



## **INFORME TECNICO Nº 02 – 2011**

### **FENILEFRINA 10% X 15 ML SOLUCIÓN OFTÁLMICA**

#### **I. ANTECEDENTES**

##### **1.1 DATOS DE LA SOLICITUD**

Medicamento solicitado:	Fenilefrina 10% x 15ml Solución Oftálmica
Institución:	Instituto Nacional Materno Perinatal
Condición (es) clínica(s) asociada(s):	Retinopatía del Prematuro.
Alternativas del PNME:	Fenilefrina 2.5% x 15 ml Solución Oftálmica
Motivo de la solicitud:	Enfermedad o situación clínica no cubierta por los medicamentos del PNUME
Dosificación diaria / Vía de administración	Única / tópica
Costo de tratamiento	0.24
Duración del tratamiento	Procedimiento Diagnóstico
Población objetivo	Neonato

#### **II. ANÁLISIS DE LA LITERATURA CIENTÍFICA**

La retinopatía del prematuro (ROP) es un trastorno del desarrollo proliferativo de tipo vascular que se produce en la retina de los recién nacidos prematuros con vascularización retiniana incompleta. La incidencia y severidad de la retinopatía del prematuro aumentan con la disminución de la edad gestacional (EG) y peso al nacer y es una causa frecuente de ceguera infantil.<sup>1</sup> La detección temprana y manejo oportuno reduce significativamente el riesgo de la pérdida visual grave.<sup>2</sup>

El objetivo principal del examen oftalmoscópico de los recién nacidos prematuros es detectar cualquier anomalía de la retina asociada con la retinopatía del

<sup>1</sup> Evelyn A. Paysse.et al. Retinopathy of prematurity. UpToDate. Last literature review version 18.3: septiembre 2010



premature (ROP).<sup>2</sup> Las guías publicadas por la Academia Americana de pediatría en el año 2006<sup>3</sup> y la del Royal College of Ophthalmologist del Reino Unido en el año 2008<sup>4</sup> para ROP recomiendan que la primera evaluación oftalmológica se debe realizar antes del alta hospitalaria a aquellos niños cuyo peso al nacer fueron  $\leq 1500\text{g}$  o con una edad gestacional  $\leq 32$  semanas. El neonatólogo valorará individualmente a los recién nacidos mayores de 32 semanas con un peso al nacer entre 1500 y 2000 g y un curso clínico inestable (soporte cardiorrespiratorio o alto riesgo). 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 (ROP). 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<sup>5</sup> y debe proporcionar midriasis máxima con el menor riesgo posible de efectos secundarios.<sup>2</sup>

El clorhidrato de fenilefrina es un medicamento simpaticomimético estructuralmente similar a la epinefrina, pero con la ausencia de un grupo hidroxilo en la posición 4 del anillo bencénico. La solución oftálmica de clorhidrato de fenilefrina posee efectos predominantemente alfa adrenérgico y aplicada en el ojo actúa localmente como un potente *midriático* y *vasoconstrictor*, por contracción del musculo radial del iris y de los vasos sanguíneos respectivamente. En términos generales, el uso de la fenilefrina está indicado como vasoconstrictor (a concentraciones bajas), como midriático en diversas entidades como uveítis (con formación de sinequias posteriores), como dilatador de la pupila previa a la cirugía ocular, refracción sin cicloplejía, examen oftalmoscópico y en procedimientos diagnósticos (funduscopia).<sup>6,7</sup> A menudo se utiliza en combinación con fármacos anticolinérgicos para lograr midriasis máxima (Vaughan y Asbury, 1980).<sup>6</sup>

La fenilefrina, sin embargo, no es un medicamento de acción selectiva sobre las estructuras oculares, por lo cual, aun cuando se pretende solamente el efecto local de la fenilefrina sobre el ojo, la droga puede absorberse a través de la conjuntiva y tracto digestivo en cantidades suficientes para producir efectos adversos sistémicos.

Los efectos secundarios de la fenilefrina, si bien se presentan por igual en adultos y niños, el grupo de mayor riesgo son los niños debido a su menor peso y superficie corporal.

En este sentido, la principal preocupación se ha centrado en los problemas potenciales de toxicidad que pueden presentarse en la población pediátrica, particularmente en neonatos, debido precisamente a su bajo peso, y al hecho de que en la mayoría de los casos, más de 90% de una aplicación tópica oftálmica puede ser una dosis potencialmente disponible para actuar en forma sistémica.<sup>7</sup>

Según la información disponible de la Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos de Norteamérica y la Agencia Canadiense<sup>8</sup>, Fenilefrina en solución oftálmica se encuentra aprobada para la inducción de la midriasis en adultos y niños.<sup>9</sup>

<sup>2</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>3</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. Pediatrics.2006;117:572

<sup>4</sup> UK Retinopathy of Prematurity Guideline. Royal College of Paediatrics & Child Health, & Royal College of Ophthalmologists; Lond:2008.

<sup>5</sup> Michael O'Keefe, Cairiona Kirwan. Screening for retinopathy of prematurity. The Childrens University Hospital, Temple Street, Dublin, University College Dublin, Ireland.2006

<sup>6</sup> Phenylephrine. Drugdex Evaluations. Micromedex Healthcare Series. Accesado el 29/11/10. Disponible: <http://www.thomsonhc.com>.

<sup>7</sup> Baiza Durán. L.M. y col. Estudio clínico comparativo de la eficiencia de tres concentraciones de fenilefrina tópica oftálmica en población pediátrica. Rev Mex Oftalmol; 2005;79(4); 211-214.

<sup>8</sup> Health Canada. Drugs and Health Products. 2011. <http://webprod.hc-sc.gc.ca/dpd-bdpp/info.do?lang=eng&code=6361#anchor2>

<sup>9</sup> U.S. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation And Research.



El Formulario Nacional Británico for children (BNF for children), actualizado a Enero 2011, menciona que la fenilefrina 2.5% es usado para la midriasis en los procedimientos diagnósticos o terapéuticos; la midriasis se produce dentro de los 60-90 minutos y dura hasta 5-7 horas. Fenilefrina al 10% está contraindicado en niños y ancianos, debido al riesgo de efectos sistémicos cardiovasculares como el aumento de la presión arterial y arritmias cardíacas.<sup>10</sup>

La dosificación en el examen oftalmoscópico (midriasis) es:<sup>6,9,11</sup>

- Niños < 1 año: Instilar 1 gota de fenilefrina 2.5%, 15-30 minutos antes del examen.

En el Perú, a Enero del 2011, el principio activo Fenilefrina al 2.5% y 10% Solución oftálmica cuentan con 04 registros sanitarios vigentes cada una.<sup>12</sup>

## 2.1 EFICACIA

- **UK Retinopathy of prematurity Guideline.2008.** La guía del Reino Unido en base a la evidencia evaluaron un pequeño Ensayo Controlado Aleatorizado (ECA) (fenilefrina 1% / ciclopentolato 0.2% versus fenilefrina 2.5% / tropicamida 0.5%) y dos estudios de cohortes donde compararon la seguridad y eficacia de diferentes regímenes. Un estudio observacional usando tropicamida 2.5% / fenilefrina 2.5% no reportó efectos 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. 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 no hay estudios que comparen 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.<sup>4</sup>
- **Optometric Clinical Practice Guideline. 2002.** "Pediatric Eye and Vision Examination". Menciona que la evaluación completa del medio ocular y el segmento posterior requiere generalmente dilatación de la pupila. Los medicamentos recomendados y las dosis para la dilatación pupilar en lactantes y niños pequeños son la instilación de una gota de tropicamida (0,5%) o ciclopentolato (0,5%) y una gota de fenilefrina (2,5%).<sup>13</sup>
- La Sociedad Española de Neonatología para 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

Disponible en: <http://www.fda.gov/cder/index.html>

<sup>10</sup> British National Formulary for children 2010-2011 (BNF for children). London. British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. Disponible en: <http://bnfc.org/bnfc/bnfc/current/5454.htm>

<sup>11</sup> Phenylephrine (ophthalmic): Drug Information. 2010. Disponible en: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)

<sup>12</sup> Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Sistema Integrado SI-DIGEMID Registro de Productos Farmacéuticos (Ex Perudis). Consultado en <http://www.digemid.minsa.gob.pe/aplicaciones/Perudis/listado-b.asp>. Junio. 2010

<sup>13</sup> Optometric Clinical Practice Guideline-Pediatric Eye and Vision Examination. 2002 (2nd Edition). American Optometric Association.



realizará una comprensión 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.<sup>14</sup>

- La iniciativa global VISION2020 de la Agencia Internacional para la Prevención de la Ceguera desarrolló *Pautas para el examen, detección y tratamiento de retinopatía del prematuro (RP) en países de Latinoamérica*. Una de las pautas es el procedimiento para el examen oftalmológico y recomiendan que antes de iniciar la exploración para detección de RP, los neonatólogos deben verificar el estado cardiovascular y respiratorio del bebé en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales para evitar problemas durante la examinación. La dilatación pupilar se debe realizar con ciclopentolato 0.5% combinado con fenilefrina al 2.5% o tropicamida 0.5%. Todas las gotas midriáticas deben instilarse por lo menos 30 minutos o 1 hora antes del examen.<sup>15,16</sup>

## 2.2 SEGURIDAD

- **Precauciones:** En niños y adultos mayores (evitar la concentración al 10%); en enfermedad cardiovascular (evitar o usar solo la concentración al 2.5%); se debe tener precaución en pacientes con taquicardia; hipertiroidismo y diabetes. El iris con pigmentación oscura es más resistente a la dilatación pupilar y se debe tener precaución para evitar la sobredosificación. La midriasis puede precipitar a glaucoma agudo de ángulo cerrado en algunos pacientes, generalmente mayores de 60 años con hipermetropía, que están predispuestos a la enfermedad debido a una cámara anterior poco profunda. Fenilefrina puede interactuar con la administración sistémica de inhibidores de la monoaminoxidasa.<sup>6,9</sup>
- **Efectos adversos:** escozor y dolor de ojo; visión borrosa, fotofobia; efectos sistémicos incluyen palpitaciones, arritmias, hipertensión, espasmo de la arteria coronaria; muy raramente glaucoma de ángulo cerrado.<sup>6</sup>
- **Willems L et al. 2006.** En un estudio observacional prospectivo donde evaluaron los efectos de la dilatación oftálmica tópica con *tropicamida 0.5% y fenilefrina 2.5%* en 42 neonatos sometidos a un examen para detectar ROP no se observaron efectos adversos en la frecuencia cardíaca, presión sanguínea o dolor.<sup>17</sup>

## III. CONCLUSIÓN

- Retinopatía del prematuro (ROP) es un trastorno del desarrollo de proliferación vascular que se produce en la retina de los recién nacidos prematuros con vascularización retiniana incompleta. La incidencia y severidad de la retinopatía del prematuro aumentan con la disminución de la edad gestacional (EG) y peso al nacer.

<sup>14</sup> J.R. CastroConde, 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>15</sup> Regional workshop on retinopathy of prematurity, November 14-16th 2005, Lima, Peru.

<sup>16</sup> Subcomite Ceguera Infantil, IAPB-LA. VISION2020. Pautas para el examen, detección y tratamiento de retinopatía del prematuro (RP) en países de Latinoamérica. 2006

<sup>17</sup> Willems L, Allegaert K, Casteels I. Prospective assessment of systemic side effects of topical ophthalmic drug administration for screening for retinopathy of prematurity. Paed Perinat Drug Ther 2006;7: 121-122.



- 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). La fenilefrina en gotas oftálmicas se usa para dilatar la pupila 30 minutos o una hora antes del examen, la concentración de fenilefrina al 2.5% es autorizada por las agencias reguladoras (FDA y Canadá) para ser usados en todas las edades, mientras que la concentración de fenilefrina al 10% gotas no están autorizadas en niños y no son recomendados en este grupo de pacientes
- Las guías internacionales de práctica clínica para la detección de la Retinopatía del prematuro recomiendan la administración de una gota de la solución de fenilefrina al 2.5% y una gota de la solución de ciclopentolato al 0.5%, 30 minutos o 1 hora antes del examen, en ninguna de estas guías se recomienda la instilación de fenilefrina al 10%.
- En cuanto a la seguridad se debe evitar la concentración de fenilefrina al 10% en niños y adultos; en enfermedad cardiovascular (evitar o usar solo la concentración al 2.5%); se debe tener precaución en pacientes con taquicardia; hipertiroidismo y diabetes. En un estudio observacional la instilación de fenilefrina al 2.5% en 42 neonatos no reportó efectos adversos en la frecuencia cardíaca, presión sanguínea o dolor.
- En base a la información revisada, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas considera que la adquisición efectuada de Fenilefrina 10% Solución Oftálmica para la detección de la Retinopatía del Prematuro, autorizada por el comité farmacoterapéutico del Instituto Especializado Materno Perinatal no se encuentra justificada por las razones antes descritas.

Lima 08 de Marzo del 2011