabamba), durante las gestiones 2007-2009. Fueron revisadas 8175 Historias Clínicas de pacientes en postoperatorio, de las cuales 6150 (75%) Historias Clínicas demuestran el uso de otros analgésicos y 2025 (25%) utilizaron Klosidol (asociación Dextropropoxifeno 38 mg/Dipirone magnésica 1.000 mg) inyectable, de los cuales 57 (3%) pacientes presentaron Reacciones Adversas (RAM), en dosis terapéuticas recomendadas y prescritas.

De los resultados obtenidos, se concluye que el Klosidol constituye un analgésico seguro y alternativo para el tratamiento del dolor postoperatorio, mostrando una adecuada relación beneficio/riesgo. Esto genera un ambiente de confianza en la utilización de Klosidol que lo convierte en un analgésico de elección en el tratamiento del dolor postoperatorio.

INTRODUCCIÓN ANTECEDENTES

El Dextropropoxifeno es un hipnoanalgésico sintético utilizado para tratar el dolor agudo y crónico; está disponible como un medicamento de prescripción desde 1950. Según la escalera analgésica de la Organización Mundial de la Salud (OMS), ocupa el segundo peldaño de acuerdo a su potencia analgésica. El Klosidol (asociación Dextropropoxifeno 38 mg/Dipirone 1.000 mg) es una combinación que tiene la ven-

ESTUDIO DE FARMACOVIGILANCIA RETROSPECTIVA DEL KLOSIDOL INYECTABLE EN ANALGESIA POSTOPERATORIA

María Luisa Daza Calderón 1
René Rojas Ledesma 2
Ilse V. Flores Miranda 3
Cristian Choque Durán 4
Nelson Alarcón Fernández 5



1 Bioquímica Farmacéutica. Facultad de Ciencias Farmacéuticas y Bioquímicas. UMSA
2 Bioquímico Farmacéutico. Facultad de Ciencias Farmacéuticas y Bioquímicas. UMSA
3 Químico Farmacéutico. Facultad de Ciencias Farmacéuticas y Bioquímicas. UMSA
4 y 5 Estudiante. Facultad de Ciencias Farmacéuticas y Bioquímicas - UMSA

taja de que las dosis de ambos fármacos son bajas, lo cual ayuda a disminuir los efectos colaterales de ambos y con un efecto sobre el dolor que resulta superior al obtenido con el uso de cada principio activo por separado.

A las dosis terapéuticas recomendadas, la asociación Dextropropoxifeno/Dipirona (Klosidol) es bien tolerado, con un rango de seguridad mayor que los opiáceos mayores; las dosis máximas toleradas son de 800 mg de clorhidrato de propoxifeno al día; las concentraciones plasmáticas alcanzan después de una dosis de 65 mg cada 6 horas entre 0.05 y 0.12 ug/ml, considerándose niveles terapéuticos efectivos los que están por encima de 0.05 ug/ml, es decir, niveles dentro del margen terapéutico, con concentraciones asociadas a una máxima eficacia y el menor riesgo posible.

Actualmente, en Europa, se han detectado casos fatales, tras la ingesta de productos conteniendo Dextropropoxifeno, pero en dosis más altas de las aconsejadas para dicho fármaco. Es decir, se trata de casos de sobredosis, de casos de uso inadecuado. Es más, en la gran mayoría de ellos, se ha dado esta situación en individuos que han ingerido dichas sobredosis acompañadas de uso de alcohol, hecho formalmente contraindicado en los prospectos de todos los productos que contienen dicho fármaco.

Debido a esto, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha procedido a retirar la autorización de comercialización para todas las formas no parenterales de estos medicamentos que contengan Propoxifeno (tabletas, cápsulas y supositorios), porque sus riesgos -particularmente el riesgo potencial de sobredosis fatal- son mayores que sus beneficios. Sin embargo, para las formas parenterales, el Comité concluyó -por mayoría- que las autorizaciones de comercialización no deberían ser retiradas, pero sí suspendidas hasta que nuevos datos clínicos estén disponibles, los cuales pueden apoyar la reintroducción de esta formulación en el mercado (1).

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) afirma que en el sistema de base de datos del Sistema Nacional de Farmacovigilancia no figuran notifica-

ciones de efectos adversos con las asociaciones de Dextropropoxifeno que se venden en la Argentina. Sin embargo, es conveniente que los médicos y pacientes recuerden los riesgos del uso de estas asociaciones y los laboratorios hagan un seguimiento de efectos adversos ocurridos con los medicamentos que contienen Dextropropoxifeno, en especial, en comprimidos. Los laboratorios titulares del certificado de registro de Especialidades Medicinales que contienen Dextropropoxifeno deberán incluir en sus prospectos información detallada sobre su uso (2).

Sobre la base de todas las pruebas a disposición de la agencia, la Food and Drugs Administration (FDA) ha concluido que los beneficios de Propoxifeno para aliviar el dolor en las dosis recomendadas son mayores que los riesgos para la seguridad en este momento. Por lo tanto, la FDA propone que no se retiren los productos de Propoxifeno del mercado de EE.UU.; asimismo, ha comunicado en cambio que solicita una modificación en los prospectos de los productos que contienen Dextropropoxifeno (así como una "black box"), un programa de Farmacovigilancia (para minimizar los riesgos) y un ensayo clínico para evaluar el riesgo de prolongación del QT. También, planea solicitar datos adicionales para evaluar la seguridad de los productos que contengan Propoxifeno y tomará las medidas adecuadas de reglamentación, si así lo justifican (3).

En Bolivia, Laboratorios Bagó S.A. comercializa Klosidol con RS NN-22801/2006, una asociación de D-Propoxifeno/Paracetamol en comprimidos y de D-Propoxifeno/Terapirol en ampollas, desde el año 1978, con una excelente relación beneficio/riesgo, habida cuenta que durante los 31 años de comercialización solamente se han recibido dos casos no confirmados de farmacodependencia. Este elemento favorable para el fármaco, se fortalece aún más si se tiene en cuenta la importante cifra que representa el denominador en la relación beneficio/riesgo:

Solamente en el último decenio 2000-2009, se han comercializado en Bolivia:

- 5.119.542 ampollas de KLOSIDOL y
- 16.760.590 comprimidos de KLOSIDOL

La situación del Dextropropoxifeno en Bolivia, al igual que en otros países como Argentina y Francia, es diametralmente opuesta a la de Gran



Bretaña; en consecuencia, debería analizarse la relación beneficio/riesgo de acuerdo a la realidad de cada país, a fin de evitar privar a la población en general, de una asociación muy útil, con una muy buena relación beneficio/riesgo, como es la de Dextropropoxifeno con Dipirona, en el tratamiento del dolor de distinta etiología, lo cual ha quedado demostrado en el uso durante 4 décadas.

JUSTIFICACIÓN

Es una obligación evidente velar por la seguridad terapéutica farmacológica, además de buscar su mayor eficacia y el hecho real de que determinadas reacciones adversas no pueden detectarse ni en los ensayos clínicos fase II y III. Es importante tomar en cuenta que, durante las fases de investigación clínica II y III, sólo un número pequeño de pacientes (2000-5000) es expuesto al tratamiento por lo que no es extraño que aquellas reacciones adversas de incidencia intermedia o baja, que tienen un periodo de latencia u ocurren en tratamientos crónicos no se han detectado.

Un estudio de Farmacovigilancia puede justificarse sobre la base de mejorar el cuidado presente y futuro del paciente. Se ha demostrado que la monitorización de Reacciones Adversas disminuye su incidencia y gravedad. Además, que mediante su detección y notificación, se incrementa el conocimiento de cada medicamento; así mismo, los estudios de Farmacovigilancia a nivel hospitalario apoyan al uso racional de los medicamentos, estrategia prioritaria de la OMS.

Los opiáceos constituyen la piedra angular para el tratamiento del dolor agudo postoperatorio y han sido ampliamente utilizados en clínica, sobre todo por sus efectos analgésicos; sin embargo, la administración regular comportará efectos secundarios; los más habituales son: estreñimiento, náuseas, vómitos, mareos, somnolencia y depresión respiratoria con una incidencia de aproximadamente entre 1% a 3%; pueden aparecer a los pocos minutos de la administración del opiáceo o incluso después de varias horas; sin embargo, estos efectos guardan relación con la dosis, el nivel plasmático y son consecuencia de la activación de los receptores a nivel del centro respiratorio, siendo la concentración sanguínea del opiáceo proporcional a la magnitud de la depresión.

Otro concepto erróneo frecuente es que la adicción o la abstinencia es una de las desventajas en el uso de los opiáceos; no obstante, la adicción como resultado del tratamiento del dolor con estos fármacos es muy improbable, si se emplean opiáceos menores y a las dosis usuales terapéuticas.

En fecha 04-12-09, se emitió la Resolución Ministerial N° 1231, que en su Parte Resolutiva (Art. 2°) determina la suspensión de venta y/o comercialización de medicamentos que contengan en su composición Dextropropoxifeno, cuya administración sea por la vía parenteral (intramuscular o intravenosa) en todo el territorio nacional.

En este sentido, con el propósito de contribuir a esta controversia y conscientes de la importancia, la Facultad de Ciencias Farmacéuticas y Bioquímicas dependiente de la Universidad Mayor de San Andrés propone realizar un estudio de Farmacovigilancia Retrospectivo (Estudio clínico en Fase IV), para así determinar la seguridad del Klosidol inyectable (asociación Dextropropoxifeno /Dipirona) a las dosis usuales, en el dolor postoperatorio.

OBJETIVOS

Objetivo General

Determinar la seguridad terapéutica del Klosidol (asociación Dextropropoxifeno 38 mg/Dipirona magnésica 1.000 mg) inyectable, a las dosis usuales, en pacientes con dolor postoperatorio, a través de un estudio de Farmacovigilancia retrospectivo, en centros médicos de los Departamentos de La Paz, Cochabamba y Santa Cruz, entre los periodos del 2007 al 2009.

Objetivos Específicos

- Identificar y Valorar las reacciones adversas del Klosidol (asociación Dextropropoxifeno / Dipirona), a las dosis usuales en el dolor postoperatorio.
- Describir las reacciones adversas del Klosidol (asociación Dextropropoxifeno / Dipirona), a las dosis usuales en el dolor postoperatorio.
- Clasificar las reacciones adversas del Klosidol (asociación Dextropropoxifeno / Dipirona), a las dosis usuales en el dolor postoperatorio según frecuencia.
- Clasificar las reacciones adversas del Klosidol (asociación Dextropropoxifeno /Dipirona), a las

dosis usuales en el dolor postoperatorio según severidad.

- Determinar las variables demográficas de los pacientes que presenten eventos adversos al Klosidol (asociación Dextropropoxifeno /Dipirona) a las dosis usuales en el dolor postoperatorio.

HIPÓTESIS

El Klosidol inyectable (asociación Dextropropoxifeno 38 mg/Dipirona magnésica 1.000 mg), es seguro a las dosis y frecuencia usuales, en pacientes con dolor postoperatorio.

MATERIALES Y MÉTODOS

TIPO DE ESTUDIO

Estudio de Farmacovigilancia retrospectivo en Fase IV, observacional descriptivo.

UNIVERSO

8175 Historias Clínicas revisadas de pacientes con dolor postoperatorio, internados en el Servicio de Cirugía, del Hospital de Clínicas, Hospital de la Mujer (La Paz) y del Hospital Viedma y Hospital Universitario UNIVALLE (Cochabamba), durante las gestiones 2007-2009.

MUESTRA

2025 Historias Clínicas de pacientes que recibieron como tratamiento Klosidol (asociación Dextropropoxifeno / Dipirona magnésica) inyectable en dolor postoperatorio, internados en el Servicio de Cirugía, del Hospital de Clínicas, Hospital de la Mujer (La Paz) y del Hospital Viedma y Hospital Universitario UNIVALLE (Cochabamba), durante las gestiones 2007-2009

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Se incluyeron todos los pacientes postoperados, internados en el Servicio de Cirugía que recibieron como tratamiento Klosidol (asociación Dextropropoxifeno / Dipirona magnésica) inyectable.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Se excluyeron todos los pacientes postoperados, internados en el Servicio de Cirugía que no recibieron como tratamiento Klosidol (asociación Dextropropoxifeno / Dipirona magnésica) inyectable.

VARIABLES

- Índice de Reacciones Adversas
- Tipo de Reacciones Adversas
- Frecuencia de Reacciones Adversas
- Severidad de Reacciones Adversas
- Edad
- Sexo

EVALUACIÓN DE SEGURIDAD

Se realizó la evaluación de la seguridad analgésica mediante la identificación y valoración de los efectos adversos a las dosis usuales de la asociación Dextropropoxifeno/Dipirona (Klosidol) en el dolor postoperatorio.

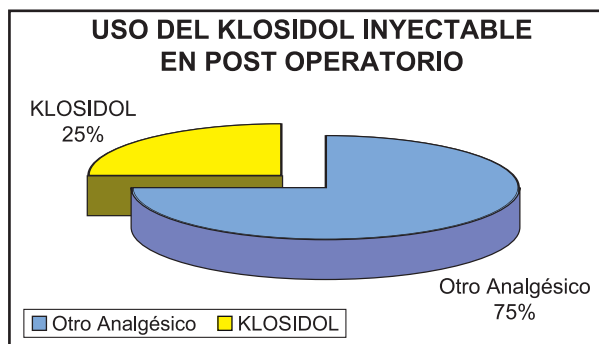
Las Reacciones Adversas son:

- Gastrointestinales:
 - Náuseas
 - Vómitos
 - Constipación
- Nerviosos:
 - Mareos
 - Somnolencia
- A Dosis Elevadas
 - Convulsiones
 - Coma
 - Depresión respiratoria

RESULTADOS

De un total de 8175 Historias Clínicas revisadas de pacientes postoperados en los hospitales de 3er nivel (Hospital de Clínicas, Hospital de la Mujer La Paz, Hospital Viedma, Hospital Universitario UNIVALLE Cochabamba), 6150 (75%) Historias Clínicas demuestran el uso de otros analgésicos y 2025 (25%) Historias Clínicas demuestran el uso del Klosidol inyectable (Figura N° 1).

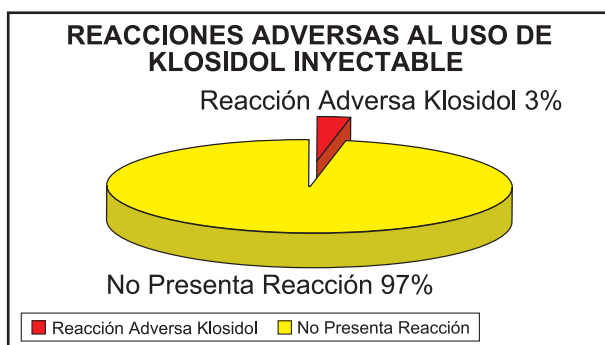
Figura N° 1



Fuente: Elaboración propia, marzo 2010

En las 2025 Historias Clínicas que se utiliza Klosidol inyectable, 57 (3%) pacientes presentan Reacciones Adversas a dosis usuales y por prescripción médica (Figura N° 2).

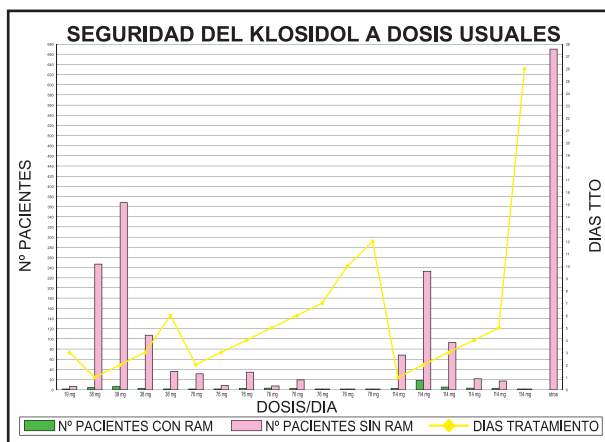
Figura N° 2



Fuente: Elaboración propia, marzo 2010

La relación entre el número de pacientes con Reacciones Adversas y el número de pacientes que no presentaron ninguna Reacción Adversa a las dosis usuales/día con Klosidol inyectable y tiempo de tratamiento se puede apreciar en la Figura N° 3.

Figura N° 3

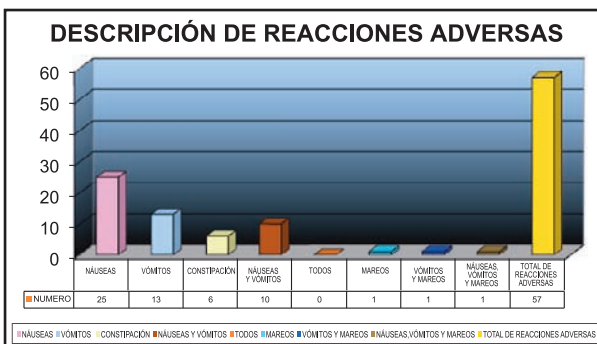


Fuente: Elaboración propia, marzo de 2010

Revisadas las 2025 Historias Clínicas, con el uso del Klosidol inyectable como tratamiento del dolor en postoperatorios, 57 pacientes presentaron

reacciones adversas al medicamento, reportadas a dosis terapéuticas recomendadas y prescritas; se observa que el medicamento en general es bien tolerado. En los 57 pacientes que se consideran sensibles a la terapia presentan: Náuseas, vómitos, constipación, mareos (Figura N° 4).

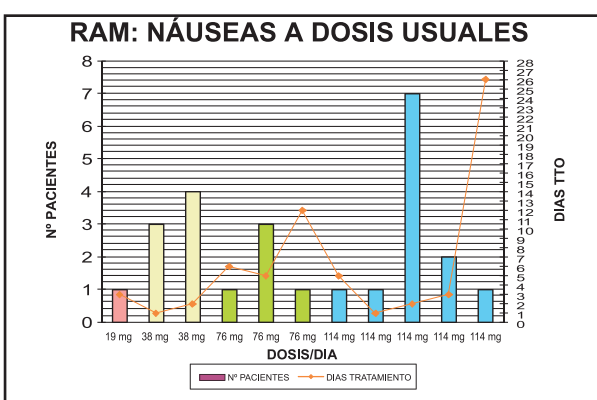
Figura N° 4



Fuente: Elaboración propia, marzo de 2010

En la figura N° 5, se observa el número de pacientes que presentaron Náuseas a las dosis usuales/día con Klosidol inyectable y tiempo de tratamiento (Figura N° 5).

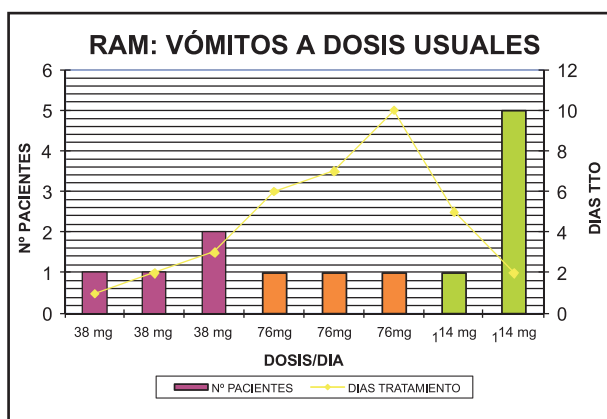
Figura N° 5



Fuente: Elaboración propia, marzo de 2010

El número de pacientes que presentaron Vómitos a las dosis usuales/día con Klosidol inyectable y tiempo de tratamiento se muestra en la Fig. N° 6.

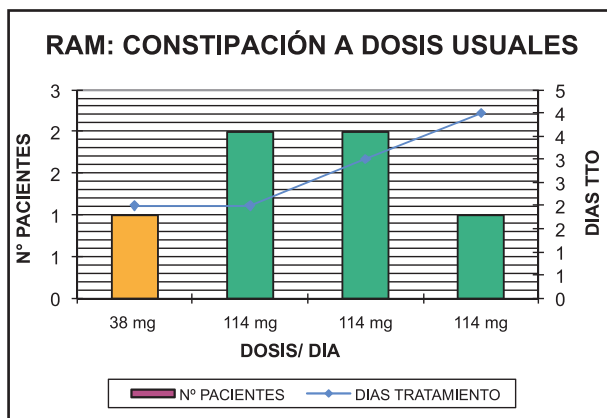
Figura N° 6



Fuente: Elaboración propia, marzo de 2010

El número de pacientes que presentaron constipación a las dosis usuales/día con Klosidol inyectable y tiempo de tratamiento se observa en la Figura N° 7.

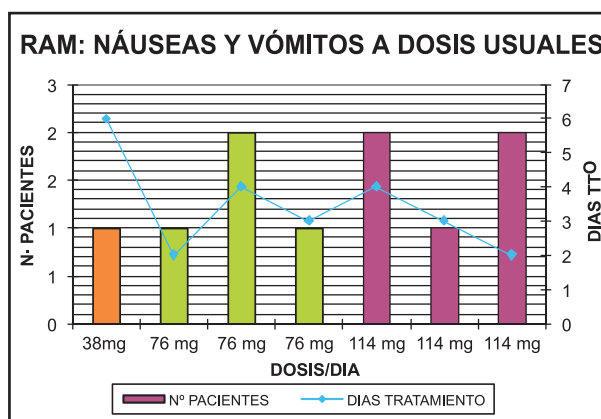
Figura N° 7



Fuente: Elaboración propia, marzo de 2010

El número de pacientes que presentaron Náuseas y Vómitos a las dosis usuales/día con Klosidol inyectable y tiempo de tratamiento se muestra en la Figura N° 8.

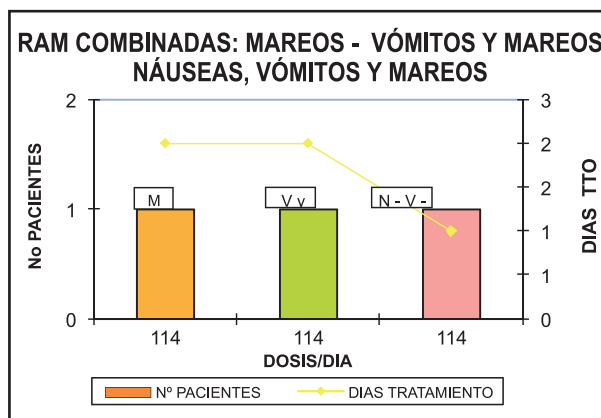
Figura N° 8



Fuente: Elaboración propia, marzo de 2010

El número de pacientes que presentaron Reacciones Adversas combinadas: Mareos; Vómitos y Mareos y Náuseas; Vómitos y Mareos a las dosis usuales/día con Klosidol inyectable y tiempo de tratamiento se ve en la Figura N° 9.

Figura N° 9

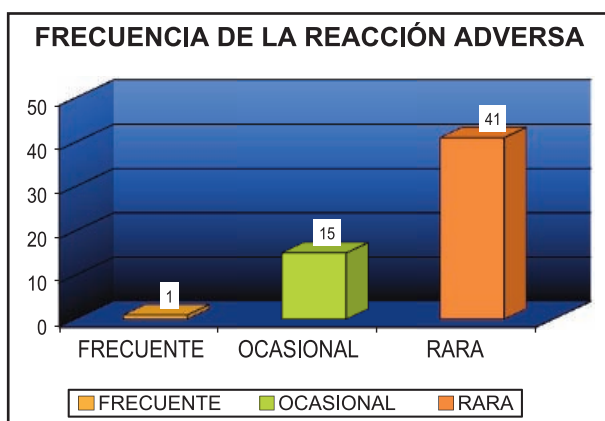


Fuente: Elaboración propia, marzo de 2010

La frecuencia de reacciones adversas al Klosidol inyectable en 41 pacientes se presentan rara vez en 15 pacientes en forma ocasional y en un paciente se presentan las reacciones en forma fre-

cuenta (náuseas, vómitos y mareos) (Figura N° 10).

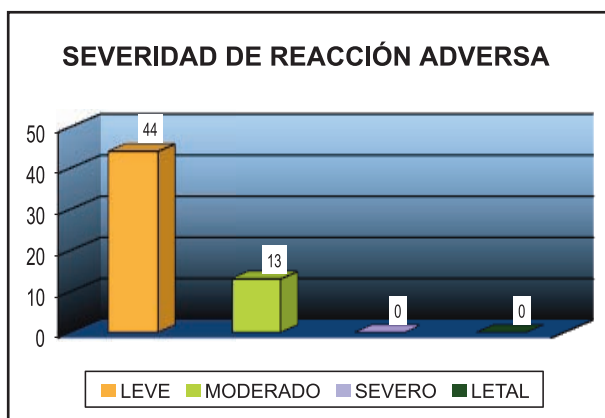
Figura N° 10



Fuente: Elaboración propia, marzo de 2010

En el reporte de reacciones adversas al Klosidol inyectable, la severidad de la reacción adversa resulta Leve en 44 pacientes; en 13 pacientes, Moderada, y ningún paciente presenta reacciones adversas severas ni letales (Figura N° 11).

Figura N° 11

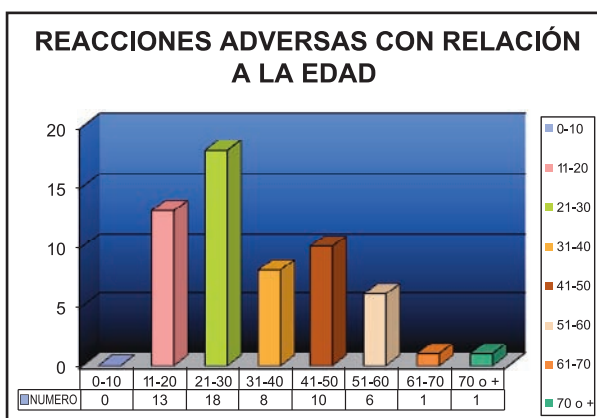


Fuente: Elaboración propia, marzo de 2010

Las reacciones adversas al Klosidol inyectable se presentan con mayor frecuencia en pacientes entre los 21 y 30 años; esto podría deberse a que, en este rango de edad, las cirugías son por traumatismos severos y la prescripción médica del Klosidol se extiende a un mayor tiempo de tratamiento; sin embargo, presenta las RAM esperadas

por el uso del medicamento; con menor frecuencia, en pacientes entre 41 y 60 años (Figura N° 12).

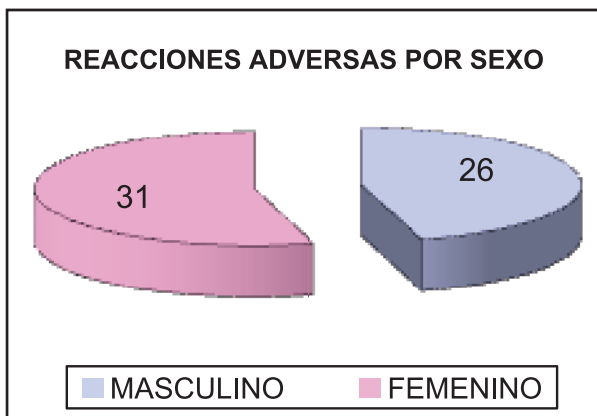
Figura N° 12



Fuente: Elaboración propia, marzo de 2010

En el reporte de reacciones adversas, se puede observar que, de los 57 pacientes, 31 son del sexo femenino y 26 del sexo masculino (Figura N° 13).

Figura N° 13



Fuente: Elaboración propia, marzo de 2010

DISCUSIÓN

En el presente estudio de Farmacovigilancia retrospectiva observacional y descriptivo en Fase IV, se han revisado 8175 Historias Clínicas de las gestiones 2007-2009, en cuatro centros hospitalarios de 3er nivel (Hospital de Clínicas - Hospital de la Mujer, La Paz, Hospital Viedma - Hospital

Universitario UNIVALLE - Cochabamba), de las cuales 2025 utilizan Klosidol inyectable como tratamiento analgésico postoperatorio y, de éstos, 57 pacientes presentan reacciones adversas a dosis terapéuticas.

El Klosidol inyectable posee una seguridad terapéutica analgésica en pacientes con dolor postoperatorio porque el porcentaje de reacciones adversas esperadas a dosis usuales representan el 3%.

Del 3% de reacciones adversas, no se constata ninguna reacción severa y letal como se demuestra en la Figura 11.

Los resultados de la investigación coinciden con lo reportado en la literatura en cuanto a las reacciones adversas; la mayor frecuencia es a nivel digestivo.

Mediante el estudio de Farmacovigilancia retrospectiva realizado, se demuestra que el Klosidol inyectable cumple con la seguridad terapéutica a dosis usuales en pacientes postoperatorios.

Actualmente la FDA, EMEA y el ANMAT mantienen su posición acerca de las disposiciones sobre el Dextropropoxifeno:

- Sobre la base de todas las pruebas a disposición de la agencia, la FDA ha concluido que los beneficios de Propoxifeno para aliviar el dolor en las dosis recomendadas son mayores que los riesgos para la seguridad en este momento. Por lo tanto, la FDA propone que no se retiren los productos de Propoxifeno del mercado de EE.UU; ha comunicado en cambio que solicita una modificación en los prospectos de los productos que contienen Dextropropoxifeno (así como una "black box"), un programa de Farmacovigilancia (para minimizar los riesgos) y un ensayo clínico para evaluar el riesgo de prolongación del QT. La FDA planea solicitar datos adicionales para evaluar la seguridad de los productos que contengan Propoxifeno y tomará las medidas adecuadas de reglamentación si así lo justifican.
- La EMEA ha procedido a retirar la autorización de comercialización para todas las formas no parenterales de estos medicamentos que con-

tengan Propoxifeno (tabletas, cápsulas y supositorios) porque sus riesgos, particularmente el riesgo potencial de sobredosis fatal, son mayores a sus beneficios. Sin embargo, para las formas parenterales, el Comité concluyó -por mayoría- que las autorizaciones de comercialización no deberían ser retiradas pero sí suspendidas hasta que nuevos datos clínicos estén disponibles, los cuales pueden apoyar la reintroducción de esta formulación en el mercado.

- La ANMAT afirma que en su sistema de base de datos del Sistema Nacional de Farmacovigilancia no figuran notificaciones de efectos adversos con las asociaciones de Dextropropoxifeno que se venden en la Argentina. Sin embargo, es conveniente que los médicos y pacientes recuerden los riesgos del uso de estas asociaciones y los laboratorios hagan un seguimiento de efectos adversos ocurridos con los medicamentos que contienen Dextropropoxifeno en especial en comprimidos.

RECOMENDACIONES

Por los resultados obtenidos en el presente estudio, se recomienda la consideración de la reincorporación del Klosidol inyectable como una alternativa en la analgesia postoperatoria, por estar demostrada en este estudio su seguridad terapéutica.

Se recomienda realizar estudios de Farmacovigilancia de otros medicamentos para demostrar la seguridad terapéutica de medicamentos en la búsqueda "activa" de potenciales de efectos adversos, para lograr una adecuada valoración riesgo/beneficio de los fármacos que se disponen en el mercado boliviano.

AGRADECIMIENTOS

Un agradecimiento especial por todo el apoyo y colaboración para la realización del presente estudio a:

- Dra. Maria del Pilar Ruiz Ostría, Directora Hospital Universitario UNIVALLE.
- Dr. Alfredo Aramayo Álvarez, Coordinador del Instituto de Investigación en Salud, Hospital Universitario UNIVALLE.
- Dr. Miguel Tapia Terceros. Director Hospital Clínico Viedma.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. EMEA. European Medicines Agency. www.emea.europa.eu
2. ANMAT. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. www.anamt.gov.ar
3. FDA. Food And Drug Administration. www.fda.gov

BILIOGRAFÍA CONSULTADA

*Amariles Muñoz Pedro. Aspectos relacionados con la Utilización correcta de Medicamentos. 1a edición. Medellín Colombia.

*ANMAT. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. www.anamt.gov.ar

*Arancibia Orrego Aquiles. Fundamentos de Farmacia Clínica. 1a edición. Edit. PIADJM Chile 2001.

*Brannwarth Bernard. Risk-benefit assesment of opiods in chronic noncancer pain. DRUG SAFETY 1990; 21 (4): 283-296.

*Benson GD. Acetaminophen in chronic liver disease. Clin Pharmacol Ther 1983;33:95—101.

*Esper. Ricardo. La investigación en medicina - Bases teóricas y prácticas. 1a ed. Editorial Ghione Impresores S.R.L. Argentina.

*Fiscella L.F. y Bazet E.P. Aspectos generales del dolor postoperatorio y estudios comparativos entre nalbupina, buprenorfina y dipirona d-propoxifeno mediante analgesia endovenosa continua para el control del dolor postoperatorio. Estudio Clínico Rev. Argentina Analgesia 1990; 48 (3): 129-187.

*Goodman y Gillman. Las Bases Farmacológicas de la Terapeùtica. 4a ed. Editorial McGraw-Hill México 2007.

*Hulley Stephen B.. Diseño de la Investigacion Clínica. Editorial Doyma Barcelona - España.

*Laporte. Principios de Epidemiología del Medicamento. 2a edición. Edit. Ediciones Científicas y Técnicas S.A. Barcelona.

*Litter Manuel. Farmacología Experimental y Clínica. 2a edición. Edit. El Ateneo. Buenos Aires - Argentina.

*Martindale. Farmaco-Terapéutica. 1a ed. Editorial Pharma Editores. Barcelona - España 2003.

*Sampieri R. Metodología de la Investigación. 4a edición. Edit. McGraw-Hill México 2006.

*Shung Stephan A; Zech Detlev and Gron Stefan. Adverse effects of syste mic opiod analgesics. DRUG SAFETY 1992; 7 (3): 200-213.