



INFORME TECNICO Nº 13 – 2009

**Nafazolina 0.012g + Hipromelosa 0.3g + Dextran 70 0.1g
Solución oftálmica**

1. ANÁLISIS

1.1 EVALUACIÓN DE LA SOLICITUD

Alternativas del PNME ¹	Alcohol polivinílico 1.4% sol. oft. Sulfacetamida 150mg/ml sol.oft.
ATC/DCI: ²	S01KA02/
DDD: ²	-----
Inclusión en la Lista de Medicamentos Esenciales de la OMS: ³	No
Fecha de búsqueda bibliográfica:	Julio 2009
Condición(es) clínicas evaluadas:	Hiperemia conjuntival leve y prurito, conjuntivitis mucopurulenta y queratoconjuntivitis

1.2 INTRODUCCIÓN

- La hiperemia conjuntival es el aumento del flujo sanguíneo, a nivel conjuntival, generalmente por dilatación de los vasos sanguíneos o por causa obstructiva.⁴
- Las etiologías que pueden dar lugar a una hiperemia conjuntival son muy variadas, pueden ser; conjuntivitis bacteriana, viral, alérgica y queratoconjuntivitis.⁴
- La conjuntivitis bacteriana es causada por una amplia gama de microorganismos gram-positivas y gram-negativos. La Conjuntivitis bacteriana aguda normalmente tiene un inicio brusco, se desarrolla en un ojo inicialmente pero se extiende al ojo contrario dentro de las 48 horas, y se manifiesta como irritación ocular y lagrimeo, desarrolla una descarga mucopurulenta o purulenta en uno o dos días. Habitualmente la enfermedad es de resolución espontánea, curando en 10 a 14 días si no se trata. Si se instila localmente una sulfonamida tres veces al día (por ejemplo sulfacetamida) la infección se elimina en 2 a 3 días ^{4,5}

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 2009. Disponible en: <http://www.whocc.no/atcddd/>

³ World Health Organization 2007. WHO Essential Drug List Nº 15. Medicamentos esenciales. 15 th edición (Marzo 2007)

⁴ Leibowitz, M.D. Howard M. The red eye. The New England Journal of Medicine. Volume 343. Nº 5. August 2000

⁵ Lawrence M Tierney, Jr. Y col. Diagnóstico clínico y tratamiento. Editorial El Manual Moderno. 40ª edición. 2005. pag 145-151.



- La conjuntivitis viral se caracteriza por hiperemia conjuntival y edema, una descarga acuosa y ocasionalmente pequeña hemorragia. La Conjuntivitis viral es generalmente autolimitada, pero hay evidencia que el tratamiento con un antibiótico tópico acorta el curso de la enfermedad. La razón de este tratamiento es evitar sobreinfección bacteriana. Los antivirales tópicos no se administran.⁴
- La conjuntivitis alérgica clínicamente se caracteriza por prurito intenso, lagrimeo, edema e hiperemia conjuntival. Hay dilatación bilateral de los vasos sanguíneos de la conjuntiva, con los grados variantes de quemosis y secreción mucosa.^{4,6,7,8}
- Existen varios tipos de conjuntivitis alérgicas y son: *Conjuntivitis estacional*; debido al polen, caspa de animal, o polvo, es la forma más común de alergia ocular y se encuentra a menudo en los pacientes con la enfermedad atópica. *Conjuntivitis perennes*; es similar, pero los síntomas son menos severos. *Conjuntivitis medicamentosa*; alergia por contacto, se caracteriza por ojo rojo con edema del párpado, eritema, y escamadura en un paciente con medicación oftálmica tópica. *Conjuntivitis papilar gigante* por el uso de lentes de contacto.^{4,6,7,8}
- Los antihistamínicos tópicos y sistémicos alivian la irritación; las gotas oftálmicas que contienen un antihistamínico (antazolina o fenilamina) combinado con un vasoconstrictor (nafazolina) pueden ser eficaces en casos leves. Estas preparaciones alivian la irritación y blanquean el ojo estrechando los vasos sanguíneos, pero ellos pueden causar hiperemia reactiva con el uso prolongado.^{6,7} Estos agentes farmacológicos son ineficaces contra las alergias oculares graves y contra otras formas más graves de conjuntivitis alérgica.⁸
- La queratoconjuntivitis es una enfermedad multifactorial de la película lagrimal y la superficie ocular que causa síntomas de malestar, trastornos visuales e inestabilidad de la película lagrimal con daño potencial en la superficie ocular. Va acompañada por un incremento en la osmolaridad de la película lagrimal e inflamación de la superficie ocular.^{9, 10}
- La principal causa etiológica de la queratoconjuntivitis sicca, es la influencia del ambiente (interno o externo), lo que puede influir sobre el inicio y el tipo de ojo seco en el individuo, pudiendo ser por falta de secreción acuosa o evaporativo. El ojo seco por falta de secreción acuosa se clasifica en dos grupos principales, el ojo seco asociado al síndrome de Sjögren y el no asociado con el síndrome. El ojo seco evaporativo puede ser intrínseco, en donde la regulación de la pérdida evaporativa de la película lagrimal se ve directamente afectada, por ejemplo, por deficiencia de lípidos meibonianos, por una deficiente congruencia y dinámica de los párpados, por una baja frecuencia de parpadeo, así como los efectos de la acción de los medicamentos, como los retinoides sistémicos y los antimuscarínicos. El ojo seco evaporativo extrínseco incluye las etiologías que incrementan la evaporación por su efecto patológico en la superficie ocular. Las causas incluyen la deficiencia en vitamina A, la acción de agentes tóxicos como conservantes, el uso de lentes de contacto y una variedad de enfermedades de la superficie ocular, incluyendo la enfermedad alérgica del ojo.¹⁰

⁶ DRUGDEX – Micromedex .Diseasedex™ General Medicine Clinical Review. Allergic conjunctivitis - Acute. Accesado Julio 2008.

⁷ The national Guideline Clearinghouse. American Optometric Association. Care of the patient with conjunctivitis. 2da edition. Nov 2002. 55p. Accesado <http://www.guideline.gov/about/inclusion.aspx>.

⁸ Majmudar, M.D. Conjunctivitis, allergic. E-medicine. Accesado por <http://www.emedicine>. Junio 2008

⁹ C Stephen Foster, MD, FACS, FACR, FAAO. Dry Eye Síndrome. emedicine. Updated: May 13, 2009.

¹⁰ Dry Eye Workshop (DEWS) Committee. 2007 Report of the Dry Eye Workshop (DEWS). *Ocul Surf.* April 2007;5(2):65-204



- El tratamiento de la queratoconjuntivitis depende de la causa. En la mayor parte de los casos que inician, los cambios epiteliales de la córnea y de la conjuntiva son reversibles. La deficiencia acuosa puede tratarse restituyendo el componente acuoso de las lágrimas con diversos tipos de lágrimas artificiales como hipromelosa y alcohol polivinílico.⁵

1.3 FARMACOLOGÍA

- La Hipromelosa es una celulosa parcialmente metilada e hidroxipropilada. En casos de sequedad ocular, y particularmente de deficiencia de mucina, está indicada por su importante actividad en la superficie ocular y su capacidad de adsorción. La hipromelosa tiene una acción físico-química y produce, en solución acuosa, la reducción de la tensión superficial así como un incremento de la viscosidad. La hipromelosa se adhiere bien a la córnea y a la conjuntiva y proporciona una adecuada humectación.¹¹
- La Nafazolina es un derivado imidazólico amino simpaticomimético. Es un polvo blanco, sin olor, cristalino con un sabor amargo y es totalmente soluble en agua y en alcohol, su pH es de 5.5 - 7. Nafazolina actúa estimulando los receptores α -adrenérgicos en las arteriolas de la conjuntiva para producir vasoconstricción.^{12,13}
- La Hipromelosa se utiliza para prolongar la acción de las gotas oftálmicas medicadas y en preparados de lágrimas artificiales para el tratamiento de ojo seco en concentraciones de 0.3% a 1%. Soluciones para el cuidado de lentes de contacto (desinfectantes y conservantes) y lubricantes artificiales para los ojos contienen concentraciones similares.^{14, 15}
- Según la información disponible de la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA)¹⁶ y La Agencia Europea para la Evaluación de Productos Médicos (EMA)¹⁷, no consideran la combinación a dosis fija de los principios activos Nafazolina 0.012g + Hipromelosa 0.3g + Dextran 70 0.1g Solución oftálmica.
- El Formulario Nacional Británico (BNF) 54, actualizado a Julio del 2008. Menciona que la Hipromelosa es el tratamiento tradicional de elección para la deficiencia lagrimal, pero no registra la combinación a dosis fija de los principios activos Nafazolina 0.012g + Hipromelosa 0.3g + Dextran 70 0.1g Solución oftálmica¹⁸
- La combinación a dosis fija de los principios activos Nafazolina 0.012g + Hipromelosa 0.3g + Dextran 70 0.1g solución oftálmica no se encuentra considerada en la 15ª Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud¹⁹, ni en el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales del Ministerio de salud¹

¹¹ ARTIFIC. Ficha técnica Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 2003. www.agedmed.es

¹² AHFS Drug information 2008, chapter 52:32.00 VASOCONSTRICTORS: Naphazoline hydrochloride (EENT) Acceso por Metropolitan New York Library Council.

¹³ Naphazoline : Drug Information. 2008. Accesado : www.uptodate.com

¹⁴ Hypromellose. MARTINDALE-The Complete Drug Referente. Disponible <http://www.thomsonhc.com>. 2009

¹⁵ MICROMEDEX-DRUGDEX Evaluations. CELLULOSE. Disponible en: <http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/>. Access July 2009

¹⁶ U.S. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation And Research. <http://www.fda.gov/cder/index.html>

¹⁷ European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). <http://www.emea.europa.eu/>

¹⁸ BNF 54 (2007) *British National Formulary*. 54th edn. London: British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain

¹⁹ World Health Organization 2007. Who Essential Drug List N° 15. Medicamentos esenciales 15 th edición (Marzo 2007).



- En el Perú, a Julio 2009, la combinación de principios activos a dosis fija Nafazolina 0.012g + Hipromelosa 0.3g + Dextran 70 0.1g solución oftálmica cuenta con 01 registro sanitario vigente.²⁰

1.4 EFICACIA

- Luego de una búsqueda exhaustiva en la literatura científica nacional e internacional en las diferentes bases de datos disponibles (Pubmed, Uptodate, Tripdatabase, Cochrane, Clinical evidence, entre otras.) no se encontró información disponible sobre la eficacia y seguridad de la combinación a dosis fija de de Nafazolina/Hipromelosa/Dextran que sustenten su uso.
- UPTODATE Conjunctivitis. 2009. En su revisión mencionan que la Conjunctivitis bacteriana debe ser tratada con antibióticos tópicos no tóxico como la eritromicina en pomada oftálmica, o sulfa en gotas oftálmicas. No hay ninguna terapia específica para la conjuntivitis vírica, sin embargo los pacientes pueden recibir beneficio sintomático de los antihistamínicos tópicos/ descongestionantes o agentes lubricantes. Los pacientes con conjuntivitis no infecciosa pueden ser tratados con lubricantes tópicos. No se deben prescribir corticoides tópicos para conjuntivitis aguda. Aunque no se recomienda la terapia con antibióticos para la conjuntivitis no bacteriana, puede ser necesario si el paciente tiene que retornar a la escuela o al trabajo, por lo tanto se debe seleccionar un antibiótico tópico como eritromicina o sulfa.²¹
- UPTODATE Allergic conjunctivitis 2009. En su revisión mencionan que para los pacientes con síntomas intermitentes agudos que requieren terapia adicional para reducir los síntomas, sugieren la administración a corto plazo de "antihistamínico tópico / agente vasoconstrictor (Nivel de evidencia: Grado 2B). El componente vasoconstrictor reduce el enrojecimiento y edema conjuntival, pero puede causar hiperemia de rebote por más de dos semanas de uso. Para los pacientes que también tienen el síndrome de ojo seco, sugieren añadir el uso de lágrimas artificiales a lo largo del día (Nivel de evidencia: Grado 2C). Antihistamínicos orales pueden empeorar los síntomas de ojo seco y debe evitarse.²²
- La Guía Clínica Americana de Oftalmología y Dry Eye Workshop (DEWS) Committee, recomiendan que para el tratamiento específico de síndrome de ojo seco depende del nivel de severidad y de su origen. El uso de lágrimas artificiales está indicado para los pacientes con ojo seco leve y éstas pueden contener preservantes, sin embargo cuando se utilizan lágrimas artificiales con frecuencia (más de cuatro veces al día), se recomienda generalmente las lágrimas artificiales sin preservantes. Además mencionan que no hay evidencia de que algún agente sea superior a otro. En esta guía no recomiendan ningún tratamiento combinado a dosis fija^{23 24,25}

²⁰ Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Base de datos de Registro Sanitario del Perú. PERUDIS en <http://www.digemid.minsa.gob.pe/aplicaciones/Perudis/listado> .Accesado en Junio 2009

²¹ Deborah S Jacobs Conjunctivitis. UpToDate® . Last literature review version 17.1: January 2009

²² M Reza Dana, MD. Allergic conjunctivitis. UpToDate®. Last literature review version 17.1: January 2009

²³ Dry Eye Workshop (DEWS) Committee. 2007 Report of the Dry Eye Workshop (DEWS). *Ocul Surf*. April 2007;5(2):65-204

²⁴ American Academy of Ophthalmology (2008) *Preferred practice pattern: dry eye syndrome*. American Academy of Ophthalmology. www.aao.org

²⁵ American Academy of Ophthalmology (2006) *State-of-the-art management of chronic dry eye: proceedings from a scientific roundtable*. American Academy of Ophthalmology. www.aao.org



- Luego de una búsqueda en el PUBMED con los términos: ("Conjunctivitis, Allergic"[Mesh] OR "Conjunctivitis, Bacterial"[Mesh] OR "Conjunctivitis, Acute Hemorrhagic"[Mesh] OR "Conjunctivitis, Viral"[Mesh] OR "Conjunctivitis, Inclusion"[Mesh])) AND "Naphazoline"[Mesh] AND "hypromellose "[Substance Name] AND "Dextrans"[Mesh] no se encontró ninguna información disponible ²⁶

1.5 COSTOS

- Entre otras consideraciones, para la adquisición y prescripción de medicamentos, se debe tomar en cuenta el costo de los mismos, en este sentido, el costo de la combinación a dosis fija de los principios activos Nafazolina 0.012g + Hipromelosa 0.3g + Dextran 70 0.1g por vía oftálmica, es comparado con los medicamentos considerados en el PNME.

Medicamento	Costo/unidad S/.	Diferencia de costos
Nafazolina 0.012g + Hipromelosa 0.3g + Dextran 70 0.1g sol. Oft. 15ml	19.50 ²⁷	
Alcohol polivinílico 14mg/ml sol. oft. 15ml	8.40 ²⁸	-11.10
Sulfacetamida 150 mg/mL sol. oft. 15 mL	3.44 ²⁸	-16.06

- De acuerdo a éste análisis, se observa que la combinación a dosis fija supera en costos a los principios activos considerados en el PNME

2. CONCLUSIONES

- La hiperemia conjuntival es el aumento del flujo sanguíneo, a nivel conjuntival, generalmente por dilatación de los vasos sanguíneos o por causa obstructiva. Las etiologías que pueden dar lugar a una hiperemia conjuntival son muy variadas, pueden ser; conjuntivitis bacteriana, viral, alérgica y queratoconjuntivitis.
- La Guía Clínica Americana de Oftalmología, Dry Eye Workshop (DEWS) Committee y el UPTODATE no recomiendan tratamientos combinados a dosis fija para la hiperemia conjuntival por cualquier etiología ya sea bacteriana, viral, alérgica y queratoconjuntivitis.
- Al realizar la consulta en las diferentes bases disponibles no se encontró información sobre la eficacia y seguridad de la combinación a dosis fija de Nafazolina 0.012g + Hipromelosa 0.3g + Dextran 70 0.1g solución oftálmica que sustente su uso.
- Al realizar el análisis de costos, se observa que la combinación a dosis fija resulta ser más costosa que las alternativas consideradas en el PNME.
- La Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA), La Agencia Europea para la Evaluación de Productos Médicos (EMA) y el Formulario Nacional

²⁶ <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>

²⁷ Sistema Electrónico de Contrataciones del estado SEACE. <http://www.seace.gob.pe/>

²⁸ Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Observatorio de Precios de Medicamentos. Actualizado al 31/05 /2009



PERÚ

Ministerio
de Salud

Dirección General
de Medicamentos, Insumos y Drogas

DECENIO DE LAS PERSONAS CON DISCAPACIDAD EN EL PERU
"Año de la Unión Nacional Frente a la Crisis Externa"

Británico (BNF) 54, no consideran la combinación a dosis fija de los principios activos Nafazolina 0.012g + Hipromelosa 0.3g + Dextran 70 0.1g Solución oftálmica.

- La mencionada combinación no se encuentra considerada en la 15ª Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la salud, ni en el Petitorio Nacional de Medicamentos esenciales.
- En base a la información revisada, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas considera que la adquisición de Nafazolina 0.012g + Hipromelosa 0.3g + Dextran 70 0.1g Solución oftálmica, **No se encuentra justificada** para el tratamiento de Hiperemia conjuntival leve y prurito, conjuntivitis mucopurulenta y queratoconjuntivitis

Lima, 05 de Agosto 2009

SVL/JGM/jgm