



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

ESPIRONOLACTONA

2. VIA DE ADMINISTRACION

ORAL

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Antagonistas de la aldosterona y otros agentes ahorradores de potasio. Antagonistas de la aldosterona.

Código ATC: C03DA01.

3.1. Farmacodinamia

La espironolactona es un diurético ahorrador de potasio con actividad antagonista competitiva de la aldosterona.

Bloquea a nivel renal el efecto fisiológico de la aldosterona al unirse a sus receptores en los túbulos distales contorneados, causando con ello un aumento en la excreción de sodio, cloruro y agua, a la vez que disminuye la de potasio, magnesio, amonio y fosfato. Su acción diurética ocurre sólo en presencia de aldosterona y es más pronunciada en pacientes con hiperaldosteronismo.

Ejerce una acción hipotensora discreta cuyo mecanismo se desconoce, pero que se cree podría ser debida a la inhibición del efecto de la aldosterona sobre el músculo liso arteriolar y/o a la alteración del gradiente de sodio a través de la membrana celular.

En pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva severa ha demostrado un efecto cardioprotector importante que parece resultar del bloqueo de la acción de la aldosterona sobre sus receptores miocárdicos.

La espironolactona exhibe también una actividad antiandrogénica en hombres y mujeres que se presume vinculada a una reducción de la biosíntesis de testosterona y/o a inhibición de la unión de dihidrotestosterona a sus sitios receptores. Se ha descrito también asociado a lo anterior un incremento de los niveles séricos de estradiol que podría contribuir a la acción antiandrogénica.

3.2. Farmacocinética

Luego de su administración por vía oral la espironolactona se absorbe en el tracto gastrointestinal en un 90%, genera concentraciones séricas pico en 2.6 horas y un efecto diurético máximo (con el uso continuo) a los 3 días que persiste hasta por 2-3 días después de suspendido el fármaco. La presencia de alimentos incrementa su biodisponibilidad.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Se une a proteínas plasmáticas en un 90% y se metaboliza extensamente en el hígado dando lugar a diversos productos de los cuales predominan 2 (canrenona y 7-alfa-tiometil-Espironolactona) a los que se atribuyen, junto a la espironolactona, los efectos terapéuticos del fármaco. Dichos metabolitos se unen a proteínas plasmáticas en un 90% y producen niveles séricos pico en 3.2-4.3 horas. Atraviesan la barrera placentaria y uno de ellos (la canrenona) se excreta en la leche materna. Se eliminan por vía renal, principalmente, y en menor proporción con las heces. Exhiben vidas medias de eliminación terminal de 13.8 horas la canrenona y de 16.5 horas la 7-alfa-tiometil-Espironolactona. El valor para la espironolactona intacta es de solo 1.4 horas

3.3. Información preclínica sobre seguridad

Los estudios de carcinogenicidad en ratas expuestas por 18 meses o más a dosis diarias de espironolactona hasta 250 veces superiores a las equivalentes usadas en humanos mostraron una incidencia elevada de adenomas benignos en tiroides y testículos, carcinoma hepatocelular, hepatocitomegalia, nódulos hepáticos hiperplásicos, pólipos uterinos y tumores mamarios malignos. Ensayos similares en ratas sometidas por 2 años a dosis de 20 mg/kg/día o mayores de canrenonato potásico (análogo estructural del metabolito canrenona de la espironolactona) revelaron leucemia mielocítica y tumores hepáticos, tiroideos, testiculares y mamarios. Las pruebas de mutagenicidad realizadas con espironolactona y canrenonato potásico sin activación metabólica resultaron negativas. Sin embargo, en presencia de activación metabólica, se obtuvieron resultados positivos, negativos y, en algunos casos, no concluyentes.

En estudios de reproducción la administración de espironolactona en dosis de 20 mg/kg/día a ratones durante la gestación no produjo efectos teratogénicos ni embriotoxicidad. Sin embargo, en conejos con la misma dosis se reportó aumento de la tasa de reabsorción embrionaria y reducción del número de fetos vivos; y en ratas con dosis de 200 mg/kg/día ocurrió feminización de los fetos machos.

Los estudios de fertilidad en ratas hembras con dosis de espironolactona de 100 mg/kg/día mostraron desarrollo folicular retardado y disminución de los niveles de estrógeno circulante. En ratones hembras con la misma dosis se observó inhibición de la ovulación y trastornos de implantación.

4. INDICACIONES

Hiperaldosteronismo primario y secundario.

Diurético: como coadyuvante en el edema refractario, en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva o enfermedad hepática.

Tratamiento del Hirsutismo





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

5. POSOLOGIA

Las dosis señaladas a continuación son de administración oral y aplican sólo a pacientes adultos. La dosis diaria se administra en una sola toma o fraccionada en 2 o 3 dosis iguales.

5.1. Dosis

Hiperaldosteronismo primario

Diagnóstico

Prueba corta: 400 mg/día por 4 días. El aumento del potasio sérico durante el uso del producto y su disminución tras suspender la administración permite el diagnóstico presuntivo de hiperaldosteronismo primario.

Prueba larga: 400 mg/día por 3-4 semanas. La corrección de la hipopotasemia y de la hipertensión arterial durante el uso del producto permite el diagnóstico presuntivo de hiperaldosteronismo primario.

Tratamiento

En pacientes con diagnóstico confirmado de hiperaldosteronismo primario: 100-400 mg/día durante el período pre-operatorio (adrenalectomía). En pacientes en quienes la cirugía no es factible: mantenimiento con la dosis efectiva más baja posible, según respuesta clínica y tolerancia del paciente.

Edema

25-200 mg/día. Repartido cada 8 a 12 horas.

Hirsutismo

100-200 mg/día, por un periodo no menor de 6 meses.

5.2. Dosis máxima

400 mg/día. El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Dosis en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

En pacientes con disfunción leve se recomienda una dosis de 25 mg 1 vez al día y en pacientes con insuficiencia moderada 25 mg cada 48 horas; en ambos casos con niveles séricos de potasio inferiores a 5 mEq/L. En presencia de insuficiencia severa o falla renal aguda el uso está contraindicado.

Insuficiencia hepática

No se ha descrito la necesidad de ajustes de dosis.

Edad avanzada (≥ 65 años)

No se requieren ajustes de dosis, salvo que exista insuficiencia renal leve o moderada y siempre que los niveles séricos de potasio sean inferiores a 5 mEq/L.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Población pediátrica

No hay datos para recomendar el empleo de espironolactona en la población pediátrica y por lo tanto, no se recomienda su uso en este grupo de edad.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Administrar por vía oral con agua, preferiblemente con comidas.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Raras: Leucopenia (incluyendo agranulocitosis), trombocitopenia.

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuencia no conocida: Erupción máculopapular o eritematosa, reacción anafiláctica, vasculitis.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Poco frecuentes: Hiperpotasemia, hiponatremia.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Cefalea, somnolencia.

Poco frecuentes: Confusión mental, parestesia.

Raras: Mareos, letargia.

Muy raras: Ataxia, disminución de la libido.

Trastornos vasculares

Muy raras: inflamación de las paredes de los vasos sanguíneos (vasculitis)

Frecuencia no conocida: hipotensión leve

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Náuseas, vómito, diarrea.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Frecuencia no conocida: Calambre abdominal, gastritis, úlcera gastrointestinal, sangrado gastrointestinal.

Trastornos hepatobiliares

Muy raras: Disfunción hepática. Hepatitis

Frecuencia no conocida: Toxicidad hepatocelular/colestática mixta.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: Eritema, exantema, urticaria, prurito.

Muy raras: Alopecia, hipertrichosis.

Frecuencia no conocida: Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos, penfigoide.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Poco frecuentes: Calambres en las piernas.

Trastornos renales y urinarios

Poco frecuentes: Aumento de la creatinina sérica, aumento del nitrógeno uréico sanguíneo.

Raras: Insuficiencia renal aguda.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Frecuentes: Irregularidades menstruales, amenorrea, ginecomastia, disfunción eréctil, sangrado post-menopáusico.

Muy raras: Mastalgia, neoplasia benigna de mama.

Frecuencia no conocida: Carcinoma de mama (relación de causalidad no establecida).

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: Malestar general, fatiga.

Frecuencia no conocida: Fiebre.

“Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”, a través de la página web: <http://www.inhrr.gob.ve/ram1.php>”.

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

El uso concomitante de espironolactona con otros agentes ahorradores de potasio, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores



Gobierno Bolivariano
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la Salud

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

de angiotensina II, antagonistas de aldosterona, bloqueantes beta-adrenérgicos, heparinas, co-trimoxazol, suplementos de potasio o productos y alimentos ricos en potasio (como los sustitutos de la sal, la espinaca, el aguacate, el plátano o los frutos secos) incrementa el riesgo de hiperpotasemia.

Los antiinflamatorios no esteroideos podrían reducir el efecto diurético, natriurético y antihipertensivo de la espironolactona. Con indometacina en particular, adicionalmente, podría elevarse el riesgo de hiperpotasemia.

La espironolactona puede prolongar la vida media de la digoxina y conducir con ello a un aumento de sus niveles séricos y consecuente toxicidad.

El uso de espironolactona en combinación con otros antihipertensivos puede dar lugar a un efecto aditivo y a la necesidad de ajustes de la dosificación.

Con el uso de opiáceos, barbitúricos o alcohol puede ocurrir potenciación de la hipotensión ortostática.

La espironolactona puede reducir la depuración renal del litio e incrementar sus niveles séricos y riesgos de toxicidad.

La espironolactona podría incrementar el efecto de los bloqueantes neuromusculares no despolarizantes (como Tubocurarina).

La espironolactona puede reducir la respuesta vascular a la Norepinefrina, lo cual debe tenerse presente en pacientes sometidos a anestesia regional o general que reciben el fármaco.

El uso combinado de espironolactona y corticosteroides puede aumentar, por efecto aditivo, la depleción de electrolitos (en especial, potasio).

Con el uso concurrente de colestiramina se ha reportado acidosis metabólica hiperpotasémica.

7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

La espironolactona puede alterar los resultados (falsas elevaciones) de las determinaciones de Digoxina plasmática por radioinmunoensayo.

La espironolactona puede interferir los resultados de la determinación plasmática y urinaria por fluorimetría de compuestos con características de fluorescencia similares.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Debido a la posibilidad de alteraciones electrolíticas (como: hiponatremia, hipomagnesemia, alcalosis hipoclorémica e hiperpotasemia) asociadas a la administración de espironolactona, durante el tratamiento se deben vigilar periódicamente los electrolitos séricos (en especial potasio) en todos los pacientes.

El tratamiento con espironolactona puede causar hiperpotasemia y dar lugar a la posibilidad de arritmias cardíacas potencialmente fatales. Dado que se ha demostrado que el riesgo en tal sentido resulta particularmente elevado en pacientes con insuficiencia renal y en ancianos, se recomienda en ellos usar con precaución extrema





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

y (adicional a la evaluación periódica del potasio sérico) vigilar con frecuencia los parámetros de función renal.

Aunque la espironolactona podría usarse en pacientes con disfunción renal leve a moderada (ajustando la dosis), se debe evitar su empleo en casos de insuficiencia aguda, deterioro funcional significativo o anuria.

Si con el uso del producto se presenta hiperpotasemia se debe suspender su administración y aplicar las medidas que correspondan para reducir los niveles séricos de potasio.

Se debe aconsejar a los pacientes evitar el uso de suplementos de potasio, sustitutos de la sal y medicamentos o alimentos que incrementan el potasio sérico (ver "INTERACCIONES") mientras dure el tratamiento. Así mismo, deben ser informados de los síntomas sugestivos de una hiperpotasemia (debilidad muscular, fatiga, parestesia, parálisis flácida de las extremidades y/o alteraciones del ritmo cardíaco) a objeto de notificar de inmediato al médico si éstos se presentan.

Se ha reportado casos aislados de acidosis metabólica hiperclorémica, generalmente asociada a hiperpotasemia, en pacientes con cirrosis hepática descompensada, inclusive con función renal normal

Dado que en pacientes con disfunción hepática las alteraciones del balance hidro-electrolítico asociadas a la terapia con diuréticos podrían precipitar un coma hepático, la espironolactona debe ser usada con precaución en tales casos.

Durante la administración de este producto deben realizarse regularmente determinaciones de electrolitos séricos, especialmente de potasio y control hematológico con énfasis en la fórmula leucocitaria.

El uso concomitante de espironolactona con antagonistas de la angiotensina II, bloqueadores de la aldosterona, heparina, heparina de bajo peso molecular o suplementos de potasio puede conducir una hiperpotasemia severa.

La eficacia y seguridad de la espironolactona en pacientes pediátricos no ha sido bien establecida

8.2. Embarazo

Dado que se ha evidenciado fetotoxicidad en los ensayos experimentales con espironolactona (incluyendo efectos antiandrogénicos) y que no se dispone de estudios clínicos adecuados que demuestren su seguridad en mujeres embarazadas. No administrar durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

8.3. Lactancia

Dado que existe evidencia de excreción en la leche materna de canrenona (uno de los metabolitos activos de la espironolactona) y que no se dispone de información relativa a la seguridad de la espironolactona durante la lactancia, se debe evitar su empleo en ese período. En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento

9. CONTRAINDICACIONES



Gobierno Bolivariano
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la Salud

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Hipersensibilidad a la espironolactona o a los excipientes de la formulación.
Hipertensión.
Insuficiencia renal aguda, deterioro significativo de la función renal o anuria.
Enfermedad de Addison.
Hipercalcemia.
Uso concomitante de eplerenona.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

La sobredosis aguda de espironolactona puede generar: mareo, somnolencia, confusión, náuseas, vómito, diarrea, deshidratación, trastornos electrolíticos (en especial hipertensión e hiponatremia), hipotensión y alteración del ritmo cardíaco.

10.2. Tratamiento

En caso de ingestión reciente (menos de 60 minutos) se deben practicar medidas orientadas a prevenir la absorción gastrointestinal (emesis o lavado gástrico, según la condición del paciente, más carbón activado), seguido por tratamiento sintomático y de soporte.

Si se presenta hipertensión grave se recomienda infusión IV de glucosa al 20-50% más insulina de acción rápida 0.25-0.50 unidades por gramo de glucosa. En situaciones extremas se puede considerar la diálisis o el uso de resinas de intercambio iónico (poliestireno sulfonato sódico o cálcico) para remover el exceso de potasio.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: Oral.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que sólo debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

De ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspenda la lactancia mientras dure el tratamiento.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita.

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA



Gobierno Bolivariano
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la Salud

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"





Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"
Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Noviembre 2022



Gobierno **Bolivariano**
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la **Salud**

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel "

