



INFORME TECNICO UFURM-DFAU-DIGEMID/MINSA

Proceso:	Revisión y actualización de Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)
Solicitante:	Equipo Técnico para el proceso de revisión y actualización del PNUME

I. DATOS DE LA SOLICITUD

Medicamento solicitado:	Flunarizina 10 mg EV
Indicación específica:	Síndrome de Meniere Síndrome de infarto cerebeloso
Institución que lo solicita:	Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas
Número de casos anuales:	
Motivo de la solicitud	Criterios fundamentales Medicamento de eficacia y seguridad demostrada para cubrir un vacío terapéutico Criterios complementarios Conveniencia

II. DATOS DEL MEDICAMENTO

Denominación Común Internacional:	Flunarizina
Formulación propuesta para inclusión	Flunarizina 10 mg tableta
Verificación de Registro Sanitario¹:	5 Registros Sanitarios
Alternativas en el PNUME²:	Dimenhidrinato

III. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

a. PREGUNTA CLÍNICA

¿Flunarizina es más eficaz y seguro que las alternativas consideradas en el PNUME para el alivio sintomático del vértigo en pacientes con Síndrome de Meniere?

P	Con síndrome de Meniere,
I	Flunarizina tabletas
C	Dimenhidrinato
O	Alivio sintomático del vértigo Eventos adversos

¿Flunarizina es más eficaz y seguro que las alternativas consideradas en el PNUME para el alivio sintomático del vértigo en pacientes con infarto cerebeloso?

¹ SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso noviembre 2017.

² Resolución Ministerial N° 399-2015-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2015. Fecha de acceso noviembre 2017.



P	Con Infarto cerebeloso
I	Flunarizina tabletas
C	Dimenhidrinato
O	Alivio sintomático del vértigo Eventos adversos

b. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Tipos de estudios:

La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó siguiendo las recomendaciones de la Pirámide jerárquica de la evidencia propuesta por Haynes³ y se consideró los siguientes estudios:

- Sumarios y guías de práctica clínica.
- Revisiones sistemáticas y/o meta-análisis.
- Ensayos Controlados Aleatorizados (ECA)
- Estudios Observacionales (cohortes, caso y control, descriptivos)

No hubo limitaciones acerca de la fecha de publicación o el idioma para ningún estudio

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.

Fecha de Búsqueda: La búsqueda sistemática fue realizada hasta Diciembre 2017

Términos de Búsqueda: Medline/Pubmed

Considerando la pregunta PICO se construyó una estrategia de búsqueda en Medline/Pubmed. Sin restricciones del idioma. A continuación se detalla la estrategia de búsqueda:

³ Alper BS, Haynes RB. EBHC pyramid 5.0 for accessing pre appraised evidence and guidance. Evid Based Med. 2016; 21(4):123-5.



Base de datos	Término de búsqueda	N° de artículos seleccionados
Pubmed	<p>((Cerebellar infarction AND) AND "Flunarizine"[Mesh]) AND "Dimenhydrinate"[Mesh] Search results Items: 0</p> <p>((("Vestibular Diseases"[Mesh]) AND "Flunarizine"[Mesh]) AND "Dimenhydrinate"[Mesh]) Search results Items: 0</p> <p>((("Cerebellum"[Mesh]) AND "Vertigo"[Mesh]) AND "Flunarizine"[Mesh]) AND "Dimenhydrinate"[Mesh] Search results Items: 0</p> <p>((("Cerebellum"[Mesh]) AND "Dizziness"[Mesh]) AND "Vertigo"[Mesh]) AND "Flunarizine"[Mesh] AND "Dimenhydrinate"[Mes Search results Items: 0</p> <p>((("Vertigo"[Mesh]) AND "Flunarizine"[Mesh]) AND "Dimenhydrinate"[Mesh]) Search results Items: 0</p> <p>((("Cerebellum"[Mesh]) AND "Dizziness"[Mesh]) AND "Flunarizine"[Mesh]) AND "Dimenhydrinate"[Mesh] (((("Cerebellum"[Mesh]) AND "Dizziness"[Mesh]) AND "Flunarizine"[Mesh]) "Dizziness"[Mesh]) AND "Flunarizine"[Mesh]) Search results Items: 4</p> <p>((("Vertigo"[Mesh]) AND "Flunarizine"[Mesh]) Search results Items: 12 Filters activated: Clinical Trial, Humans. Clear all to show 24 items.</p> <p>((("Cerebral Infarction"[Mesh]) AND "Vertigo"[Mesh]) AND "Flunarizine"[Mesh]OR vestibular suppressants) AND "Dimenhydrinate"[Mesh] Search results Items: 1</p> <p>((("Cerebral Infarction"[Mesh]) AND "Vertigo"[Mesh]) AND vestibular suppressants AND "Dimenhydrinate"[Mesh] Search results Items: 0</p> <p>((("Meniere Disease"[Mesh]) AND "Flunarizine"[Mesh]) AND "Dimenhydrinate"[Mesh]) AND "Dizziness"[Mesh]) OR "Vertigo"[Mesh] Search results Items: 101 to 101 of 101<< First< PrevPage 6 of 6Next >Last >> Filters activated: Randomized Controlled Trial, published in the last 10 years, Humans. Clear all to show 9705 items.</p> <p>((("Meniere Disease"[Mesh]) AND "Flunarizine"[Mesh]) AND "Dimenhydrinate"[Mesh]) AND "Dizziness"[Mesh]) OR "Vertigo"[Mesh]) AND "Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions"[Mesh] Search results Items: 1 Filters activated: Randomized Controlled Trial, Humans. Clear all to show 82 items.</p> <p>((("Cerebellar infarction AND) AND "Flunarizine"[Mesh]) AND "Dimenhydrinate"[Mesh]) AND "Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions"[Mesh] Search results Items: 0 Filters activated: Randomized Controlled Trial, Humans. Clear all No documents match your search terms</p>	

IV. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA

El sistema vestibular es una organización sensorial compleja que involucra la comunicación entre el aparato vestibular periférico, el sistema ocular, los músculos posturales, el tronco cerebral, el cerebelo y la corteza. Pequeñas estructuras en el oído interno conforman el aparato vestibular y detectan el movimiento de la cabeza y fuerzas gravitacionales en el cuerpo. Esta información es procesada por centros vestibulares en el cerebro para permitir que el cuerpo mantenga el equilibrio y la orientación espacial adecuada durante el movimiento, así como el procesamiento correcto de las imágenes visuales durante el movimiento.⁴

El sistema vestibular periférico está localizado en el oído interno y consiste en un laberinto óseo y un laberinto membranoso. Este sistema se asienta en la cápsula ótica en la porción pétreo del hueso temporal. El laberinto óseo consiste en: la cóclea, una cavidad ovalada llamada vestíbulo y los canales semicirculares. La cóclea es una estructura en forma de caracol que contiene el órgano de Corti, que es el receptor para la audición. Las estructuras del laberinto óseo se rellenan con un fluido que es continuo y similar en composición al fluido espinal cerebral, conocido como perilinfa. Este líquido es drenado por el conducto perilinfático hacia el espacio subaracnoideo adyacente. El laberinto membranoso alberga el epitelio sensorial y las estructuras del aparato vestibular, y está suspendido en la perilinfa dentro del laberinto óseo.⁵

Anomalías en el sistema vestibular a menudo dan lugar al síndrome vertiginoso, que se asocia a discapacidad importante.⁶

El vértigo es la sensación de que el ambiente gira en torno a uno mismo (vértigo objetivo) o viceversa (vértigo subjetivo). El término a veces se usa erróneamente para referirse a cualquier forma de vértigo. El verdadero vértigo se describe como una sensación rotatoria del paciente o entorno.⁷ Constituye una expresión subjetiva de la orientación espacial y es un síntoma de alarma de una alteración de la orientación en el espacio.

El vértigo vestibular puede surgir a partir de lesiones periféricas (Laberinto o nervio vestibular) o lesiones centrales (Tallo cerebral o cerebelo).⁸

Las causas que dan origen al vértigo en su mayoría son periféricas y no amenazan la vida, sin embargo, la poca frecuencia de causas centrales son emergencias que deben darse importancia⁹. Dependiendo de la causa / condición subyacente, puede estar asociada con náuseas y vómitos, o acompañada de otros síntomas y signos (por ejemplo, dolores de cabeza y síntomas visuales).

La clasificación de las condiciones clínicas según sean por causas periféricas o centrales se muestra en la siguiente tabla¹⁰

⁴ Khana S, and Changb R. Anatomy of the vestibular system: A review. *NeuroRehabilitation* 32 (2013) 437–443

⁵ Khana S, and Changb R. Anatomy of the vestibular system: A review. *NeuroRehabilitation* 32 (2013) 437–443

⁶ Furman J, Barton J, Aminoff M, Deschler D, Wilterdink J. Treatment of vértigo. Uptodate Nov 2017

⁷ BMJ. Best Practice. Overview of vértigo. Última actualización: mar 02, 2012

⁸ Furman J, Barton J, Aminoff M, Deschler D, Wilterdink J. Treatment of vértigo. Uptodate Nov 2017

⁹ BMJ. Best Practice. Overview of vértigo. Última actualización: mar 02, 2012

¹⁰ Furman J, Barton J, Aminoff M, Deschler D, Wilterdink J. Treatment of vértigo. Uptodate Nov 2017

Causes of vertigo

Peripheral causes		Central causes
Benign paroxysmal positional vertigo	Semicircular canal dehiscence syndrome	Vestibular migraine
Vestibular neuritis	Cogan's syndrome	Brainstem ischemia
Herpes zoster oticus (Ramsay Hunt syndrome)	Recurrent vestibulopathy	Cerebellar infarction and hemorrhage
Meniere disease	Acoustic neuroma	Chiari malformation
Labyrinthine concussion	Aminoglycoside toxicity	Multiple sclerosis
Perilymphatic fistula	Otitis media	Episodic ataxia type 2

Las causas más comunes de mareo en la atención primaria son¹¹:

- Vértigo posicional paroxístico benigno
- Vértigo causado por la presencia de un canal en el aparato vestibular
- Enfermedad de Meniere y
- Neuronitis o neuritis vestibular aguda. Todos estos presentan síntomas de vértigo

ENFERMEDAD DE MENIERE

Es una enfermedad auditiva caracterizada por una aparición episódica repentina de vértigo; pérdida de audición y tinnitus rugiente; y una sensación de presión o incomodidad en el oído afectado. El vértigo dura de minutos a horas y puede asociarse con náuseas y vómitos. El término enfermedad de Meniere (MD) se usa comúnmente si es idiopático (es decir, sin causa conocida) y el término síndrome de Meniere se usa si es secundario a un trastorno subyacente conocido (incluyendo sífilis congénita o adquirida, enfermedad de Lyme, hipotiroidismo, estenosis del conducto auditivo interno, y trauma acústico o físico). Los factores de riesgo para la MD incluyen mayor edad (>40 años), antecedentes familiares, enfermedad viral reciente y trastornos autoinmunes.¹²

No existe una cura comprobada para la enfermedad de Meniere y la terapia actual es principalmente paliativa, con un enfoque en la reducción de los síntomas¹³.

Los pacientes con sospecha de enfermedad de Meniere deben derivarse en una etapa relativamente temprana a un otorinolaringólogo¹⁴.

Los objetivos del tratamiento en la Enfermedad de Meniere son:¹⁵

- Controlar el vértigo
- Prevenir un mayor deterioro de la audición siempre que sea posible
- Mejorar el tinnitus y
- Controlar el equilibrio.

Sin embargo, las opciones de tratamiento no parecen influir en los resultados de audición ni en la historia natural de MD. La hidropesía endolinfática ha sido implicada en la fisiopatología o la patogénesis de la MD y, por lo tanto, el tratamiento de los pacientes ha sido tradicionalmente dirigido a la disminución de la presión endolinfática. Esto ha sido cuestionado posteriormente por un estudio que sugiere que tales medidas para la reducción de la hidropesía es improbable que controle la enfermedad. Los estudios histopatológicos muestran que la hidropesía endolinfática es un marcador histológico para la MD, pero no es responsable de los síntomas en pacientes con MD. Es importante señalar

¹¹ BMJ. Best Practice. Overview of vértigo. Última actualización: mar 02, 2012

¹² BMJ. Best Practice. Overview of vértigo. Última actualización: mar 02, 2012

¹³ Dynamed Meniere disease. Updated 2016 Dec

¹⁴ Moskowitz H, Dinces L, Deschler D, Sullivan D. Meniere disease. Uptodate Oct 2017

¹⁵ BMJ Best Practice. Enfermedad de Meniere. Last updated: Mar 20, 2017

que la búsqueda para evaluar la eficacia de diferentes terapias en MD presenta controversia.

El tratamiento de Primera línea recomendado para casos agudos es el siguiente:

- Dieta baja de sal
- Diuréticos: triamtereno/ hidroclorotiazida: 50 mg (triamtereno)/ 25 mg (hydrochlorothiazide) oralmente una vez al día o acetazolamide: 250 mg oral (liberación regular) dos veces al día
- Para controlar los síntomas del vértigo
 - Supresores vestibulares antieméticos o corticosteroides.
 - Inyecciones intra timpánicas: Dexametasona o Gentamicina
 - Dispositivo de Meniett
 - Rehabilitación vestibular y de equilibrio
- Para el control del Tinnitus
 - Tratamiento no farmacológico
 - Antidepresivos y benzodiacepinas
- Para la pérdida repentina de la audición
 - Corticoides

INFARTO CEREBELOSO

El vértigo por accidente vascular cerebeloso (infarto cerebeloso o hemorragia) puede presentarse de forma similar al vértigo periférico: intenso, repentino con náuseas y vómitos. Sin embargo, el nistagmo está presente y puede ser bilateral o vertical (lo que sugiere una causa central del vértigo). El paciente puede tener otros signos neurológicos, como ataxia de las extremidades y la alteración de la marcha. Los pacientes con accidente vascular cerebeloso por lo general no pueden mantenerse sin apoyo, incluso con los ojos abiertos, mientras que un paciente con neuritis vestibular aguda o laberintitis suele ser capaz de hacerlo. A diferencia de las causas periféricas, la prueba del impulso de la cabeza es negativa (sin ajuste sacádico de los ojos en la torsión repentina de la cabeza)¹⁶.

Aproximadamente el 20% de los accidentes cerebrovasculares isquémicos ocurren en el territorio de la circulación posterior (vertebrobasilar), y el mareo o vértigo es el síntoma más común de la isquemia vertebrobasilar. Aunque en el ambiente médico ha sido considerado que el mareo o vértigo aislado es raro, sin embargo con el desarrollo la neurología clínica y la neuroimagen se ha reconocido cada vez más como una causa de vértigo aislado las lesiones centrales que incluyen infartos cerebelosos inferiores y pequeños infartos del tallo cerebral.¹⁷

El cerebelo es inervado por 3 arterias: arteria cerebelosa inferior posterior (PICA), arteria cerebelosa inferior anterior (AICA) y la arteria cerebelosa superior (SCA). En contraste con la creencia tradicional, los signos cerebelosos bien conocidos, como la disartria y la disimetría, con frecuencia están ausentes en los infartos cerebelosos circunscritos. Por lo tanto, los hallazgos de los exámenes motores oculares detallados son importantes para diagnosticar el infarto cerebeloso, la causa más común de vértigo vascular aislado.¹⁸

El tratamiento de vértigo vascular por infarto cerebeloso deben seguir las pautas del tratamiento de accidente cerebrovascular agudo, debido a que no se han realizado ensayos aleatorios que sean específicos para infarto cerebeloso¹⁹ Las opciones de tratamiento son:

¹⁶ BMJ. Best Practice. Overview of vértigo. Última actualización: mar 02, 2012

¹⁷ Seung-Han Lee and Ji-Soo Kim. Acute Diagnosis and Management of Stroke Presenting Dizziness or Vertigo. *Neurol Clin.* 2015 Aug;33(3):687-98,

¹⁸ Seung-Han Lee and Ji-Soo Kim. Acute Diagnosis and Management of Stroke Presenting Dizziness or Vertigo. *Neurol Clin.* 2015 Aug;33(3):687-98,

¹⁹ Seung-Han Lee and Ji-Soo Kim. Acute Diagnosis and Management of Stroke Presenting Dizziness or Vertigo. *Neurol Clin.* 2015 Aug;33(3):687-98,

- Tratamiento médicos
- Tratamiento quirúrgicos
- Rehabilitación

Tratamiento médico

- Controlar y corregir los desequilibrios de líquidos y electrolitos en pacientes con vómitos intensos.
- En pacientes con vértigo severo, náuseas y vómitos durante los primeros días, se debe emplear supresores vestibulares además de la restricción en el movimiento de la cabeza.
- Tan pronto como se tolere, la medicación debe reducirse gradualmente y debe iniciarse la rehabilitación vestibular.
- De acuerdo con las guías actuales, en el vértigo vascular aislado no está indicado la trombólisis debido a su bajo puntaje de discapacidad. Sin embargo, la prevención de eventos futuros debe intentarse mediante un control estricto de los factores de riesgo y el uso de antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes.

En el siguiente cuadro se muestra una relación de medicamentos empleados en el tratamiento de vértigo agudo

Drug	Dose as-needed
Orally administered agents:	
Antihistamines, first-generation	
Dimenhydrinate	50 to 100 mg every 4 to 6 hours
Diphenhydramine	25 to 50 mg every 4 to 6 hours
Meclizine	25 to 50 mg every 6 to 12 hours
Benzodiazepines	
Alprazolam	0.5 mg immediate release every 8 hours
Clonazepam	0.25 to 0.5 mg every 8 to 12 hours
Diazepam	1 mg every 12 hours
Lorazepam	1 to 2 mg every 8 hours
Antiemetics*	
Domperidone (not available in United States)	10 mg every 8 hours
Metoclopramide	5 to 10 mg every 6 hours
Ondansetron [¶]	4 mg every 8 to 12 hours
Prochlorperazine	5 to 10 mg every 6 hours
Promethazine	12.5 to 25 mg every 8 hours
Parenterally administered agents for acute emergency ward use:^Δ	
Antihistamines, first-generation	
Diphenhydramine	10 to 50 mg IV
Dimenhydrinate	50 mg IV
Antiemetics*	
Metoclopramide	10 mg IV
Ondansetron [¶]	4 to 8 mg IV
Prochlorperazine	2.5 to 10 mg IV
Promethazine	12.5 to 50 mg IM or IV (vesicant, use caution with IV administration; refer to Lexicomp drug monograph included within UpToDate)



V. MEDICAMENTO A EVALUAR

Flunarizina 10 mg tableta

Es un antihistamínico H1 de primera generación

MECANISMO DE ACCIÓN

La flunarizina es un antagonista "selectivo" de la entrada del calcio. Previene la sobrecarga celular de calcio en una situación fisiopatológica (como hipoxia / isquemia tisular), reduciendo la entrada excesiva de calcio a través de la membrana. Flunarizina no posee efecto sobre la contractilidad o conducción cardiacas.

VI. TRATAMIENTO

a. **SUMARIOS**

ENFERMEDAD DE MENIERE

En Uptodate²⁰, Best Practice²¹ y Dynamed²² no se recomienda el uso de Flunarizina para el tratamiento sintomático del vértigo asociado a la enfermedad de Menier. Estos sumarios recomiendan tratamiento conservador y terapia de intervención

• **Tratamiento conservador**

Es considerado eficaz en la mayoría de los pacientes. Este tratamiento incluye²³

- Modificaciones dietéticas entre ellas: la restricción de sodio, cafeína y alcohol. Se debe evitar la restricción severa de sodio en pacientes tratados con diuréticos. El cumplimiento de una dieta reducida en sodio puede disminuir los episodios de vértigo, mientras que el cumplimiento de una dieta sin cafeína puede mejorar la función (evidencia de nivel 2 [nivel medio]) los cereales inductores del factor antsecretor también pueden reducir el vértigo en pacientes (evidencia de nivel 2 [nivel intermedio])
- La rehabilitación vestibular puede reducir los síntomas (evidencia de nivel 2 [nivel medio]) disminuir el mareo en pacientes con disfunción vestibular unilateral periférica (evidencia de nivel 2 [nivel medio])²⁴. Los audífonos pueden mejorar la audición en pacientes que cumplen con los requisitos de uso²⁵
- Medicamentos.- pueden ayudar a controlar y prevenir los síntomas de los ataques agudos^{26,27,28}
- Se pueden emplear supresores vestibulares y antieméticos. Sin embargo, gran parte del efecto proviene de la acción sedante de estos medicamentos²⁹. Entre los agentes supresores vestibulares, antieméticos o corticosteroides se incluye varios medicamentos, que en su mayoría actúan en el núcleo vestibular. Estos medicamentos carecen de ensayos controlados aleatorios que evalúen los efectos sobre los ataques agudos de MD. Las Opciones para el tratamiento son³⁰:

Opciones de primera línea

- Meclozina 12.5 a 25 mg oral cada 6 horas o
- Dimenhidrinato: 50 mg oral cada 4-6 horas o
- Prometazina 12.5 a 25 mg oral/rectal cada 4-6 horas

²⁰ Moskowitz H, Dinces L, Deschler D, Sullivan D. Meniere disease. Uptodate Oct 2017

²¹ BMJ Best Practice. Enfermedad de Meniere. Last updated: Mar 20, 2017

²² Dynamed Meniere disease. Updated 2016 Dec

²³ Dynamed Meniere disease. Updated 2016 Dec

²⁴ Dynamed Meniere disease. Updated 2016 Dec

²⁵ Moskowitz H, Dinces L, Deschler D, Sullivan D. Meniere disease. Uptodate Oct 2017

²⁶ Moskowitz H, Dinces L, Deschler D, Sullivan D. Meniere disease. Uptodate Oct 2017

²⁷ BMJ Best Practice. Enfermedad de Meniere. Last updated: Mar 20, 2017

²⁸ Dynamed Meniere disease. Updated 2016 Dec

²⁹ BMJ Best Practice. Enfermedad de Meniere. Last updated: Mar 20, 2017

³⁰ BMJ Best Practice. Enfermedad de Meniere. Last updated: Mar 20, 2017

Opciones de segunda línea

- Diazepam. Para pacientes con vértigo refractario. Se debe prescribir en las dosis más bajas y se evitar la prescripción a largo plazo debido al riesgo de adicción. La dosis es 2-10 mg oral cada 4-6 horas
- Proclorperazina maleato. Es un tratamiento de segunda línea para pacientes con náuseas refractarias. La dosis es de 5-10 mg cada 6-8 horas
- Proclorperazina rectal 25 mg rectal dos veces al día

Opciones de tercera línea

- Prednisolona 20 mg oral tres veces al día por 2-3 semanas, luego disminuir gradualmente.
- Betahistine en dosis inicial de 16 mg oral tres veces al día, se debe ajustar la dosis de acuerdo a la respuesta. Dosis máxima 48 mg/día.

Se usa en algunos países para reducir la frecuencia y la gravedad de los ataques de vértigo en pacientes con MD. Sin embargo, una revisión Cochrane no encontró pruebas suficientes para demostrar su eficacia.

Adjunto a los tratamientos se pueden usar:

- Inyecciones intra timpánicas de Dexametasona o Gentamicina
- Dispositivo de Meniett.

Se recomienda el uso de diuréticos cuando la dieta sola no controla adecuadamente los episodios (Grado 2C)³¹. Los diuréticos son ampliamente utilizados en el tratamiento de la enfermedad de Meniere, pero puede tener efectos adversos, especialmente en pacientes de edad avanzada, y carece de pruebas sólidas de eficacia.³²

• **Terapia de intervención**

Puede estar indicada en el 5 al 10% de los pacientes que tienen síntomas de vértigo que no responden a los cambios en la dieta o al manejo médico que afectan significativamente la calidad de vida a pesar del manejo médico agresivo. El grado de función laberíntica y el nivel de audición determinan el mejor tratamiento de intervención inicial para un paciente individual³³. La evidencia de eficacia es mínima para cualquier procedimiento quirúrgico³⁴.

INFARTO CEREBELOSO

Uptodate³⁵, DynaMed³⁶, Best Practice³⁷ no establece recomendaciones del uso de Flunarizina en el tratamiento del vértigo asociado a infarto cerebeloso.

b. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA (GPC)

ENFERMEDAD DE MENIERE

Sociedad Francesa de Cirugía de Otorrinolaringología, Cabeza y Cuello (SFORL).

En la GPC "Estrategia diagnóstica y terapéutica en la enfermedad de Menière"³⁸ no se recomienda el uso de Flunarizina para el tratamiento sintomático de la enfermedad de Menier. Las recomendaciones establecidas para este tratamiento son las siguientes:

³¹ Moskowitz H, Dinces L, Deschler D, Sullivan D. Meniere disease. Uptodate Oct 2017

³² Dynamed Meniere disease. Updated 2016 Dec

³³ Moskowitz H, Dinces L, Deschler D, Sullivan D. Meniere disease. Uptodate Oct 2017

³⁴ Dynamed Meniere disease. Updated 2016 Dec

³⁵ Furman J, Barton J, Aminoff M, Deschler D, Wilterdink J. Treatment of vértigo. Uptodate Nov 2017

³⁶ DynaMed. Dizziness - differential diagnosis. Updated 2017 Feb

³⁷ BMJ Best Practice. Overview of vértigo. Última actualización: Mar 02, 2012

³⁸ Nevoux J, Franco-Vidal V, Bouccarac D, Parietti-Winkler C, Uziel A and et al. Diagnostic and therapeutic strategy in Menière's disease. Guidelines of the French Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery Society (SFORL). European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck diseases (2016)



- Terapia de mantenimiento. Se pueden clasificar en Manejo inicial que debe incluir asesoramiento en el estilo de vida. Terapia conservadora con medicamentos betahistina, diuréticos y corticosteroides intratimpánicos o de vía general; gentamicina transtimpánica, un tratamiento destructivo. El tratamiento de primera línea debe conservar la función vestibular, manteniendo los tratamientos destructivos como último recurso.
- Tratamientos quirúrgicos. Se debe seguir una escalada terapéutica desde el tratamiento médico no invasivo hasta el tratamiento quirúrgico que puede implicar ablación.
- Rehabilitación vestibular y psicoterapia.

INFARTO CEREBELOSO

Asociación Americana del Corazón/ Asociación Americana de Infarto (AHA/ASA)

En las GPC "*Pautas para el tratamiento temprano de pacientes con accidente cerebrovascular isquémico agudo*" (2013)³⁹ y "*Recomendaciones para el manejo del infarto cerebral y cerebeloso con edema*" (2014)⁴⁰ no se han encontrado recomendación sobre el manejo de los síntomas asociadas al infarto cerebeloso con Flunarizina.

Con respecto al tratamiento en el caso de infarto cerebeloso estas Guía sostienen:

El infarto cerebeloso puede ser difícil de diagnosticar, especialmente cuando las principales síntomas son mareos, vértigo y vómitos. Se requiere una cuidadosa atención del habla, marcha, coordinación y movimientos oculares. Los escasos signos clínicos no permiten estratificar a los pacientes con infarto cerebeloso en continua gravedad clínica.⁴¹

El infarto cerebral agudo a menudo es seguido por un deterioro retardado causado por el edema del tejido infartado. Cuando ocurre un infarto del cerebelo de gran magnitud, comúnmente se produce una inflamación retardada. Aunque los síntomas tempranos pueden limitarse a una función alterada del cerebelo, el edema puede causar la compresión del tronco cerebral y puede progresar muy rápidamente hacia una pérdida de la función del tronco cerebral. La descompresión de fosa posterior emergente con la extirpación parcial del tejido infartado a menudo salva vidas y produce un resultado clínico con una calidad de vida razonable⁴².

c. OTRAS RECOMENDACIONES

Academia Estadounidense de Médicos de Familia⁴³

Establece las siguientes recomendaciones:

- Determinar si la etiología es periférica o central.

³⁹ Jauch E, Saber J, Adams H, Bruno A, Connors B and et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association Stroke. 2013; 44:870–947.

⁴⁰ Wijdicks EFM, Sheth KN, Carter BS, Greer DM, Kasner SE, Kimberly WT, Schwab S, Smith EE, Tamargo RJ, Wintermark M; on behalf of the American Heart Association Stroke Council. Recommendations for the management of cerebral and cerebellar infarction with swelling: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2014;45:1222–1238

⁴¹ Wijdicks EFM, Sheth KN, Carter BS, Greer DM, Kasner SE, Kimberly WT, Schwab S, Smith EE, Tamargo RJ, Wintermark M; on behalf of the American Heart Association Stroke Council. Recommendations for the management of cerebral and cerebellar infarction with swelling: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2014;45:1222–1238

⁴² Jauch E, Saber J, Adams H, Bruno A, Connors B and et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association Stroke. 2013; 44:870–947.

⁴³ Herbert M, Sirmans, J. Dizziness: Approach to Evaluation and Management. American Family Physician. February 1, 2017 Volume 95, Number 3

- Etiologías Periféricas. Entre ellas la enfermedad de Meniere. El tratamiento de primera línea implica
 - Cambios en el estilo de vida, que incluyen limitar el consumo de sal en la dieta a menos de 2.000 mg por día, reducir la ingesta de cafeína y limitar el consumo de alcohol.
 - La terapia diurética diaria con tiazida se puede agregar si el vértigo no se controla con cambios en el estilo de vida.
 - Las inyecciones transtimpánicas de glucocorticoides y gentamicina pueden mejorar el vértigo. Aunque los glucocorticoides transtimpánicos pueden mejorar la audición, la gentamicina transtimpánica se asocia con la pérdida de la audición y debe reservarse para pacientes que tienen una pérdida auditiva significativa.
 - Los medicamentos supresores de los sistemas vestibulares se pueden usar para ataques agudos, son efectivos proclorperazina, prometazina y el diazepam.
 - La cirugía es una opción para pacientes con síntomas refractarios.
 - Los ejercicios vestibulares pueden ser útiles para pacientes con disfunción vestibular periférica unilateral.
 - La rehabilitación vestibular puede ser necesaria en casos de tinnitus persistente o la pérdida de la audición.
- Etiologías centrales - Isquemia vertebro basilar.- El suministro de sangre al tronco encefálico, cerebelo y oído interno se deriva del sistema vertebrobasilar. Cualquier oclusión de una rama importante puede causar vértigo.
 - El diagnóstico generalmente se basa en un historial de síntomas del tallo cerebral, como diplopía, disartria, debilidad o torpeza de las extremidades.
 - El vértigo es el síntoma inicial en el 48% de los pacientes, aunque menos de la mitad tendrá un hallazgo neurológico asociado.
 - El tratamiento incluye terapia antiplaquetaria y reducción de los factores de riesgo de enfermedad cerebrovascular. Warfarina se ha utilizado en casos de estenosis significativa de la arteria vertebral o basilar.

Hermann H, Witsch J, Zweckberger k. Hospitales Universitarios de Alemania⁴⁴

Sobre el tratamiento del infarto cerebeloso sostienen lo siguiente:

En general el tratamiento del infarto cerebeloso isquémico no difiere del tratamiento de los infartos isquémicos que incluye: protección de la vía aérea, oxigenación adecuada, presión arterial, manejo de los niveles de glucosa en sangre, temperatura corporal, prevención de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar.

Una de las complicaciones más frecuentes y temidas del infarto cerebeloso isquémico es el denominado "edema cerebral que ocupa espacio", debido a que la fosa posterior estrecha proporciona poco espacio de compensación, cualquier lesión que ocupe espacio puede llevar a complicaciones potencialmente mortales a través de la compresión del tronco encefálico o la compresión del cuarto ventrículo y la posterior hidrocefalia, que pueden presagiar una herniación transtentorial / transforaminal.

Los pacientes con infartos cerebelosos grandes deben tratarse y controlarse muy pronto en una unidad de ictus o en una unidad de cuidados intensivos (neuro) con experiencia.

Las estrategias de tratamiento para el edema que ocupa espacio incluyen el antiedema farmacológico y las terapias para reducir la presión intracraneal, mediante un drenaje extraventricular y la cirugía descompresiva suboccipital, con o sin resección de tejido necrótico. La escalada oportuna del tratamiento es crucial y debe estar guiada por datos clínicos y fundamentos neuro radiológicos.

⁴⁴ Neugebauer H, Witsch J, Zweckberge K, Jüttler E. Space-occupying cerebellar infarction: complications, treatment, and outcome. Department of Neurology, Rehabilitation and University Hospital Ulm; 2 Department of Neurology, Charité University Medicine Berlin, Campus Virchow Klinikum, Berlin; and 3 Department of Neurosurgery, Ruprecht-Karl-University Heidelberg, Germany



Los pacientes en coma después de la hidrocefalia y / o la compresión local del tronco cerebral también pueden beneficiarse de un tratamiento quirúrgico más agresivo, siempre que las condiciones sean reversibles.

VI. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD

REVISIONES SISTEMÁTICAS

No se han encontrado Revisiones Sistemáticas que respondan la pregunta clínica

ENSAYOS CLÍNICOS

No se han encontrado ensayos clínicos que respondan la pregunta clínica

VII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD

REVISIONES SISTEMÁTICAS

No se han encontrado Revisiones Sistemáticas que respondan la pregunta clínica

ENSAYOS CLÍNICOS

No se han encontrado ensayos clínicos que respondan la pregunta clínica

VIII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN COSTO

COSTO DE TRATAMIENTO POR PACIENTE

Medicamento	Dosis mg/día	Precio unidad S/.	N° unidades /día	Precio por día S/.	Costo/Tiempo de tratamiento S/.
Flunarizina 10 mg tableta	10	0.5 ⁴⁵	1	0.5	30.00
Dimenhidrinato 50 mg tableta	300	0.02 ⁴⁶	6	0.12	7.20

IX. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO

AGENCIAS REGULADORAS DE ALTA VIGILANCIA SANITARIA

- La Food and Drug Administration (FDA) no ha autorizado su comercialización
- En Europa no ha sido autorizado por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), cuenta con aprobación Nacional en los siguientes países⁴⁷:

⁴⁵ Observatorio de Productos Farmacéuticos. DIGEMID. Establecimiento de salud del MINSa. Noviembre 2017. [Fecha de consulta: Diciembre 2017]

⁴⁶ Observatorio de Productos Farmacéuticos. DIGEMID. Establecimiento de salud del MINSa. Noviembre 2017. [Fecha de consulta: Diciembre 2017]

⁴⁷ European Medicine Agency. Active substance: flunarizine. List of nationally authorised medicinal products. 14 January 2016. EMA/50389/2016. Procedure Management and Committees Support



Estados Miembros de la Comunidad Europea donde se autorizó el producto	Presentación	Indicaciones autorizadas
España	5 mg tableta	• Tratamiento sintomático del vértigo vestibular, debido a alteraciones funcionales diagnosticadas del sistema vestibular.
Bélgica ⁴⁸	5 mg, 10 mg capsula dura	• Tratamiento sintomático del vértigo vestibular después de un trastorno funcional diagnosticado del sistema vestibular Autorizado no comercializado
Holanda ⁴⁹	10 mg tableta	• Tratamiento sintomático del vértigo vestibular debido a un trastorno funcional determinado del sistema vestibular

- En Portugal Flunarizina comprimidos de 10 mg y en Canadá capsulas 5 mg fue autorizada su comercialización para la siguiente indicación
 - Tratamiento sintomático del vértigo de origen vestibular, debido a una perturbación funcional del sistema vestibular.

LISTA MODELO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS)⁵⁰

Flunarizina no se encuentra incluido en la 20va Lista Modelo de Medicamentos Esenciales para niños (marzo 2017)

X. CONCLUSIONES

En los sumarios, guías de práctica clínica sanitaria, no se ha encontrado recomendaciones basadas en evidencia sobre el uso de Flunarizina en Síndrome de Meniere y Síndrome de infarto cerebeloso, asimismo, no se ha encontrado ensayos clínicos, revisiones sistemáticas que comparen Flunarizina con las alternativas consideradas en el PNUME.

Por lo tanto, el Equipo Técnico considera no incluir Flunarizina 10 mg tableta en el PNUME para el tratamiento del Síndrome de Meniere y del Síndrome de infarto cerebeloso por no contar con evidencia que sustente su uso para el tratamiento de las indicaciones solicitadas.

⁴⁸ Federal Agency for medicines and health products (FAMHP). Flunarizine Kela 5 mg/10 mg Resume Des Caracteristiques Du produit. Date De Premiere Autorisation/ De Renouvellement Del'Autorisation: 18/03/1997. Date De Derniere Mise A Jour Du Texte 10/2008

⁴⁹ College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG). flunarizine, tablett en 10 mg Samenvatting Van De Productkenmerken. Datum Van De Eerste Verlening Van De Vergunning/ Verlenging VAN DE VERGUNNING 18 april 1984. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.2, 4.4, 4.5 en 4.8: 28 april 2017.

⁵⁰ World Health Organization (WHO). WHO model list of essential medicines- 20 th edition. 2017