



## INFORME TÉCNICO DIGEMID-DAUM-SEMTS/MINSA

|                     |   |
|---------------------|---|
| <b>Proceso:</b>     | Elaboración de la Lista Complementaria de medicamentos para Materno Neonatal al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) |
| <b>Solicitante:</b> | Equipo Técnico para el proceso de elaboración de la Lista Complementaria de medicamentos para Materno Neonatal al PNUME                     |

### I. Datos de la solicitud

|                                     |   |
|-------------------------------------|---|
| <b>Medicamento solicitado:</b>      | Fenilefrina clorhidrato 10% solución oftálmica                                    |
| <b>Indicación específica:</b>       | Para dilatación de pupilas y evaluación de fondo de ojo en retinopatía prematura. |
| <b>Institución que lo solicita:</b> | Hospital San Bartolomé  |
| <b>Número de casos anuales:</b>     | No indica el número de casos  |

### II. Datos del medicamento

|  |   |
|--|---|
| <b>Denominación Común Internacional:</b>               | Fenilefrina clorhidrato                         |
| <b>Formulación propuesta para inclusión</b>            | Fenilefrina clorhidrato 10% solución oftálmica  |
| <b>Verificación de Registro Sanitario<sup>1</sup>:</b> | 03 registros sanitarios                         |
| <b>Alternativas en el PNUME<sup>2</sup>:</b>           | Fenilefrina clorhidrato 2.5% solución oftálmica |

La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó en base a la Pirámide de Haynes y se consultó las siguientes fuentes de información:

- De acceso libre
  - Bases de datos: TripDataBase, Pubmed, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CDR) The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INHATA), GENESIS, Medscape, Medline, The Cochrane Library, ICI SISMED, SEACE, Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos.
  - Páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria, NICE, SIGN y otras páginas (colegios, sociedades, asociaciones, revistas médicas)
- Bases de datos de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): DynaMed, UpToDate, BestPractice, Micromedex, Newport, Uppsala Monitoring.

<sup>1</sup> SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso setiembre 2015.

<sup>2</sup> Resolución Ministerial N° 399-2015-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2015. Fecha de acceso octubre 2015.

### **III. Información que soporte la relevancia para la salud pública**

La retinopatía del prematuro (ROP), conocido anteriormente como fibroplasia retrolental debido a su apariencia en la etapa final, es un trastorno proliferativo del desarrollo vascular que se produce en la retina de los recién nacidos prematuros con vascularización retiniana incompleta. La retinopatía del prematuro (ROP) afecta a un número considerable de bebés prematuros en todo el mundo. La incidencia y severidad de la ROP aumentan con la disminución de la edad gestacional (EG) y peso al nacer y es una causa frecuente de ceguera infantil.<sup>3</sup> La detección temprana y manejo oportuno reduce significativamente el riesgo de la pérdida visual grave.<sup>4</sup>

El objetivo principal del examen oftalmoscópico de los recién nacidos prematuros es detectar cualquier anomalía de la retina asociada con la retinopatía del prematuro (ROP).<sup>4</sup> La Academia Americana de oftalmología, la Academia Americana de Pediatría y la Asociación Americana de Oftalmología pediátrica y estrabismo en el año 2013<sup>5</sup> recomendaron el cribado en bebés con un peso al nacer  $\leq 1500$ g o con una edad gestacional  $\leq 30$  semanas y lactantes seleccionados con un peso al nacer entre 1500 y 2000 g y o edad gestacional de  $> 30$  semanas con curso clínico inestable, incluyendo aquellos que requieren apoyo cardiorrespiratorio y aquellos considerados en alto riesgo por su médico tratante. La guía desarrollada por el Royal College of Paediatrics and Child Health en colaboración con el Royal College of Ophthalmologists del Reino Unido<sup>6</sup> recomendó el cribado para bebés con un peso al nacer  $\leq 1501$ g o con una edad gestacional  $\leq 32$  semanas. La midriasis efectiva de la pupila es esencial ya que una pupila bien dilatada permite examinar la periferie de la retina y facilita el diagnóstico de la Retinopatía del Prematuro. Los midriáticos oculares son bloqueadores parasimpáticos que afectan el músculo del esfínter pupilar (por ejemplo, tropicamida, ciclopentolato) o estimulantes simpáticos que afectan el músculo dilatador pupilar (por ejemplo fenilefrina). Un régimen midriático típico utilizará una combinación de los dos tipos y debe proporcionar midriasis máxima con el menor riesgo posible de efectos secundarios.<sup>4</sup>

#### **Tratamiento**

##### **Guías de Práctica Clínica**

**UK Retinopathy of prematurity Guideline. (2008)**<sup>6</sup>. La guía del Reino Unido indica que en el examen de detección es esencial la midriasis efectiva de la pupila, ya que una pupila bien dilatada, permite que la periferie de la retina sea examinada y facilita el diagnóstico preciso y el estadio de ROP. Los colirios midriáticos pueden ser bloqueadores parasimpáticos que afectan el músculo del esfínter pupilar (tropicamida, ciclopentolato) o estimulantes simpáticos que afectan el músculo dilatador de la pupila (fenilefrina).

Un régimen midriático típico utilizará una combinación de los dos tipos.

Un rango de diferentes combinaciones de régimen midriático es reportado en la literatura, muchos de los cuales parecen proporcionar adecuada dilatación pupilar sin efecto adverso significativo. Un pequeño Ensayo Controlado Aleatorizado (ECA) (comparó fenilefrina 1% / ciclopentolato 0.2% versus fenilefrina 2.5% / tropicamida 0.5%) y dos estudios de cohortes compararon la seguridad y eficacia de diferentes regímenes. Un estudio observacional usando tropicamida 2.5% / fenilefrina 2.5% no reportó efectos

<sup>3</sup> Paysse,EA; Garcia-Prats JA; Saunders RA. Retinopathy of prematurity. UpToDate®. (Last updated: Sep.28, 2015) [Internet]. [Fecha de consulta: Octubre 2015]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>

<sup>4</sup> Carmen Chew, MD. Et al. Comparison of Mydriatic Regimens Used in Screening for Retinopathy of Prematurity in Preterm Infants With Dark Irides. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 2005;42:166-173.

<sup>5</sup> Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. Section on Ophthalmology, American Academy of Pediatrics, American Academy of Ophthalmology, American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus and American Association of Certified orthoptists. Pediatrics.2013;131:189

<sup>6</sup> UK Retinopathy of Prematurity Guideline. Royal College of Paediatrics & Child Health, & Royal College of Ophthalmologists; Lond:2008.

adversos sistémicos. Dos estudios concluyeron que una combinación de fenilefrina 1% y ciclopentolato 0.2% administrado en dos o tres ocasiones en un intervalo de 5 minutos, 60 minutos antes del examen proporcionó el mejor balance de eficacia y seguridad aunque el ECA fue sólo realizado en bebés con iris oscuro. Esta combinación ha sido también usada en otros estudios sin notables efectos adversos. Los otros estudios de cohorte comparando regímenes midriáticos sólo probaron dos diferentes concentraciones de ciclopentolato (0.25% y 0.5%).

Como el régimen evaluado en estos estudios (fenilefrina al 1% y ciclopentolato al 0,2%) no se encuentra disponible en el Reino Unido, recomiendan que la combinación más cercana disponible (fenilefrina 2.5% y ciclopentolato 0.5%) debe ser utilizada como una alternativa. Aunque ningún estudio ha comparado las dos combinaciones, dos estudios de cohortes han investigado los efectos sistémicos usando la combinación de fenilefrina al 2,5% / ciclopentolato 0,5% y no encontraron evidencia de eventos adversos graves. Sugieren usar la menor concentración y dosis posible para lograr la midriasis efectiva y minimizar la posibilidad de absorción dentro de otras áreas del ojo y reducir los riesgos de eventos adversos en prematuros.

**La Asociación Española de Pediatría (2009)**<sup>7</sup> con respecto a la dilatación pupilar recomienda la administración de un colirio de ciclopentolato al 0.5% y de fenilefrina al 2.5%, una gota cada 30 minutos y es necesario repetir 2-3 dosis. Tras cada instilación se realizará una compresión con gasa en el borde interno del ojo para evitar el paso a través del conducto lacrimal. Algunos recién nacidos con iris oscuro podrían necesitar más tiempo para dilatar sus pupilas. Es importante tener en cuenta los efectos secundarios de estos colirios (apneas, bradicardias, hipotensión, etc.) debido a su absorción sistémica.

**La Norma Técnica de Salud Atención del Recién Nacido Pre término con Riesgo de Retinopatía del Prematuro - Perú (2010)**<sup>8</sup> indica que el bebé prematuro que va a ser intervenido debe:

Encontrarse por lo menos con 3 a 4 horas de ayuno, tener instalada una vía vascular venosa periférica para la administración de medicamentos, tener las pupilas dilatadas al máximo (recomiendan utilizar en cada ojo 1 gota de tropicamida al 1% cada 15 minutos hasta completar 3 aplicaciones y aplicar 1 gota de fenilefrina al 2.5% transcurridos otros 15 minutos luego de la última aplicación de la tropicamida; al menos una hora antes de dar inicio al procedimiento).

Los medicamentos tópicos midriáticos, son potencialmente causantes de toxicidad sistémica por efecto acumulativo, debiéndose tener especial cuidado en su empleo; los neonatólogos y anestesiólogos deben prever la atención necesaria.

**La guía mexicana sobre Detección, Diagnóstico y Tratamiento de Retinopatía del Prematuro en el Segundo y Tercer Nivel de Atención (2012)**<sup>9</sup>, recomienda la dilatación pupilar con tropicamida 2.5% en gotas oftálmicas, aplicando 2 o 3 gotas 1 hora antes del examen de fondo de ojo. La cantidad de gotas para la dilatación pupilar no debe exceder de 3 aplicaciones, ya que una cantidad mayor a la señalada puede afectar negativamente el estado general del paciente.

Este dato resulta de particular interés, dado que en los casos de ROP avanzada se puede afectar la dilatación pupilar y no alcanzar la midriasis esperada.

<sup>7</sup> J.R. Castro Conde, I. Echániz Urcelay, F. Botet Mussons, C.R. Pallás Alonso, E. Narbona, M.Sánchez Luna. Retinopatía de la prematuridad. Recomendaciones para la prevención, el cribado y el tratamiento. An Pediatr (Barc). 2009;71 (6):514-523.

<sup>8</sup> Resolución Ministerial N° 707-2010/MINSA. Norma Técnica de Salud Atención del Recién Nacido Pre término con Riesgo de Retinopatía del Prematuro. Perú 2010. Fecha de acceso octubre 2015.

<sup>9</sup> Detección, Diagnóstico y Tratamiento de Retinopatía del Prematuro en el Segundo y Tercer Nivel de Atención. México: Secretaría de Salud; 2 de julio de 2015.

## Fenilefrina<sup>10</sup>

**Mecanismo de acción:** La fenilefrina es un agonista de los receptores alfa adrenérgicos utilizado para la dilatación de la pupila debido a su acción vasoconstrictora y midriática. La fenilefrina posee efectos predominantemente  $\alpha$ -adrenérgicos. En el ojo, la fenilefrina actúa localmente como un potente vasoconstrictor y midriático; mediante la constricción de los vasos sanguíneos oftálmicos y el músculo radial del iris.

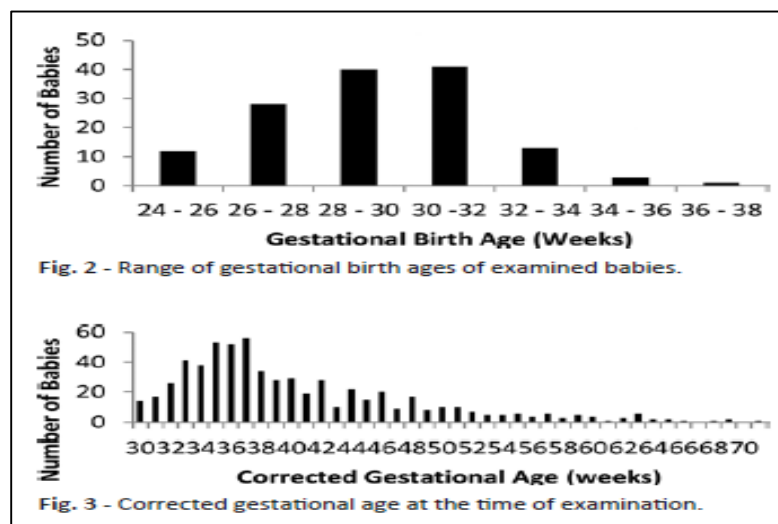
**Farmacodinamia:** La midriasis máxima se produce en 20 a 90 minutos con la recuperación después de 3 a 8 horas. La absorción sistémica de cantidades suficientes de fenilefrina puede provocar efectos  $\alpha$ -adrenérgicos sistémicos, tales como aumento de la presión arterial que puede estar acompañada de una bradicardia sensible a atropina.

**Farmacocinética:** La exposición sistémica tras la administración tópica de clorhidrato de fenilefrina solución oftálmica no ha sido estudiada. Se espera una absorción sistémica más alta para la solución al 10% que la solución al 2,5% y cuando la función de barrera de la córnea se ve comprometida.

## IV. Resumen de la evidencia comparativa en eficacia/efectividad

Nelfendorf et al. (2015)<sup>11</sup>. Realizaron un estudio de cohorte cuyo objetivo fue auditar, de forma prospectiva y sistemática, la eficacia, así como las complicaciones sistémicas graves que ocurren durante el cribado después de la midriasis con ciclopentolato 0.5%/fenilefrina 2.5% en una gran cohorte de bebés prematuros. Un total de 1246 ojos fueron examinados durante 623 exámenes de 138 bebés entre febrero de 2011 y mayo de 2013. Las medidas de resultado fueron midriasis exitosa (que fue definida como el logro de un examen completo de detección) y complicaciones sistémicas intra procedimiento (definida como cualquier deterioro respiratorio, cardíaco, u otro deterioro clínico lo suficientemente grave para abandonar el cribado).

**Resultados:** En general, 98.8% (1234/1246 ojos) alcanzaron suficiente dilatación para permitir el completo cribado. Un caso desarrollo NEC en la 1 semana después del cribado, sin ninguna reacción adversa repetida previa o subsecuente durante o después de la dilatación.



<sup>10</sup> U.S. Food and Drug Administration (FDA). Center for Drug Evaluation and Research. Phenylephrine USP 2.5% [En línea]. [Fecha de consulta: Setiembre 2015]. URL disponible en: <http://www.fda.gov/cder/index.html>

<sup>11</sup> Nelfendorf J. et al. Efficacy and safety of phenylephrine 2.5% with cyclopentolate 0.5% for retinopathy of prematurity screening in 1246 eye examinations. Eur J Ophthalmol 2015; 25 (3): 249-253. DOI: 10.5301/ejo.5000540

Chew et al (2008)<sup>12</sup>. Realizaron un estudio aleatorizado, doble ciego, transversal que compararon ciclopentolato 1% + 2,5% fenilefrina (grupo 1), tropicamida 1% + Fenilefrina 2,5%,(grupo 2) y una combinación preparada de ciclopentolato 0,2% con fenilefrina 1% (grupo 3) para la dilatación pupilar en neonatos prematuros con iris oscuros. Trece niños fueron asignados al azar a cada régimen. La medida de los resultados dilatación pupilar, frecuencia cardíaca, presión sanguínea, circunferencia abdominal, y la intolerancia a los alimentos.

Resultados: A los 45 minutos después de la instilación de la primera gota la mayoría de los ojos alcanzaron un diámetro pupilar promedio  $\geq 6$  mm. No hubo diferencia significativa La media de los diámetros pupilares para los ojos derecho e izquierdo en cualquiera de los grupos (Tabla 3). Asimismo, no hubo diferencias estadísticamente significativas en el diámetro pupilar entre los tres grupos. A los 60 minutos, la pupila se dilata aún más en la mayoría de los ojos. Un diámetro pupilar ligeramente mayor se logró en el grupo 1 en comparación con los grupos 2 y 3, pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

| Time       | Mean $\pm$ SD Pupillary Diameter (mm) |                      |                      | P Value |
|------------|---------------------------------------|----------------------|----------------------|---------|
|            | Group 1 <sup>a</sup>                  | Group 2 <sup>b</sup> | Group 3 <sup>c</sup> |         |
| Baseline   |                                       |                      |                      |         |
| Right eye  | 1.97 $\pm$ 0.59                       | 2.09 $\pm$ 0.54      | 2.33 $\pm$ 0.45      | .236    |
| Left eye   | 2.01 $\pm$ 0.61                       | 2.07 $\pm$ 0.44      | 2.31 $\pm$ 0.46      | .294    |
| 45 minutes |                                       |                      |                      |         |
| Right eye  | 6.10 $\pm$ 0.57                       | 5.98 $\pm$ 0.64      | 6.01 $\pm$ 0.58      | .867    |
| Left eye   | 6.22 $\pm$ 0.55                       | 6.05 $\pm$ 0.75      | 6.04 $\pm$ 0.57      | .715    |
| 60 minutes |                                       |                      |                      |         |
| Right eye  | 6.47 $\pm$ 0.51                       | 6.18 $\pm$ 0.55      | 6.34 $\pm$ 0.56      | .396    |
| Left eye   | 6.49 $\pm$ 0.48                       | 6.23 $\pm$ 0.67      | 6.17 $\pm$ 0.56      | .342    |

<sup>a</sup>Cyclopentolate 1% + phenylephrine 2.5%.  
<sup>b</sup>Tropicamide 1% + phenylephrine 2.5%.  
<sup>c</sup>Phenylephrine 1% with cyclopentolate 0.2%.

## V. Resumen de la evidencia comparativa en seguridad

### Información de la ficha técnica del producto <sup>13</sup>

#### Contraindicaciones:

La solución oftálmica de clorhidrato de fenilefrina al 10% está contraindicada en pacientes con hipertensión o tirotoxicosis y en pacientes pediátricos menores de un año debido a un aumento del riesgo de toxicidad sistémica. La concentración al 2.5% debe ser usado en estos pacientes.

#### Reacciones adversas:

Reacciones adversas oculares incluyen dolor ocular y escozor en la instilación, visión borrosa temporal, y fotofobia.

Reacciones adversas cardiovasculares incluyen aumento en la presión arterial, síncope, infarto de miocardio, taquicardia, arritmia y hemorragia subaracnoidea

<sup>12</sup> Chew C. et al. Comparison of Mydriatic Regimens Used in Screening for Retinopathy of Prematurity in Pre term Infants With Dark Irides. *Pediatr Ophtha/mol Strabismus* 2005;42:166-173

<sup>13</sup> U.S. Food and Drug Administration (FDA). Center for Drug Evaluation and Research. Phenylephrine USP 2.5% [En línea]. [Fecha de consulta: Setiembre 2015]. URL disponible en: <http://www.fda.gov/cder/index.html>

Chew et al (2008)<sup>14</sup>. Los eventos adversos reportados en el estudio fueron:

**Ritmo cardíaco.** La frecuencia cardíaca media al inicio del estudio fue más alta que todas las lecturas registradas. Excluyendo los registros de línea de base, el rango de la desviación entre las lecturas siguientes estuvo dentro de los 10 latidos / minuto en los tres grupos.

**Presión sanguínea.** El aumento de la media de las presiones sistólica, diastólica y sanguínea fue bifásica para los grupos 1 y 2. El primer pico fue de 10 a 15 minutos, y el segundo pico fue a los 60 minutos. El grupo 1 demostró el mayor aumento de la presión sanguínea sistólica media con un aumento de 10,74%, seguido por un aumento del 9,17% en el grupo 2. El grupo 3 registró el aumento más bajo de 5,31%. El grupo 1 mostró dos picos en la presión diastólica a los 15 minutos (9,94%) y a los 60 minutos (13,76%). Para el grupo 2, hubo una caída inicial de la presión arterial diastólica media a los 5 minutos seguido de un fuerte aumento a los 15 minutos (13,13%), y luego una disminución gradual hasta cerca de la línea de base.

La media de la presión sanguínea está influenciada tanto por las presiones sistólica y diastólica. En general, el mayor aumento de la presión sanguínea media, fue detectado en el grupo 1 en comparación con los grupos 2 y 3. El máximo aumento de la presión sanguínea media se produjo a los 15 minutos (14,06%, 12,12%, y 10,15% para los grupos 1, 2 y 3, respectivamente).

### **Resumen de la evidencia comparativa en costo**

| MEDICAMENTO                        | Costo S/.           |
|------------------------------------|---------------------|
| Fenilefrina 10% solución oftálmica | 24.00 <sup>15</sup> |

## **VI. Resumen del estatus regulatorio**

### **Indicaciones aprobadas**

Food and Drug Administration (FDA)<sup>16</sup> La solución oftálmica de clorhidrato de fenilefrina al 2.5% y 10% está indicado para dilatar la pupila.

- En pacientes mayores de 1 año aplicar una gota de solución al 2.5% o 10% cada 3 a 5 minutos en el fondo del saco conjuntival como se requiera, hasta un máximo de 3 gotas. Si es necesario, esta dosis puede repetirse. A fin de obtener un mayor grado de midriasis, la solución de clorhidrato de fenilefrina oftálmica al 10%, puede ser necesaria.
- En pacientes pediátricos menores de 1 año, una gota de clorhidrato de fenilefrina al 2.5% debe ser instilado en intervalos de 3<sup>a</sup> 5 minutos hasta un máximo de 3 gotas por ojo

European Medicines Agency (EMA)<sup>17</sup> No se encontró información de autorización.

**Lista de medicamentos esenciales de la Organización Mundial de la salud (OMS) adultos<sup>18</sup> y niños<sup>19</sup>.** En la 19<sup>o</sup> Lista modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS en adultos y la 5ta Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS en niños, no

<sup>14</sup> Chew C. et al. Comparison of Mydriatic Regimens Used in Screening for Retinopathy of Prematurity in Pre term Infants With Dark Irides. *Pediatr Ophth/mol Strabismus* 2005;42:166-173

<sup>15</sup> SEACE [En línea]. Fecha de consulta 01 octubre 2015.

[http://intranet.dares.minsa.gob.pe/DARES/ABASTECIMIENTO/DISTRIBUCION/wf\\_pecosas.aspx](http://intranet.dares.minsa.gob.pe/DARES/ABASTECIMIENTO/DISTRIBUCION/wf_pecosas.aspx)

<sup>16</sup> U.S. Food and Drug Administration (FDA). Center for Drug Evaluation and Research. Phenylephrine USP 2.5% [En línea]. [Fecha de consulta: Setiembre 2015]. URL disponible en: <http://www.fda.gov/cder/index.html>

<sup>17</sup> European Medicines Agency (EMA). [Internet]. Accesado el 12/10/2015 a través de: <http://www.ema.europa.eu/ema/>

<sup>18</sup> WHO Model Lists of Essential Medicines [Internet]. 19 Ed. Geneva: WHO; 2015.

<sup>19</sup> WHO Model Lists of Essential Medicines children [Internet]. 5 Ed. Geneva: WHO; 2015.



se encuentra incluido la fenilefrina en ninguna de las concentraciones (2.5% y 10%).  
Los midriáticos incluidos son:

| <b>21.5 Mydriatics</b>               |   |
|--------------------------------------|---|
| atropine* <input type="checkbox"/> a | <b>Solution (eye drops):</b> 0.1%; 0.5%; 1% (sulfate).<br>* Or homatropine (hydrobromide) or cyclopentolate (hydrochloride).<br><input type="checkbox"/> a >3 months. |
| <i>Complementary List</i>            |   |
| <i>epinephrine (adrenaline)</i>      | <b>Solution (eye drops):</b> 2% (as hydrochloride).   |

**En el Petitorio Nacional único de Medicamentos Esenciales (PNUME)<sup>20</sup>** se cuenta con tropicamida 1%, atropina sulfato 1%, ciclopentolato clorhidrato 1% y fenilefrina clorhidrato 2.5%

## **VII. Conclusiones**

En base a la revisión de la información científica respecto al medicamento clorhidrato de fenilefrina al 10%, el Equipo Técnico acuerda no incluirlo en la Lista Complementaria de medicamentos al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME), debido a que se cuenta con fenilefrina al 2.5%, alternativa considerada en el PNUME.

<sup>20</sup> Resolución Ministerial N° 399-2015-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2015. Fecha de acceso octubre 2015