



## **INFORME TÉCNICO N° 03-2012**

### **Fenazopiridina 100mg tabletas Fenazopiridina 200mg tabletas**

#### **I. DATOS DE LA SOLICITUD**

**Medicamento solicitado : Fenazopiridina 100mg tabletas  
Fenazopiridina 200mg tabletas**

**Indicación/Condición Clínica: Disuria en cistitis y uretritis**

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

La disuria se define como malestar, ardor o sensación de dolor durante la micción. La disuria puede ser externa (es decir, la orina irrita los órganos genitales inflamados) o interna (es decir, dolor que se siente en la uretra). Aunque la infección del tracto urinario inferior (cistitis, uretritis) es la causa más común de disuria, hay una larga lista de diagnósticos diferenciales que deben ser considerados cuidadosamente, ya que cualquier proceso infeccioso o inflamatorio que afecta al sistema genitourinario puede causar disuria.<sup>1</sup>

##### **Epidemiología:**

La disuria representa entre el 5% y el 15% de las visitas médicas. En general, es más común en mujeres, con una prevalencia reportada en mujeres de hasta 25% en los EE.UU. por año y el 27% en el Reino Unido por año.<sup>1</sup>

A pesar de que la disuria no es común en varones, la incidencia aumenta con la edad avanzada. Los síntomas del tracto urinario inferior aumentan dramáticamente en varones mayores de 40 años debido a la obstrucción en la vejiga secundaria a la hiperplasia benigna de próstata. Entre los varones, de todas las edades, que buscan ayuda médica para los síntomas urológicos, la disuria está presente en aproximadamente el 5% de los casos.<sup>1</sup>

##### **Etiología:**

La disuria es generalmente el resultado de la irritación de la uretra o la vejiga. Las condiciones inflamatorias que afectan a la uretra causan ardor y dificultades al iniciar la micción. La irritación de la vejiga causa contracción de la vejiga, lo que conduce a la micción frecuente y dolorosa. A pesar de que la disuria es causada por la inflamación de

<sup>1</sup>. *Assessment of dysuria. Best practice. [Monografía en línea].* Accesado el 11/04/2012. Disponible en: <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/299/overview/aetiology.html>



la uretra o la vejiga, las lesiones perineales en las mujeres (por ejemplo, de vulvovaginitis o la infección por virus del herpes simple) pueden llegar a ser dolorosas cuando se exponen a la orina.<sup>1</sup>

La etiología se pueden dividir en 2 categorías: infecciosas y no infecciosas. La causa específica por lo general depende del sexo y grupo de edad.<sup>1</sup>

#### Mujeres

De 15 a 30 años de edad: La uretritis es usualmente la causa más común.

30 a 50 años de edad: más probabilidades debido a causas ginecológicas (en ausencia de bacteriuria), aunque la incidencia de la litiasis urinaria es alta en este grupo de edad.

>50 años de edad: infección del tracto urinario (ITU) es más prevalente en este grupo.

Todas las edades: Prevalencia de pielonefritis recurrente y crónica aumenta constantemente a lo largo de todas las edades.

#### Hombres

De 15 a 30 años de edad: las enfermedades transmitidas sexualmente y las no infecciosas son las causas más comunes, mientras que la prostatitis y las infecciones del tracto urinario son infrecuentes.

De 30 a 50 años de edad: La urolitiasis es la causa más frecuente

>50 años de edad: La hiperplasia benigna de próstata (HBP), ITUs y pielonefritis recurrente y crónica son las causas más probables.

#### Infecciosa<sup>1</sup>

La disuria resulta con más frecuencia de una infección en el tracto urinario inferior (es decir, cistitis y uretritis), pero también pueden estar asociado con una infección en el tracto urinario superior (es decir, pielonefritis).

Las mujeres presentan mayor riesgo para las infecciones urinarias que los hombres. Esto se puede atribuir a las diferencias anatómicas de la uretra: Las mujeres tienen una uretra más corta y recta, lo que permite el ascenso de bacterias desde el perineo, causando la infección, tanto en el tracto urinario inferior como en el superior.

La mayoría de ITUs no complicadas son causadas por *Escherichia coli*, mientras que otros organismos tales como *Staphylococcus epidermidis* (15%), *Proteus mirabilis* (10%), *S. aureus* (5%), especies de *Enterococcus* (3%), y la especie *Klebsiella* (3%) desempeñan un papel menos importante.

Otras condiciones que pueden causar disuria incluyen: Enfermedades transmitidas sexualmente como vulvovaginitis, epidídimo orquitis, balanitis, prostatitis y cervicitis.

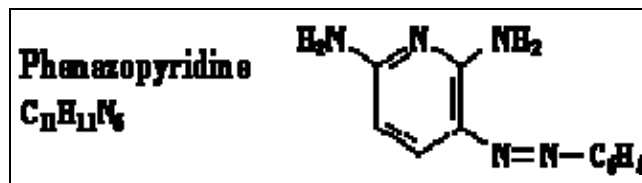
#### No infecciosas<sup>1</sup>

Las causas no infecciosas pueden ser subdivididas en los siguientes grupos:

- Obstructivas (a menudo incrementan el riesgo de ITUs, además de causar síntomas en el tracto urinario inferior) Por ejemplo: HBP, urolitiasis, estenosis/constricción uretral.
- Traumáticas (La disuria es el resultado de daño e irritación del urotelio). Por ejemplo: Cistitis "honeymoon", caterización e instrumentación, abuso sexual y atletismo.

- Inflamatorias (La disuria es debido a inflamación e irritación del urotelio). Por ejemplo: Cistitis intersticial, vaginitis atrófica, espondiloartropatías, prostatitis no infecciosa, inflamación de vejiga inducida por ketamina y fistula urinaria.
- Malignas (La disuria es debido en parte a la participación local del tumor). Por ejemplo: Próstata, vejiga, renal y uretral.
- Relacionado a irritantes o medicamentos (medicamentos y productos químicos pueden causar inflamación del urotelio, que puede conducir a disuria). Por ejemplo: irritantes locales como jabones, duchas y lubricantes vaginales, y relacionadas con hierbas y medicamentos como dopamina, ticarcilina, penicilina G, ciclofosfamida y semillas de calabaza.
- Relacionado a trastornos psiquiátricos (no causan los síntomas, sino más bien aumentan las sensaciones de la conciencia anormal y normal). Por ejemplo: Depresión y trastorno de somatización (síndrome uretral)

## FARMACOLOGÍA



La fenazopiridina es un colorante azoico y analgésico del tracto urinario. Este agente se utiliza frecuentemente como un adyuvante a la terapia antibacteriana y ayuda a aliviar el dolor y el malestar antes de que el agente antibacteriano controle la infección. La fenazopiridina ejerce un efecto analgésico tópico en la mucosa del tracto urinario inferior y proporciona un alivio sintomático del dolor, ardor, urgencia, frecuencia y otras molestias derivadas de la irritación. El uso del clorhidrato de la fenazopiridina para el alivio de los síntomas no debe retrasar el diagnóstico definitivo y tratamiento de las condiciones causantes. Debido a que solo proporciona un alivio sintomático. <sup>2,3</sup>

**Mecanismo de acción:** El mecanismo de acción de la fenazopiridina es desconocida. <sup>2</sup>

**Propiedades farmacocinéticas:** <sup>2,3</sup> Fenazopiridina se absorbe desde el tracto gastrointestinal y se metaboliza rápidamente con una escisión reductora del enlace azo, produciendo anilina, 2,3,6-triaminopiridina, p-aminofenol, y acetaminofeno.

El 90% de una dosis terapéutica es excretada en la orina dentro de las 24 horas, con un 41% como fenazopiridina, un 24% como p-aminofenol, el 18% como paracetamol, y el 6,9% como anilina.

Fenazopiridina está aprobado por la Food and Drug Administration (FDA)<sup>3</sup>, para el alivio sintomático de la disuria como un complemento a la terapia antibiótica en adultos, su uso no está aprobado en niños, ni en gestantes.

<sup>2</sup> Phenazopyridine. Micromedex® 2.0. Drugdex - Evaluations. Accesado el 15/04/2012. Disponible en: <http://www.thomsonhc.com/>

<sup>3</sup> U.S. Food and Drug Administration (FDA). Center for Drug Evaluation And Research. Label SULFAMETHOXAZOLE AND TRIMETHOPRIM AND PENAZOPYRIDINE HYDROCHLORIDE © Accesado el 15/04/2012. Disponible en: <http://www.fda.gov/cder/index.html>



En el British National Formulary (BNF)<sup>4</sup> no hay información sobre el uso de fenazopiridina para esta indicación.

La dosis recomendada de Fenazopiridina es 200mg 3 veces al día después de los alimentos. Cuando se utiliza concomitantemente con un antibiótico para el tratamiento de la infección del tracto urinario, su uso no debe exceder los dos días debido a la falta de evidencia de que la administración combinada de clorhidrato de fenazopiridina y antibacterianos ofrezcan un mayor beneficio que la administración del antibacteriano solo después de 2 días.<sup>2,3</sup>

Fenazopiridina no se encuentra considerada en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS<sup>5</sup>, ni en el PNUME<sup>6</sup>.

## 2.1 EFICACIA

- La guía de la **Asociación Europea de urología.2012.**<sup>7</sup> en la sección de infecciones del tracto urinario en la que se encuentran la cistitis y uretritis entre otras, no hacen recomendación alguna sobre el uso de fenazopiridina para el tratamiento de la disuria.
- En la **International Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Acute Uncomplicated Cystitis and Pyelonephritis in Women 2010:**<sup>8</sup> Actualizado por la Sociedad de enfermedades infecciosas de América y la Sociedad Europea de microbiología y enfermedades infecciosas no hay referencia sobre el uso de fenazopiridina como adyuvante a la terapia antibiótica en pacientes con cistitis no complicada.
- UpToDate.<sup>9</sup> **Acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women. 2012.** En la terapia sintomática mencionan que las manifestaciones clínicas deben responder a la terapia antimicrobiana dentro de las 48 horas. En el ínterin, para *algunos pacientes* con cistitis no complicada un analgésico urinario, como la fenazopiridina oral (200 mg tres veces al día) puede ser útil para aliviar el malestar debido a la *disuria severa*. Un curso de dos días es suficiente para dar tiempo a la respuesta sintomática a la terapia antimicrobiana y reducir al mínimo la inflamación. Este agente no debe ser utilizado crónicamente ya que puede enmascarar los síntomas clínicos que requieren evaluación clínica.
- UpToDate.<sup>10</sup> **Acute complicated cystitis and pyelonephritis. 2012.** No hay ninguna recomendación para tratar la disuria en pacientes con cistitis complicada.
- Al realizar la búsqueda en el PubMed con los siguientes términos: <sup>11</sup>

<sup>4</sup> British National Formulary. British Medical Association and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. Accesado el 15/04/12. Disponible en: <http://www.bnf.org/bnf/index.htm>

<sup>5</sup> World health Organization (WHO). Model List of Essential Medicines. 17th list, March 2011.

<sup>6</sup> Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales. Perú 2010. Ministerio de salud. Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID).

<sup>7</sup> M. Grabe, T.E. Bjerklund-johansen, et al. Guideline on urological infections. European Association of Urology 2012.

<sup>8</sup> International Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Acute Uncomplicated Cystitis and Pyelonephritis in Women 2010

<sup>9</sup> Hooton, T, Calderwood, S.B. Acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women. UpToDate. This topic last updated: Feb 2012

<sup>10</sup> Hooton, T, Calderwood, S.B. Acute complicated cystitis and pyelonephritis. UpToDate. This topic last updated: Feb 2012



**1.- ("Phenazopyridine"[Majr]) AND "Cystitis"[Mesh]**, sin límites de restricción: Se obtuvieron 2 citas de las cuales solo 1 es un estudio aleatorizado. Este estudio compara fenazopiridina con flavoxato en pacientes con prostatitis, cistitis aguda, uretritis y/o trigonitis, los resultados mostraron más alivio de los síntomas con el uso de flavoxato que con fenazopiridina. Asimismo, fueron reportados más efectos adversos con el uso de fenazopiridina que con flavoxato, pero la diferencia entre estos dos medicamentos no fue estadísticamente significativa.

**2.- ("Phenazopyridine"[Majr]) AND "Urethritis"[Mesh]**, sin límites de restricción: Se obtuvo 1 cita que corresponde al estudio mencionado en la búsqueda anterior.

## 2.2 SEGURIDAD

- **Precauciones:** Se debe tener precaución en pacientes con hepatitis y en aquellos con deficiencia en la glucosa 6-fosfato deshidrogenasa (puede conducir a la anemia hemolítica).<sup>2,3</sup>
- **Contraindicaciones:** Se encuentra contraindicado en pacientes con insuficiencia renal. No debe ser administrado a aquellos pacientes que hayan presentado reacciones de hipersensibilidad a fenazopiridina o algún componente de la formulación.<sup>2,3</sup>
- **Reacciones adversas:**<sup>2,3</sup>
  - Efectos dermatológicos: Se ha reportado rash, prurito y decoloración de tejidos o fluidos en pacientes que toman fenazopiridina. La decoloración amarilla de la piel puede indicar acumulación de fenazopiridina, provocando la necesidad de suspender la terapia. La pigmentación amarilla de la piel puede ser el resultado de grandes dosis o el uso prolongado de fenazopiridina.
  - Efectos hematológicos:
    - a) Anemia hemolítica: Se reportó anemia hemolítica en una mujer tras abuso de fenazopiridina que la paciente compró sin receta médica (Thomas R.J. 1994). Dos pacientes de 62 y 83 años quienes recibieron fenazopiridina 200mg tres veces al día para el dolor de la vejiga por aproximadamente un mes desarrollaron anemia hemolítica (Greenberg,MS, 1976).
    - b) Incremento de sulfohemoglobina: sulfametahemoglobinemia se ha observado en pacientes tratados con fenazopiridina.
    - c) Metahemoglobinemia: Metahemoglobinemia se ha observado en pacientes tratados con fenazopiridina. La mayoría de los casos son secundarios a sobredosis o en pacientes con falla renal. Sin embargo, se ha observado metahemoglobinemia en pacientes con función renal normal que toman dosis terapéuticas de fenazopiridina. La metahemoglobinemia usualmente ocurre dentro de 2 a 3 horas después de la ingestión de fenazopiridina, pero puede retardarse.
    - d) trombocitopenia

<sup>11</sup> Pubmed.gov. U.S. National Library of medicines. National Institute of Health. Accesado el 23/04/12. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>



- Efectos gastrointestinales: Trastornos gastrointestinales.
- Efectos hepáticos:
  - a) Hepatitis: Se ha reportado hepatitis después de la administración de fenazopiridina en la dosis habitual y parece estar relacionada con una reacción de hipersensibilidad al medicamento. La hepatitis parece ser reversible tras la interrupción del medicamento y se caracteriza por pruebas de función hepática elevada y en ocasiones puede estar acompañado de ictericia con hepatomegalia.
  - b) Hepatotoxicidad: se ha observado hepatotoxicidad en pacientes que toman fenazopiridina, generalmente en situaciones de sobredosis.
- Efectos inmunológicos:
  - a) Reacción anafilactoide: Se ha reportado reacción anafilactoide en pacientes que toman fenazopiridina a dosis habituales.
- Efectos neurológicos: Se ha reportado a dosis habituales:
  - a) Meningitis aséptica:
  - b) Dolor de cabeza:
- Efectos oftálmicos:
  - a) Decoloración escleral: Una decoloración amarillenta que envuelve a la esclera puede indicar una acumulación de fenazopiridina y deterioro de la función normal y la necesidad de descontinuar la terapia
- Efectos renales:
  - a) Orina decolorada: Fenazopiridina produce una decoloración roja a naranja de la orina.
  - b) Nefrolitiasis: Se reportó el desarrollo de nefrolitiasis en un varón de 67 años de edad, quien recibió fenazopiridina 200 mg tres veces al día durante 2 años. Durante la cistoscopia para la obstrucción prostática fueron eliminados muchos cálculos no radiopacos. Fueron observados cálculos de color rojo ladrillo con un diámetro promedio de 5 a 8 mm con superficies lisas y mamilar
  - c) Nefrotoxicidad: Se ha reportado insuficiencia renal en pacientes que toman fenazopiridina, generalmente en situaciones de sobredosis.
- **Embarazo**: Está considerado por la FDA en la categoría B de riesgo durante el embarazo (todos los trimestres).<sup>2,3</sup>
- **Lactancia**: No puede descartarse el riesgo en el infante. La evidencia disponible y/o consenso de expertos no es concluyente o es insuficiente para determinar el riesgo en el infante cuando es usado durante la lactancia.<sup>2,3</sup>



## 2.3 REGISTROS

En el Perú, el principio activo Fenazopiridina para administración oral, se comercializa bajo la forma farmacéutica de tabletas y cuenta con 19 registros sanitarios vigentes en la concentración de 100mg y 01 registro sanitario vigente en la concentración de 200mg.<sup>12</sup>

## III. CONCLUSIÓN

1. La disuria se define como malestar, ardor o sensación de dolor durante la micción. La disuria puede ser externa (es decir, la orina irrita los órganos genitales inflamados) o interna (es decir, dolor que se siente en la uretra). Aunque la infección del tracto urinario inferior (cistitis, uretritis) es la causa más común de disuria, hay una larga lista de diagnósticos diferenciales que deben ser considerados cuidadosamente, ya que cualquier proceso infeccioso o inflamatorio que afecta al sistema genitourinario puede causar disuria.
2. El clorhidrato de fenazopiridina es un agente analgésico del tracto urinario. Se ha descrito que la fenazopiridina es excretada en la orina donde ejerce un efecto analgésico tópico sobre la mucosa del tracto urinario. Esta acción ayuda a aliviar el dolor, ardor, urgencia y frecuencia
3. Fenazopiridina está aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) para el alivio sintomático de la disuria como un complemento a la terapia antibiótica en adultos, su uso no está aprobado en niños, ni en gestantes. La dosis de Fenazopiridina es 200 mg tres veces al día que no debe exceder los 2 días ya que hay una falta de evidencia de que la administración de fenazopiridina con antibacterianos ofrezcan un mayor beneficio que la administración del antibacteriano solo después de dos días. En el BNF no se encontró información sobre el uso de fenazopiridina en la disuria.
4. En cuanto a la eficacia de fenazopiridina, a pesar del uso generalizado en nuestro país, las guías de práctica clínica internacional no mencionan el uso de fenazopiridina para el alivio sintomático de la disuria en cistitis y uretritis salvo la recomendación del UpToDate en la que fenazopiridina puede ser útil en algunos pacientes con cistitis no complicada y en casos severos de disuria. Asimismo, no se encontraron ensayos controlados aleatorizados para confirmar o refutar la eficacia de fenazopiridina.
5. En cuanto a la seguridad de fenazopiridina, este medicamento se encuentra contraindicado en pacientes con insuficiencia renal y se debe tener precaución en pacientes con hepatitis y en aquellos con deficiencia de la 6-fosfato deshidrogenasa porque puede causar anemia hemolítica. El clorhidrato de fenazopiridina causa efectos adversos gastrointestinales, dolor de cabeza y erupciones cutáneas. También han sido reportadas hepatotoxicidad, anemia hemolítica, metahemoglobinemia, e insuficiencia renal aguda, por lo general asociados a la sobredosis o con dosis terapéuticas en pacientes con insuficiencia renal. La sobredosis en algunos casos está relacionada con la automedicación, tal

<sup>12</sup> Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Base de Datos de Registro Sanitario del Perú. Sistema Integrado de Información-SI DIGEMID. Por <http://digemid.minsa.gob.pe>. Accesado en Abril 2012 .



es el caso de una mujer que desarrolló anemia hemolítica por el abuso de fenazopiridina que adquirió sin receta médica.

6. Fenazopiridina 100mg y 200mg en tabletas no se encuentra considerada en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS, ni en el Petitorio Nacional Único de medicamentos Esenciales.
7. Fenazopiridina para administración oral, se comercializa bajo la forma farmacéutica de tabletas y cuenta con 19 registros sanitarios vigentes en la concentración de 100mg y 01 registro sanitario vigente en la concentración de 200mg.
8. En base a la información revisada, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, considera que la adquisición de Fenazopiridina 100mg y 200mg en tabletas, no se encuentra justificada debido a que existe información insuficiente que recomiende su uso para esta indicación.

Lima 27 de Abril del 2012

MCN/SVL/JGM/jgm