



INFORME TÉCNICO SEMTS-DAUM-DIGEMID/MINSA

Proceso:	Elaboración de la Lista Complementaria de medicamentos para Materno Neonatal al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)
Solicitante:	Equipo Técnico para el proceso de elaboración de la Lista Complementaria de medicamentos para Materno Neonatal al PNUME

I. Datos de la solicitud

Medicamento solicitado:	Espironolactona 25MG/ML Liquido oral Espironolactona 10MG/ML Liquido oral
Indicación específica:	Insuficiencia Cardíaca Diurético
Institución que lo solicita:	Essalud
Número de casos anuales:	120 casos nuevos/año aproximadamente

II. Datos del medicamento

Denominación Común Internacional:	Espironolactona
Formulación propuesta para inclusión	Espironolactona 25MG/ML Liquido oral Espironolactona 10MG/ML Liquido oral
Verificación de Registro Sanitario¹:	No existe Registro Sanitario vigente

La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó en base a la Pirámide de Haynes y se consultó las siguientes 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, Uppsala Monitoring, 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.

III. Tratamiento

SUMARIOS:

- UPTODATE:

¹ SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso Junio 2015.

Manejo de insuficiencia cardiaca en lactantes y niños²

La insuficiencia cardiaca se estima que afecta entre 12 000 y 35 000 niños menores de 19 años en los Estados Unidos cada año. Los componentes de la terapia para niños con insuficiencia cardiaca son:

- Identificación y corrección de los factores no cardiacos que constituyen la disfunción cardiaca. En la fase aguda estos pueden incluir acidosis y sepsis. Otros factores que pueden estar asociados con la insuficiencia cardiaca aguda o crónica incluyen: anemia, hipertensión, e insuficiencia renal.
- Intervenciones quirúrgicas o uso de catéter para corregir el defecto estructural subyacente.
- Terapia farmacológica para aliviar los síntomas, retrasar la progresión de la disfunción ventricular y mejorar la supervivencia del paciente.
- Intervenciones terapéuticas adicionales para los pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada refractaria al tratamiento farmacológico, incluyen ventilación con presión positiva, apoyo circulatorio mecánico y trasplante de corazón.
- Terapia no farmacológica en insuficiencia cardiaca crónica, que incluye nutrición óptima y rehabilitación con ejercicios.
- Intervención terapéutica para reducir el riesgo y/o tratar las complicaciones asociadas (tromboembolismo, arritmias y asincronía ventricular).

La terapia farmacológica se utiliza principalmente en pacientes con disfunción ventricular. El tratamiento farmacológico también se utiliza inicialmente para estabilizar los síntomas en pacientes con función ventricular preservada que están esperando la corrección del efecto subyacente que se traduce en el volumen o sobrecarga de presión. Con base a la evidencia en adultos, se utilizan medicamentos en insuficiencia cardiaca en niños, si no se identifican contraindicaciones para su uso.

Los antagonistas de la aldosterona disminuyen la absorción de sodio y la excreción de potasio en los conductos colectores de los riñones. Su efecto diurético ahorrador de potasio hace especialmente adecuado para su uso en combinación con diuréticos de asa y tiazidas. Tanto espironolactona y epleronona han demostrado reducir la mortalidad en adultos con insuficiencia cardiaca cuando es añadido a la terapia estándar. Este efecto es independiente de su efecto diurético y esta mediada por la inhibición de la fibrosis miocárdica, un componente importante de la remodelación de ventrículo izquierdo. Los efectos secundarios incluyen hiperpotasemia y ginecomastia.

Información del medicamento (Lexicomp)³⁴

Dosificación en pediatría:

La administración con alimentos, aumenta la absorción del fármaco; para reducir el retraso en el inicio del efecto, se puede usar una dosis de carga 2 o 3 veces la dosis diaria, en el primer día de terapia.

Diurético, hipertensión: niños de 1-17 años de edad 1 a 3,3 mg/kg/día o 60mg/m²/día en dosis divididas cada 6-12 horas; que no exceda de 100mg/día.

² R Singh. Management of heart failure in infants and children. UpToDate® . [Internet]. [Fecha de consulta: Septiembre 2015]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>

³ Lexicomp. Spironolactone: Drug information. UpToDate® . [Internet]. [Fecha de consulta: Septiembre 2015]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>

⁴ Lexicomp. Spironolactone: pediatric drug information. UpToDate® . [Internet]. [Fecha de consulta: Septiembre 2015]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>

En diagnóstico de aldosteronismo primario: 100-400 mg/m²/día en 1-2 dosis divididas.

Preparaciones Extemporáneas de espironolactona:

1mg/ml de suspensión oral puede ser preparada a partir de tabletas. Triturar 10 tabletas de espironolactona 25mg en un mortero y reducir a polvo fino, agregar una pequeña cantidad de agua purificada y dejarlo en remojo por 5 minutos; agregar 50ml de carboximetilcelulosa 1,5%, 100ml de jarabe NF y mezclar hasta obtener una pasta uniforme, mezclar al tiempo que se añade agua purificada en proporciones incrementales a casi 250ml; transferir a una botella calibrada, enjuague el mortero con agua purificada y añadir agua purificada la cantidad suficiente para hacer 250ml. Etiqueta de "agitar bien antes de usar". Este preparado es estable durante 3 meses a temperatura ambiental o refrigerada.

2.5mg/ml de suspensión oral puede ser preparada a partir de tabletas. Triturar 12 tabletas de espironolactona 25mg en un mortero y reducir a polvo fino. Añadir pequeñas porciones de agua destilada o glicerina y mezclar hasta obtener una pasta uniforme, mezclar al tiempo que se añade jarabe de cereza hasta casi 120ml, transferir a una botella calibrada, enjuagar el mortero con jarabe de cereza y añadir jarabe de cereza hasta la cantidad suficiente para 120ml. Etiqueta de "agitar bien antes de usar" y "refrigerar". Este método también se puede usar con 24 tabletas de espironolactona 25mg para obtener solución oral a una concentración de 5mg/ml. Ambas concentraciones son estables durante 28 días refrigerados.

25mg/ml de suspensión oral puede ser preparada a partir de tabletas y ya sea con una mezcla 1:1 de Ora-Sweet y Ora-Plus o una mezcla de 1:1 de Ora-Sweet SF y Ora-Plus. Triturar 120 tabletas de espironolactona 25mg en un mortero y reducir a polvo fino. Añadir pequeñas proporciones del vehículo elegido y mezclar hasta obtener una pasta uniforme, añadir a la mezcla el vehículo en proporciones incrementales hasta casi 120ml; transferir a una botella calibrada; enjuagar el mortero con el vehículo y añadir la cantidad suficiente del vehículo para hacer 120ml. Envasar el frasco color ámbar, etiquetar "agitar bien antes de usar" y "refrigerar". El preparado es estable durante 60 días refrigerado.

- DYNAMED⁵ (pacientes pediátricos)

Edema: vía oral 3.3mg/kg (hasta 100mg) a día como dosis única o en dosis divididas. Alternativamente, dosis inicial de 60mg/m² al día en dosis divididas.

Hipertensión: vía oral, inicialmente, 1mg/kg/día como dosis única o dividida en dos dosis. Aumentar la dosis según sea necesario hasta un máximo de 3,3mg/kg (hasta 100mg) al día como dosis única o divididas en 2 dosis.

Diagnostico aldosteronismo: vía oral 125-375 mg/m² en dosis divididas de más de 24 horas. Se debe considerar aldosteronismo primario cuando aumenta la concentración de potasio sérico durante el tratamiento, y disminuye cuando se suspende el fármaco.

- MICROMEDEX:⁶

Dosis normal:

⁵ Spironolactone. DynaMed powered by EBSCOhost® Fecha de actualización: Marzo-2015 [En línea]. [Fecha de consulta: Septiembre 2015]. URL disponible en: <http://dynamed.ebscohost.com>.

⁶ Micromedex Drug Summary Information. SPIRONOLACTONE. Micromedex®. [Internet]. [Fecha de consulta: septiembre 2015]. URL disponible en: <http://www.micromedexsolutions.com/>

Neonatos: vía oral, el régimen de dosificación recomendado de espironolactona es de 0,5 a 1 mg/kg cada 8 horas.

Niños: vía oral, la dosis habitual de espironolactona en niños es de 1-3 mg/kg/día (1,5 mg/libra) en dosis única o divididas en 2 a 4 dosis, hasta una dosis máxima de 200mg/24 horas. La dosis debe reducirse a 1-2 mg/kg como mantenimiento o cuando se utiliza en combinación con otros diuréticos.

Dosificación en insuficiencia renal:

Aumento del intervalo de dosificación cada 6 a 12 horas en pacientes con insuficiencia renal leve (FG superior a 50ml/min) y cada 12 a 24 horas en pacientes con insuficiencia renal moderada (FG 10 a 50ml/min). Se recomienda que en pacientes con insuficiencia renal grave (FG menor de 10 ml/min) evitar el uso del medicamento.

GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA (internacional):

- El King Edward Memorial Hospital⁷ de Australia, en sus protocolos de medicación de la unidad de cuidados clínicos de neonatología, sobre espironolactona indica, que es un valioso complemento en la terapia de la insuficiencia cardiaca congestiva asociada con hiperaldosteronismo incluyendo enfermedad pulmonar crónica y enfermedad cardiaca congénita, a una dosis de 0.75 a 1.5mg/kg/dosis cada 12 horas por vía oral.
- El comité de expertos de la OMS⁸ para la selección y uso de medicamentos esenciales, en su revisión sobre el rol de la espironolactona en la terapia de niños, concluyen que la espironolactona se utiliza actualmente en el tratamiento de varias enfermedades que incluyen pubertad precoz, hipertensión, aldosteronismo primario, síndrome de Bartter e insuficiencia cardiaca congestiva. Faltan estudios amplios que evalúen los efectos terapéuticos de la espironolactona en niños. Los evaluadores identificaron solo una revisión sistemática que evalúa los riesgos y beneficios de los diuréticos que actúan en el segmento distal del túbulo renal en recién nacidos prematuros con o en desarrollo de enfermedad pulmonar crónica. Esta revisión sistemática concluyó que los recién nacidos prematuros de más de 3 semanas de edad con enfermedad pulmonar crónica, la administración aguda o crónica de diuréticos distales mejora la mecánica pulmonar, sin embargo, la espironolactona no se administró solo, el tamaño de muestra era pequeño y los resultados globales no fueron concluyentes.

la mayoría de los estudios identificados son de diferentes diseños, como retrospectivos, observacionales, serie de casos y prospectivos, que hace difícil llegar a una conclusión definitiva sobre el lugar de la espironolactona en niños para el tratamiento de diferentes enfermedades como hipertensión, aldosteronismo primario, síndrome de Bartter, síndrome de Alport, insuficiencia cardiaca congestiva y cardiopatías congénitas, exceso de mineralocorticoides, hipertricosis, síndrome nefrítico, y fibrosis quística, en general faltan datos específicos de seguridad y eficacia del uso de espironolactona en pacientes pediátricos, y se están usando datos relacionados con pacientes adultos para poner en práctica guías para el uso de espironolactona en niños.

⁷ Government of Western Australia Department of health. King Edward Memorial Hospital. Neonatology Clinical Care Unit-Medication Protocols. Spironolactone 2013. [Internet]. [Fecha de consulta: Septiembre 2015]. URL disponible en: http://www.kemh.health.wa.gov.au/services/nccu/guidelines/drug_protocols/Spironolactone.pdf

⁸ WHO. 18th Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines. Review of the role of spironolactone in the therapy of children. 25 to march 2011. . [Internet]. [Fecha de consulta: Septiembre 2015]. URL disponible en: http://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/18/applications/paediatric/16_Spironolactone.pdf

IV. Resumen de la evidencia comparativa en eficacia/efectividad

META-ANÁLISIS Y/O REVISIONES SISTEMÁTICAS

- Brion L. Primhak R. Ambrosio I.⁹ realizaron una revisión sistemática con el objetivo de evaluar los riesgos y beneficios de los diuréticos distales en los prematuros recién nacidos con o en desarrollo de enfermedad pulmonar crónica (EPC). Los objetivos primarios fueron:
 1. Mejora a corto plazo: cambios de la presión media de la vía aérea, necesidad de ventilación artificial, necesidad de presión positiva continua en la vía aérea, el no tolerar la extubación y la administración de suplementos de oxígeno
 2. Mejora a largo plazo: mortalidad, duración de la necesidad de la administración de suplementos de oxígeno y asistencia respiratoria, displasia broncopulmonar, enfermedad broncopulmonar a las 36 semanas de edad postconcepcional, duración de la estancia hospitalaria y número de rehospitalizaciones durante el primer año de vida.

Los objetivos secundarios fueron evaluar las complicaciones potenciales del tratamiento con diuréticos y los cambios en la mecánica pulmonar después del tratamiento.

La revisión considero 17 estudios, diez fueron eliminados porque no implicaban una asignación aleatoria de un diurético distal, un estudio fue eliminado porque no analizaba ninguno de los resultados primarios definidos en la revisión. Por lo tanto se incluyeron 6 estudios. 5 estudios incluyeron el uso de tiazida con o sin espironolactona y un estudio implicó el uso de metolazona con o sin furosemida. 4 estudios utilizaron mediciones dinámicas de la mecánica pulmonar con o sin balón esofágico, se realizaron mediciones estáticas en un estudio, en un estudio no se evaluó la mecánica pulmonar.

Los resultados del estudio indican que en los recién nacidos prematuros >3 semanas de edad con enfermedad pulmonar crónica, un tratamiento de 4 semanas con tiazida y espironolactona mejoró la distensibilidad pulmonar y la reducción de la necesidad de furosemida. Tiazida y espironolactona disminuyó el riesgo de muerte con tendencia a disminuir el riesgo de permanecer entubado después de 8 semanas en bebés que no tenían acceso a corticoides, broncodilatadores o aminofilina. Sin embargo, existe poca o ninguna evidencia para apoyar cualquier beneficio de la administración de diuréticos en la necesidad de asistencia respiratoria, duración de la estancia en el hospital o el resultado a largo plazo en los pacientes que recibieron terapia. No hay evidencia para apoyar la hipótesis de que la adición de espironolactona a tiazida o que la adición de metolazona a la furosemida mejora los resultados en los recién nacidos con enfermedad pulmonar crónica.

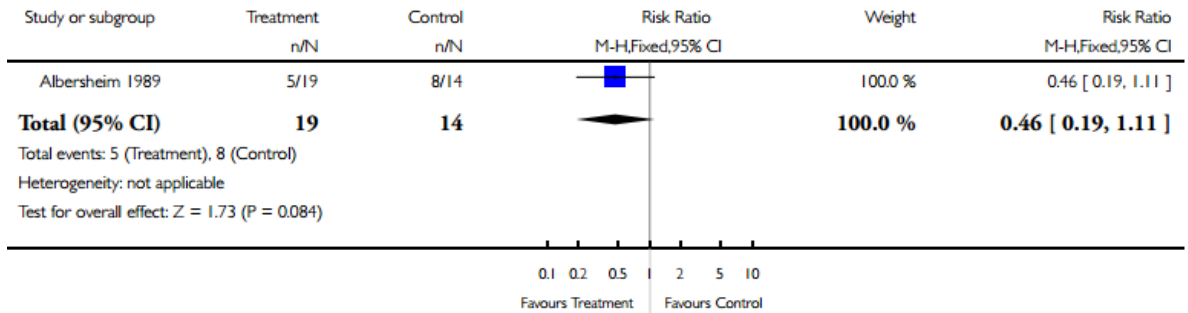
⁹ Brion LP, Primhak RA, Ambrosio-Perez I. Diuretics acting on the distal renal tubule for preterm infants with (or developing) chronic lung disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2002, Issue 1. Art. No.: CD001817

Analysis 1.1. Comparison 1 Thiazide with spironolactone versus control, Outcome 1 Lack of extubation after 8 weeks of treatment.

Review: Diuretics acting on the distal renal tubule for preterm infants with (or developing) chronic lung disease

Comparison: 1 Thiazide with spironolactone versus control

Outcome: 1 Lack of extubation after 8 weeks of treatment



Diuretics acting on the distal renal tubule for preterm infants with (or developing) chronic lung disease (Review)
Copyright © 2008 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

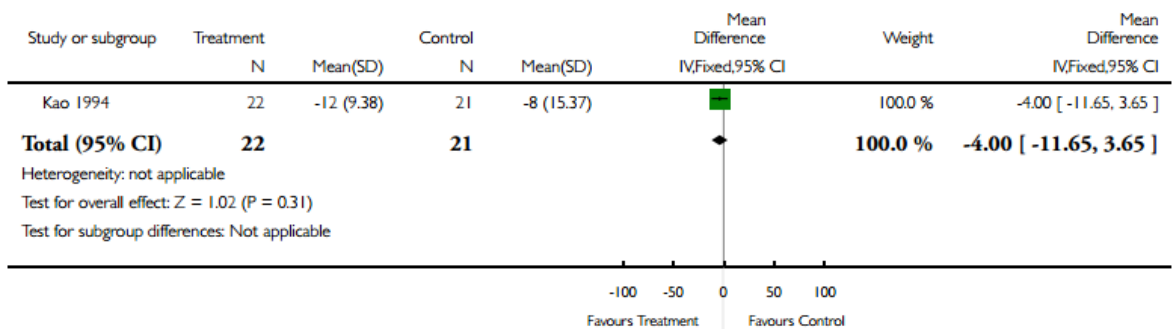
23

Analysis 1.2. Comparison 1 Thiazide with spironolactone versus control, Outcome 2 Change in % inspiratory O2 after 4 wk.

Review: Diuretics acting on the distal renal tubule for preterm infants with (or developing) chronic lung disease

Comparison: 1 Thiazide with spironolactone versus control

Outcome: 2 Change in % inspiratory O2 after 4 wk

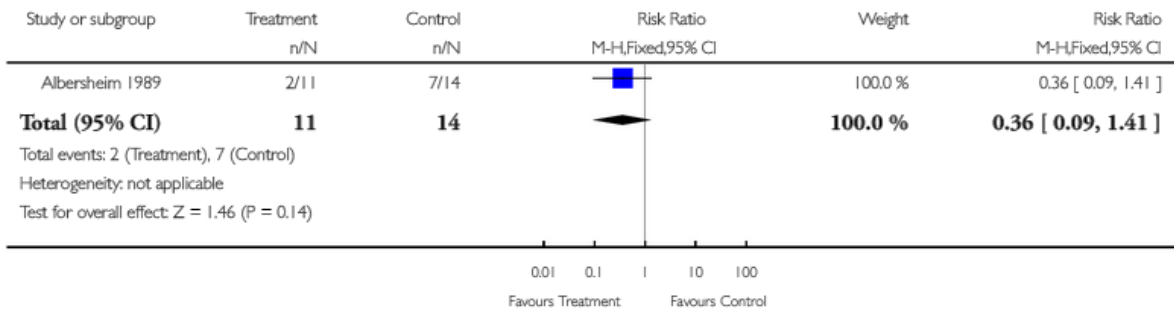


Analysis 1.7. Comparison 1 Thiazide with spironolactone versus control, Outcome 7 Death before discharge in males (intubated patients).

Review: Diuretics acting on the distal renal tubule for preterm infants with (or developing) chronic lung disease

Comparison: 1 Thiazide with spironolactone versus control

Outcome: 7 Death before discharge in males (intubated patients)



Los autores del estudio concluyen indicando que en los recién nacidos prematuros >3 semanas de edad con enfermedad pulmonar crónica, la administración aguda y crónica de diuréticos distales mejora la mecánica pulmonar. Se necesitan estudios para evaluar:

1. Si la administración de tiazida mejora la mortalidad, la duración de la dependencia de oxígeno, la dependencia del ventilador, la duración de la estancia hospitalaria y los resultados a largo plazo en pacientes expuestos a corticoides y broncodilatadores.
2. Si la adición de espironolactona a las tiazidas o metolazona a furosemida tiene algún efecto beneficioso.

V. Resumen de la evidencia comparativa en costo

No se encontraron costos de espironolactona 25MG/ML Líquido oral y espironolactona 10MG/ML Líquido oral.^{10,11,12}

VI. Resumen del estatus regulatorio¹³

Agencias reguladoras	Registro Sanitario	Agencias reguladoras	Registro Sanitario
ESPAÑA	-----	REINO UNIDO	-----
CANADA	-----	EMA	-----
ALEMANIA	-----	PORTUGAL	-----
PERU	-----	SUECIA	-----
EE.UU.	-----	SUIZA	-----
AUSTRALIA	-----	FRANCIA	-----
BÉLGICA	-----	JAPON	-----
KOREA	-----	NORUEGA	-----
DINAMARCA	-----	CHILE	-----
HOLANDA	-----	COLOMBIA	-----
ITALIA	-----	BANGLADESH	-----
INDONESIA	-----	CHINA	-----
CHILE	-----	CUBA	-----
MEXICO	-----	ARGENTINA	-----

Lista de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud (OMS)

- En la 19th Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS (abril 2015)¹⁴ no se encuentra espironolactona líquido oral.

¹⁰ Sistema Electrónico de Contrataciones del Estado (SEACE). [Internet]. [Fecha de consulta: septiembre 2015]. URL disponible en: <http://www.seace.gob.pe/>

¹¹ Observatorio de Productos Farmacéuticos DIGEMID [Internet]. [Fecha de consulta: Septiembre 2015]. URL disponible en: <http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/opms>

¹² MINSa-DIGEMID. Información de precios remitido al Seguro integral de Salud (SIS) en base a la información de las DISAS y DIREAS [Internet]. [Fecha de consulta: Septiembre 2015]. URL disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/>

¹³ Ministerio de Salud. Centro Nacional de Documentación e información de Medicamentos-CENADIM. Agencias reguladoras del mundo. [Internet]. [Fecha de consulta: OCTUBRE 2015]. URL disponible en: <http://bvcenadim.digemid.minsa.gob.pe/index.php/enlaces/agencias-reguladoras-en-el-mundo>

¹⁴ WHO-World Health Organization. WHO Model List of Essential Medicines 19th list. April 2015



- En la 5th Lista Modelo de Medicamentos Esenciales para Niños de la OMS (Abril 2015)¹⁵ se encuentra espironolactona líquido oral en las concentraciones de 5 mg/5 mL; 10 mg/5 mL; 25 mg/5 mL. .

VII. Conclusiones

En base a la revisión de la información científica respecto al medicamento espironolactona, el Equipo Técnico acuerda no incluirlo en la Lista Complementaria de medicamentos para Materno Neonatal al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) debido a que las presentaciones solicitadas no cuentan con Registro Sanitario en el mercado farmacéutico nacional ni en las agencias reguladoras de alta vigilancia sanitaria.

¹⁵ WHO-World Health Organization. WHO Model List of Essential Medicines for Children 5th list. April 2015