FENILEFRINA
En hipotensión por anestesia regional

Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital de Cabueñes
Fecha 10/11/2011

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Fenilefrina
Indicación clínica solicitada: Hipotensión por anestesia regional
Autores / Revisores: Ana Lozano Blázquez
Tipo de informe: Original
Declaración Conflicto de Intereses de los autores: Ningún conflicto de intereses. Ver declaración en anexo al final del informe.

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Servicio que efectuó la solicitud: Anestesiología, Reanimación y tratamiento del dolor
Justificación de la solicitud: Ausencia de efectos cronotrópicos unido a un efecto vasopresor. En anestesia obstétrica no induce acidosis fetal.
Fecha recepción de la solicitud: 24/09/2010
Petición a título: Consenso

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

Nombre genérico: Fenilefrina hidrocloruro
Nombre comercial: Hidrocloruro de fenilefrina Genfarma®
Laboratorio: Genfarma Laboratorio
Grupo terapéutico. Denominación: Estimulantes cardíacos excluyendo los glucósidos cardíacos, agentes adrenérgicos y dopaminérgicos Código ATC: C01CA
Vía de administración: Subcutánea, intramuscular, intravenosa lenta o perfusión intravenosa.
Tipo de dispensación: Uso Hospitalario
Vía de registro: Nacional

Presentaciones y precio				
Forma farmacéutica y dosis	Envase de x unidades	Código	Coste por unidad PVP con IVA (1)	Coste por unidad PVL con IVA
Solución inyectable 10 mg/mL, ampolla 1 mL	10	662509		18,2€

(1)Apartado para cumplimentar sólo en medicamentos con posible impacto en el área de atención primaria.

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA[1].

4.1 Mecanismo de acción.

El hidrocloruro de fenilefrina es un agente simpaticomimético con efectos directos principalmente sobre los receptores adrenérgicos. Tiene una actividad predominante α-adrenérgica y carece de efectos estimulantes significativos sobre el sistema nervioso central a las dosis habituales. Produce vasoconstricción periférica y aumento de la presión arterial. También causa bradicardia refleja.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación

AEMyPS:
Tratamiento de la hipotensión durante la anestesia espinal y de la hipotensión inducida por fármacos. (marzo 2009)
FDA: Comercializado pero no aprobado por la FDA

4.3 Posología, forma de preparación y administración.

Administrar mediante inyección subcutánea, intramuscular, intravenosa lenta o perfusión intravenosa.
Adultos
Puede administrarse subcutáneamente o intramuscularmente en dosis de 2 a 5 mg con dosis adicionales de 1 a 10 mg si fuera necesario en función de la respuesta, o en dosis de 100 a 500 microgramos mediante inyección intravenosa lenta como una solución al 0,1%, repitiendo si fuera necesario después de transcurrido un mínimo de 15 minutos.
Alternativamente, diluir una ampolla de 10 mg en 500 mL de solución inyectable de glucosa al 5% o solución inyectable de cloruro de sodio al 0,9% e infundir vía intravenosa, inicialmente a una velocidad máxima de 180 microgramos por minuto, reduciéndola de acuerdo con la respuesta a 30-60 microgramos por minuto.

4.4 Farmacocinética.

Cuando se administra por vía subcutánea o intramuscular, la fenilefrina tarda en actuar de 10 a 15 minutos. Las inyecciones subcutáneas e intramusculares son eficaces durante alrededor de una hora y dos horas respectivamente. Las inyecciones intravenosas son eficaces durante unos 20 minutos.
La fenilefrina se metaboliza en el hígado por la monoaminooxidasa. No se han identificado los metabolitos, su ruta ni la velocidad de excreción.

4.5 Características comparadas con otros medicamentos con la misma indicación disponibles en el Hospital.

Características comparadas con otros medicamentos similares		
Nombre	**Efedrina**	**Fenilefrina**
Presentación	10 mg/mL ampollas 5mL	10 mg/mL ampollas 1 mL
Posología	10-25 mg intravenoso	100-500 mcg intravenosa
Características diferenciales	Agonista directo α y β e indirecto liberando noradrenalina Crono, ino y dromotropismo+ Inicio acción y duración prolongado	Agonista directo α (vasopresor) Corta patencia y duración Cronotropismo negativo

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Anestesia regional obstetrica

Se realiza una búsqueda en Medline de los ensayos clínicos que comparan efedrina con fenilefrina en anestesia regional obstétrica. Se seleccionan los ensayos con más relevancia: La Porta et al[2], Thomas et al[3] y Ngan et al[4] comparan ambos fármacos en bolos para el tratamiento de la hipotensión debida a la anestesia regional en pacientes sometidas a cesáreas, en el ensayo de Ngan se trata de cesáreas no electivas, el resto en cesáreas programadas. Cooper et al[5] los compara en la prevención de la hipotensión mediante perfusiones y Alday et al[6] en prevención y tratamiento mediante bolos y perfusiones.

ENSAYO	Tipo de ensayo	Nº pacientes	Tratamiento	Resultado principal	Otros resultados	Otros resultados
La Porta et al 1995		40	(**F**) bolus 80 mcg +bolus a demanda (n=20)	**[Noradrenalina]** 103±93 p<0,01	**pH arteria umbilical** 7,32 ±0,05	

			Efedrina (**E**) bolus 10 mg + bolus a demanda (n=20)	239±165 p<0,001	7,28 ±0,04 p=0,01	
Thomas et al 1996			**F** bolus 100 mcg (n=19)	**Hipotension % pacientes** 0% (0-6)	**pH arteria umbilical** 7,29 (7,28-7,30) 7,27 (7,25-7,28)	
Cooper et al 2002	Randomizado, doble ciego, unicentrico	147	**F** 100 mcg/mL (n=48) **E** 3 mg/mL (n=50) **F** 50 mcg/ml+**E** 1,5 mg/mL (n=49)	**Acidosis fetal** 2% 21% 2%	**Psistolica (% sobre basal)** 98 (94-103) 100 (96-106) 101 (97-108) p=0,11	**Naus y vómi** 17% 66% 55%
Ngan et al 2008		204	**F** bolus 100 mcg (n=102) **E** bolus 10 mg (n=102)	**pH arteria umbilical** 7,28 (7,26-7,31) 7,28 (7,25-7,31) p=0,70		**Naus y vómi** 12,7% 3,9%
Alday et at 2011	Randomizado	80	**F** 1,5 mcg/kg bolo + perfusión 1,5 mcg/kg/min (n=36) **E** 0,1 mg/kg bolo + percusión 0,5 mf/kg/h (n=44)	**Hipotension % pacientes** 11,4% 11,1% p>0,05	**pH arteria umbilical** 7,27 ±0,47 7,26 ±0,44 p>0,05	

Anestesia regional no obstetrica

Pese a que su uso como vasopresor en anestesia regional no obstétrica está ampliamente establecido en los casos en los que puede ser problemático el uso de efedrina (aumento de la irritabilidad miocárdica, taquicardia, hipertensión postbloqueo), no hay muchos estudios que avalen su uso.

Broker et al[7] realizan un ensayo doble ciego y cruzado en 13 pacientes comparando fenilefrina y efedrina en anestesia subaracnoidea durante cirugía electiva. Si la presión arterial sistólica se reducía un 15% se administraba fenilefrina 40 mcg bolo + perfusión 0,5 mcg/kg/min (n=36) ó efedrina 4 mcg bolo + perfusión 0,05 mcg/kg/min. Tras 10 minutos de período de lavado, se cambia un fármaco por otro. Efedrina aumentó la frecuencia y el gasto cardíaco y corrige la presión sistólica arterial aunque no la presión diastólica y la media. Fenilefrina disminuye el gasto y la frecuencia cardiaca, restaurando la presión sistólica, media y diastólica.

5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

La Porta no encuentra diferencias significativas en el pH arterial fetal y en la concentración de noradrenalina materna . Thomas: no diferencias significativas en presión sistólica, frecuencia de hipotensión similar en ambos grupos, pH arteria umbilical significativamente mayor con fenilefrina. Cooper: presión arterial sistólica e incidencia de hipotensión similar en todos los grupos. Acidosis fetal menos frecuente con fenilefrina, náuseas y vómitos mayores con efedrina. Ngan: no diferencias en el pH arteria umbilical, más náuseas y vómitos con efedrina. Alday: no diferencias en cuanto a hipotensión, náuseas y vómitos y pH fetal. No hay diferencias en el APGAR en ningún estudio.

Los estudios utilizan dosis distintas y la mayoría están hechos con pocos pacientes La variable principal tampoco es la misma en todos los estudios.

5.3 Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones

Cochrane[8]: se evalúan ensayos aleatorizados que comparan intervenciones para prevenir la hipotensión en mujeres en las que se administra anestesia espinal durante la cesárea. No se observaron diferencias significativas entre la efedrina y la fenilefrina en cuanto a hipotensión (RR 0,95, IC95% 0,37-2,44, 3 ensayos 97 pacientes).

Lee et al[9]: Revisa la eficacia y seguridad de efedrina comparada con fenilefrina para el tratamiento de la hipotensión durante ala anestesia regional en cesáreas. Para la prevención y tratamiento de la hipotensión materna no encuentra diferencias entre ambos fármacos, teniendo más probabilidad de bradicardia el grupo de fenilefrina. El pH de la arteria umbilical es mayor con fenilefrina, aunque no hay diferencias en cuanto a acidosis fetal o valores de Apgar.

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

- *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, NICE*[10]: en la Guía de cesárea: con un grado de recomendación A, considera que se puede usar efedrina o fenilefrina,sin preferir uno sobre otro.
- *Morgan*[11]: Revisa los vasopresores para el manejo de la hipotensión en anestesia epidural y subaracnoidea. Concluye que fenilefrina es un agonista α puro con un perfil de acción similar a metoxamina; no afecta al gasto cardíaco ni a la fuerza de contracción, aunque aumenta ligeramente la irritabilidad miocárdica y produce bradicardia. Aunque no tiene estudios en uso no obstétrico en algunas circunstancias como cuando se necesite una mayor vasoconstricción periférica puede ser útil.

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

6.1. Descripción de los efectos adversos más significativos (por su frecuencia o gravedad)

Trastornos cardíacos:
Bradicardia refleja, taquicardia refleja, arritmias cardíacas, dolor anginoso, palpitaciones, parada cardíaca.

Trastornos vasculares
Hipertensión, hipotensión, rubor.

Trastornos del sistema nervioso:
Dolor de cabeza, hemorragia cerebral, vértigo, desvanecimiento, embotamiento.
La fenilefrina carece de efectos estimulantes significativos sobre el sistema nervioso central a las dosis habituales.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:
Disnea, edema pulmonar.

Trastornos gastrointestinales:
Vómitos, hipersalivación.

Trastornos renales y urinarios:
Dificultad en la micción, retención urinaria.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:
Sudoración, hormigueo transitorio, sensación de frío en la piel.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:
Alteraciones del metabolismo de la glucosa.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:
La extravasación de hidrocloruro de fenilefrina puede causar necrosis tisular.

6.3. Fuentes secundarias sobre seguridad.

El Instituto para el uso seguro de los medicamentos (ISMP) califica a la fenilefrina como medicamento de alto riesgo[12].

6.4. Precauciones de empleo en casos especiales

Precauciones
-*Lactancia* La excreción de hidrocloruro de fenilefrina a la leche materna parece ser mínima.
-*Embarazo*
No se ha establecido la seguridad de fenilefrina durante el embarazo y la lactancia. La administración de fenilefrina en las últimas fases de embarazo o durante el parto puede causar hipoxia y bradicardia fetales.
-*Ancianos:* No se precisa reducir la dosis en los ancianos.
-Se debe tener especial precaución cuando se administre a pacientes con alguna enfermedad cardiovascular preexistente tales como enfermedad cardiaca isquémica, arritmias, enfermedad vascular oclusiva incluyendo arteriosclerosis, hipertensión o aneurismas. En pacientes con angina de pecho se puede producir dolor anginoso.
Debe tenerse también precaución cuando se administre a pacientes con diabetes mellitus o glaucoma de ángulo cerrado.

Contraindicaciones:
- Hipersensibilidad a la fenilefrina o a alguno de los excipientes.
- Pacientes en tratamiento con inhibidores de la monoaminooxidasa o dentro de los 14 días después de haber interrumpido el tratamiento con este fármaco.
- Hipertensión grave.
- Hipertiroidismo.

Interacciones:
Fenilefrina puede interaccionar con ciclopropano y halotano y otros anestésicos inhalatorios halogenados, pudiendo inducir fibrilación ventricular. Puede producirse también un aumento del riesgo de arritmias si se administra a pacientes que estén recibiendo glucósidos cardíacos, quinidina o antidepresivos tricíclicos.
Fenilefrina puede aumentar la presión sanguínea y por tanto revertir la acción de muchos agentes antihipertensivos. La interacción del hidrocloruro de fenilefrina con los fármacos bloqueantes de los receptores α y β puede ser compleja.

7. AREA ECONÓMICA

7.1-Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental. Comparación con la terapia de referencia o alternativa a dosis usuales.

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s		
	medicamento	
	Efedrina 10 mg/mL amp 5 mL	**Fenilefrina 10 mg/mL amp 1 mL**
Precio unitario (PVL+IVA) *	10,4 €	18,2 €

8.- AREA DE CONCLUSIONES.

8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.

- El bloqueo regional habitualmente viene acompañado por hipotensión, debido al bloqueo simpático. Una hipotensión excesiva puede producir isquemia miocárdica y cerebral. Fenilefrina ha demostrado ser útil para prevenir y tratar la hipotensión provocada por anestesia regional.
- En anestesia obstétrica, cuando se compara con efedrina, tiene una eficacia similar, y aunque parece que reduce el pH fetal menos que efedrina, esto no se traduce en acidosis fetal ni en modificaciones en el Apgar del niño al nacer.

- En anestesia no obstétrica no se encuentran publicados estudios concretos, pero es un fármaco que se ha venido utilizando desde los inicios de la anestesia regional, por sus propiedades como agonista directo cuando por las características del paciente no resulte recomendable efectos secundarios como taquicardias, hipertensión postbloqueo, irritabilidad miocárdica que produce la efedrina.
- Por tanto, se recomienda incluir en la Guía Farmacoterapéutica en anestesia regional no obstétrica en los pacientes en los que por sus comorbilidades la efedrina no esté indicada. En anestesia regional obstétrica se recomienda seguir utilizando efedrina.

EVALUACIÓN: Conclusiones finales

Nota: cumplimentar después de finalizar el informe de evaluación

Fecha de evaluación por la CFyT: 16/11/2011 Fecha de notificación: xx/ xx/xx

"Decisión adoptada por la CFyT" :Incluir en la Guía Farmacoeterapéutica

En caso de condiciones de uso o restricciones, indicar:

Hipotensión por anestesia regional no obstétrica en los pacientes en los que por sus comorbilidades la efedrina no esté indicada. En anestesia regional obstétrica se recomienda seguir utilizando efedrina

ANEXO

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES DE LOS AUTORES/REVISORES DE LA EVALUACIÓN

Los autores/revisores de este informe, Ana Lozano Blázquez declara:

-No tener ningún contrato con las compañías farmacéuticas que tienen registrado el medicamento que se evalúa, ni tampoco con los laboratorios que compiten comercialmente con el mismo.

-No beneficiarse de ninguna beca o ayuda por parte de dichas compañías.

-No tener ninguna otra relación personal, comercial o profesional que pueda influir en la valoración objetiva y científica del medicamento

Nombre, fecha y firma**:**

-Hacer constar en caso de no cumplir alguno de estos requisitos anteriores
-Hacer constar si se participa como investigador en un ensayo clínico cuyo promotor es el laboratorio cuyo medicamento que se evalúa.

Instrucciones "Declaración de conflicto de intereses":

-Se consideran contrato, becas y ayudas:

-De importe superior a 2.000 € anuales
-Vigentes en la actualidad y en el periodo de un año anterior a la fecha de la declaración.
-Contratos para actividades promocionales de los laboratorios como por ejemplo participación como ponente en mesas redondas, simposiums y presentaciones de nuevos medicamentos organizadas por las compañías farmacéuticas
-Cualquier tipo de beca o ayuda financiada por el laboratorio de forma directa.
-Cualquier otra relación que los autores consideren de interés declarar

-No se consideran para la declaración de conflicto de intereses

-Ayudas puntuales para asistencia a cursos y congresos
-Participación como ponente en actividades docentes y científicas organizadas por sociedades científicas

9.- BIBLIOGRAFÍA.

[1] Ficha técnica Hidrocloruro de Fenilefrina Genfarma. Disponible en: https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=70638&formato=pdf&formulario=FICHAS

[2] LaPorta RF, Arthur GR, Datta S. Phenylephrine in treating maternal hypotension due to spinal anaesthesia for caesarean delivery: effects on neonatal catecholamine concentrations, acid base status and Apgar scores. Acta Anaesthesiol Scand. 1995 Oct;39(7):901–5.

[3] Thomas DG, Robson SC, Redfern N, Hughes D, Boys RJ. Randomized trial of bolus phenylephrine or ephedrine for maintenance of arterial pressure during spinal anaesthesia for Caesarean section. Br J Anaesth. 1996 Ene;76(1):61–5.

[4] Ngan Kee WD, Khaw KS, Lau TK, Ng FF, Chui K, Ng KL. Randomised double-blinded comparison of phenylephrine vs ephedrine for maintaining blood pressure during spinal anaesthesia for non-elective Caesarean section*. Anaesthesia. 2008 Dic;63(12):1319–26.

[5] Cooper DW, Carpenter M, Mowbray P, Desira WR, Ryall DM, Kokri MS. Fetal and maternal effects of phenylephrine and ephedrine during spinal anesthesia for cesarean delivery. Anesthesiology. 2002 Dic;97(6):1582–90.

[6] Alday Muñoz E, Palacio Abizanda F, De Diego P del R, Gilsanz Rodríguez F. [Ephedrine vs. phenylephrine by intravenous bolus and continuous infusion to prevent hypotension secondary to spinal anesthesia during cesarean section: a randomized comparative trial]. Rev Esp Anestesiol Reanim. 2011 Sep;58(7):412–6.

[7] Brooker RF, Butterworth JF 4th, Kitzman DW, Berman JM, Kashtan HI, McKinley AC. Treatment of hypotension after hyperbaric tetracaine spinal anesthesia. A randomized, double-blind, cross-over comparison of phenylephrine and epinephrine. Anesthesiology. 1997 Abr;86(4):797–805.

[8] Cyna AM, Andrew M, Emmett RS, Middleton P, Simmons SW. Techniques for preventing hypotension during spinal anaesthesia for caesarean section. Cochrane Database Syst Rev. 2006;(4):CD002251.

[9] Lee A, Ngan Kee WD, Gin T. A quantitative, systematic review of randomized controlled trials of ephedrine versus phenylephrine for the management of hypotension during spinal anesthesia for cesarean delivery. Anesth. Analg. 2002 Abr;94(4):920–6.

[10] RCOG. Caesarean section. April 2004. Disponible en: http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/10940/29334/29334.pdf

[11] Morgan P. The role of vasopressors in the management of hypotension induced by spinal and epidural anaesthesia. Can J Anaesth. 1994 May;41(5 Pt 1):404–13.

[12] http://www.ismp.org/tools/highalertmedications.pdf