HEXAFLUORURO DE AZUFRE

Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital de Cabueñes
Fecha 10/06/2009

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Hexafluoruro de azufre
Indicación clínica solicitada: Diagnostico de lesiones hepáticas. Ecocardiografía
Autores / Revisores: Ana Lozano Blázquez, Beatriz Mejuto Pérez del Molino
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: Radiodiagnóstico, Cardiología[1]
Justificación de la solicitud: Complemento diagnostico de lesiones hepáticas benignas (hemangiomas, adenoma) y malignas (hepatoma, metástasis). Evitaría excesiva irradiación (TAC) en gran número de pacientes.
Cardiología: Opacificación de cavidades cardíacas: delimitación de borde endocárdico ventricular en la evaluación de la función ventricular global y segmentaria en pacientes con imagen basal subóptima (estudios en reposo y ecocardiografía de estrés), delimitación de estructuras intracavitarias (trombos, tumores). Potenciación Doppler en casos con señal subóptima. Opacificación de estructuras vasculares: delimitación del colgajo intimal en disección aórtica, detección y estudio Doppler de arterias coronarias.
Fecha recepción de la solicitud: 5/03/2009
Petición a título: Consenso

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

Nombre genérico: Hexafluoruro de azufre
Nombre comercial: Sonovue®
Laboratorio: Rovi
Grupo terapéutico. Denominación: Medios de contraste para ultrasonidos
Código ATC: V08DA
Vía de administración: Vía intravenosa
Tipo de dispensación: Hospitalaria
Vía de registro: Centralizado EMEA

Presentaciones y precio			
Forma farmacéutica y dosis	Envase de x unidades	Código	Coste por unidad PVL con IVA
8 mcL/mL vial	1	821298	63,46 €

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA[1].

4.1 Mecanismo de acción.

El principio de funcionamiento de los contrastes para ecografía es la producción de burbujas de gas al agitarlos, que, cuando son inyectados en una vena periférica, dan lugar a ecos acústicos alterados desde la sangre ó tejido. El hexafluoruro de azufre es un contraste ecográfico de

[1] Cardilogía lo viene usando desde que se comenzaron a realizar estudios ecocardiográficos en este Hospital, en abril de 2007. No se llegó a evaluar en su día ya que en esos momentos no había Comisión de Farmacia y Terapéutica funcionante, por lo que se procede ahora a hacer su evaluación.

segunda generación que se presenta como dispersiones de microburbujas estabilizadas en una capa de fosfolípidos.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación
AEMyPS y EMEA: (marzo 2001)
Debe utilizarse unicamente en pacientes en los que el estudio sin aumento del contraste no sea concluyente:
Ecocardiografía
Contraste ecocardiográfico transpulmonar para uso en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida o sospechada para proporcionar la opacidad de las cámaras cardiacas y resaltar la delimitación del borde endocardiaco ventricular izquierdo.
Doppler de macrovasculatura
Aumenta la exactitud en la detección o exclusión de anormalidades en las arterias cerebrales y carótida extracraneal o arterias periféricas mejorando la proporción señal-ruido del Doppler. Aumenta la calidad de la imagen del Doppler y la duración de esta señal mejorada y clínicamente útil en el examen de la vena porta.
Doppler de microvasculatura
Mejora la visión de la vascularización de las lesiones del hígado y mama durante la sonografía Doppler, proporcionando una caracterización más específica de la lesión.

FDA: No comercializado en USA.

4.3 Posología, forma de preparación y administración.
Imágenes en modo-B de las cámaras cardiacas, en reposo o con estrés: 2 mL.
Imágenes vasculares Doppler: 2,4 mL.
La dispersión de microburbujas se prepara antes de su utilización inyectando a través del septo 5 mL de solución de cloruro sódico 0,9% peso/volumen (p/v), al contenido del vial. El vial es después agitado fuertemente durante unos segundos hasta que el liofilizado esté completamente disuelto. El volumen deseado de esta dispersión puede entonces retirarse a una jeringuilla en cualquier momento hasta seis horas después de la reconstitución. Justo antes de aspirarlo a la jeringuilla se agitará el vial para resuspender las microburbujas. Deberá administrarse inmediatamente después de aspirarlo a la jeringuilla para inyectarlo en una vena periférica. Cada inyección deberá ser seguida de un chorro de 5 mL de solución de cloruro sódico 0,9% peso/volumen (p/v), de solución para inyección.

4.4 Farmacocinética.
La cantidad total de hexafluoruro de azufre administrada en una dosis clínica es extremadamente pequeña (dosis de 2 mL = 16 mcL de gas). El hexafluoruro de azufre se disuelve en la sangre siendo espirado posteriormente.
Tras la administración de una inyección iv única de 0.03-0.3 mL/kg (1 y 10 veces la dosis clínica máxima) a voluntarios sanos, el hexafluoruro de azufre se aclaró rápidamente. La semivida terminal media fue de 12 minutos (rango de 2-33 minutos). Más del 80% del hexafluoruro de azufre administrado se recuperó del aire espirado 2 minutos después de la inyección y el 100% después de 15 minutos.

4.5 Características comparadas con otros medicamentos con la misma indicación disponibles en el Hospital.
Actualmente no existe ningún contraste de realce para ecografía. En el diagnóstico de masas hepáticas, si no se consigue la correcta visualización por ecografía, se recurre a la realización TAC ó RMN. Existe comercializado tan solo otro contraste, que se puede considerar de primera generación de micropartículas de galactosa (Levovist®) con indicación aprobada en ecografía y en Eco-doppler vascular. Del otro contraste de segunda generación, perflutren (Optison®) fue suspendida su autorización en toda la Unión Europea debida a problemas de importación y fabricación (se fabricaba en USA y se importaba a Europa). Por último la EMEA aprobó en 2007 la comercialización de un contraste de tercera generación (microburbujas lipídicas que contienen perflutren, Luminity®) que aun no se comercializa en España.

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Se dispone del informe EPAR de la EMEA[2]. Se ha hecho un búsqueda en Medline encontrándose para la indicación solicitada de lesiones hepáticas 2 ensayos clínicos randomizados, uno de los cuales está publicado en alemán. Si se hace la búsqueda buscando cualquier tipo de estudio se encuentran 7 estudios, uno de ellos es el ensayo pivotal que presentó el laboratorio para su aprobación por la EMEA.
En ecocardiografía se dispone de un ensayo clínico que evalúa los resultados de dos ensayos pivotales en conjunto.
No se dispone de ensayos clínicos comparativos con otros contrastes aprobados para estas indicaciones.

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

Lesiones hepáticas:

Leen et al[3]a:

-Nº de pacientes: 70
-Diseño: Estudio dosis-respuesta cruzado en 4 períodos y ciego por dos evaluadores externos
-Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: Todos los pacientes reciben 0.3, 0.6, 1.2 y 2.4 mL con un intervalo de 10 minutos entre cada una de ellas y se compara con la imágenes obtenidas haciendo la ecografía sin contrate.
-Criterios de inclusión: pacientes con al menos una lesion hepática focal.
-Criterios de exclusión: pacientes críticos, inestables, , embarazas y madres lactantes.
-Pérdidas: 1

Resultados

Variable evaluada en el estudio	***Evaluador A N (69)***	***Evaluador B N (69)*****
Resultado principal *-Calidad global de las imágenes Doppler de la vascularidad de las lesiones y de los vasos del parénquima (% pacientes que muestran mejora en la calidad de imágenes)*	*71% (2,4 mL)*	*65% (2,4 mL)*
Resultados secundarios de interés *-Duración del realce de la señal* *-Eficacia diagnóstica (ver tabla aparte):*	*3,2 min*	*3,8 min*

	Sin contrate	**Hexafluoruo de azufre (2,4 mL)**
Evaluación in situ no ciega		
Con histopatología (n=24)	54%	67%
.....Diagnóstico final (n=69)	55%	68% (p<0,05)
Evaluación externa ciega		
Con histopatología (n=23)		
Evaluador A	70%	65%
Evaluador B	30%	65% (p<0,05)
.....Diagnóstico final (n=64)		
Evaluador A	61%	56%
Evaluador B	36%	62% (p<0,05)

Perchl et al[4]: Ensayo prospectivo, randomizado, ciego; 62 pacientes con lesiones hepáticas sólidas focales que no podían ser diferenciadas con la ecografía convencional. Las lesiones eran confirmadas después por métodos de referencia, como TAC, RMN, biopsia y seguimiento clínico. 59 de los 62 pacientes con una o más lesiones fueron diagnosticados correctamente con el ultrasonido con realce por contraste.
Chami et al[5]: Ensayo prospectivo con 116 pacientes para comparar la sonografía convencional con la de contraste. Para confirmar los resultados se utiliza la histopatología. De las 306 lesiones detectadas 147 se detectaron en la sonografia sin contraste y 177 con contraste. La sensibilidad fue de 58,8% vs 68,7% y la especificidad 50,7 vs 67%.
Dai et al[6]: 456 pacientes con 554 lesiones focales hepáticas son examinados con ultrasonido con contrate para diferenciar lesiones malignas de benignas y comparado con la técnica sin contraste por dos examinadores externos. Las lesiones eran confirmadas después por métodos

de referencia. La exactitud de la técnica sin contraste fue de 41,9 y 35,2% vs 87,2 y 87,9% con contraste (p<0,05).
Konopke et al[7]. 108 pacientes con sospecha de metástasis hepáticas fueron examinados con técnicas de ultrasonido sin y con contraste Las lesiones eran confirmadas después por histología. La sensibilidad mejoró de un 56,3% a un 83,8% (p=0,004).
Quaia et al[8]. Ensayo multicéntrico de 57 pacientes con 60 lesiones hepáticas focales fueron examinados con técnicas de ultrasonido sin y con contraste Las lesiones eran confirmadas después con TAC o RMN. Diferencias en sensibilidad: 33% vs 82%, especificidad 57% vs 76% y precisión 41% vs 78% fueron significativas (p<0,05).

Ecocardiografía:

Nanda[9]			
-Nº de pacientes:264 -Diseño: Fase II, multicéntrico, aleatorizado, simple ciego (4 evaluadores externos). -Tratamiento grupo activo 4 bolos de 0,5, 1, 2 y 4 mL de hexafluoruro de azufre y tratamiento grupo control: 2 inyecciones de 0,08 y 0,22 mL/kg de albúmina humana sonicada. -Criterios de inclusión: Pacientes adultos con alta sospecha de enfermedad cardíaca y delimitación del borde endocárdico ventricular izquierdo subóptima en un ecocardiograma sin contraste. -Criterios de exclusión: Insuficiencia cardiaca congestiva severa, angina inestable, infarto de miocardio reciente, arritmia severa, hipertensión pulmonar severa o embarazo o lactancia. -Tipo de análisis:ITT			
Resultados			
Variable evaluada en el estudio	***Trat estudiado N (138)*****	***Trat control N (126)*****	
Resultado principal			
-delimitación del borde endocárdico	*3,8-18,2*	*0,1-4,3*	*P<0,001*
-opacificación ventricular izquierda	*73-93%*	*14-38%*	*P<0,001*
-duración del realce	*0,8-4,1 minutos*	*>15 segundos*	

5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados[10]

Leen et al.
-Estudio observacional, cuya variable principal ha sido la calidad de imagen, mientras que la fiabilidad diagnóstica es sólo una variable secundaria.
-El enmascaramiento en la valoración de los resultados para la variable principal ha sido adecuado (ciego para los evaluadores externos), pero la valoración in situ de la fiabilidad diagnóstica comparando con los resultados de una prueba estándar (histopatología) no fue enmascarada.
-en comparación con la ecografía-doppler precontraste, se mejora la calidad de imagen; la especificidad y sensibilidad del diagnóstico aumentaron, pero sólo la especificidad lo hizo de manera estadísticamente significativa.

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

Lesiones hepáticas:
-Guías de Práctica clínica:
EFSUMB[11]: guía que da recomendaciones para el uso de contrastes en técnicas de ultrasonido. La ventaja de estas técnicas es que permite la realización en tiempo real con una resolución temporal mayor que otras técnicas sin la necesidad de predefinir tiempo de escaneo o realizar pruebas con bolos. Para el diagnóstico de lesiones hepáticas focales pueden considerarse equivalentes en precisión al TAC, y el algunos casos lo mejoraría.
-Opiniones de expertos[12]: Actualmente, la ultarsonografía con contraste es la técnica de elección en la diferenciación de lesiones hepáticas focales, aunque debe tenerse en cuenta que los resultados dependen en gran parte de la persona que realice el examen, de su experiencia, del equipo de ultrasonido utilizado y de lo adecuado que sea este método para cada paciente en particular.
Ecocardiografía:
American Society of Echocardiography[13]: Documento de Consenso donde sugiere los criterios de uso de los contrastes:

- En pacientes a los que se realice ecocardiografía en reposo y esfuerzo y con calidad de imagen baja.
- En ecocardiografía de esfuerzo para diagnóstico de la función sistólica del ventrículo izquierdo
- Para confirmar o excluir anormalidades de la estructura del ventrículo izquierdo cuando las imágenes sin contraste son subóptimas.
- Para la ayuda a la detección y correcta clasificación de masas intracardíacas.
- Para aumentar señales Doppler cuando su visualización no es correcta y es necesario para la evaluación de la función diastólica y/o valvular.

European Association of Echocardiography[14]: el uso de contrastes aumenta significactivamente la calidad de la imagen en ecocardiografía de reposo y estrés y al mismo tiempo proporcionan información adicional de la perfusión miocárdica. Reducen la necesidad de pruebas más peligrosas y costosas.

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

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

Los efectos no deseados que se han comunicado por el uso de hexafluoruro de azufre han sido generalmente leves y transitorios, resolviéndose de forma espontánea sin efectos residuales.
En ensayos clínicos, las reacciones adversas comunicadas con más frecuencia han sido cefaleas (2,3%), reacciones en el punto de inyección tales como magulladuras, quemazón y parestesia (1,7%) y dolor en la zona de inyección (1,4%).
Se han observado cambios en los componentes del electrocardiograma, presión sanguínea y en algunos de los parámetros de laboratorio, pero estos no se consideraron clínicamente significativos.
Se ha comunicado un caso de paresia sensitivo-motora.
Post comercialización:
Se han notificado raramente casos graves de reacciones de hipersensibilidad, los cuales incluyen: eritema cutáneo, bradicardia, hipotensión o shock anafiláctico tras la inyección de hexafluoruro de azufre. En algunos de estos casos, en pacientes con enfermedad arterial coronaria subyacente, la bradicardia y la hipotensión se acompañaron de isquemia miocárdica y/o infartos de miocardio.
En casos muy raros se han notificado desenlaces fatales, existiendo una asociación temporal con la utilización de hexafluoruro de azufre. Todos estos pacientes presentaban un riesgo subyacente elevado de complicaciones cardiacas mayores, lo que pudo contribuir al desenlace fatal.

6.2. Seguridad. Ensayos Clínicos comparativos.

Piscaglia[15]: Estudio retrospectivo para evaluar la incidencia de efectos adversos de este contraste. Se estudian pacientes de 28 centros italianos con 23188 pruebas abdominales. No se presentó ningún evento fatal. Se vieron 29 reacciones adversas, 2 calificadas como serias y 27 como no serias. 4 requirieron tratamiento.

6.3. Fuentes secundarias sobre seguridad.

En Mayo 2004 la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios emitió una alerta de seguridad[16] en relación a casos graves de reacciones anafilactoides y cardiovasculares, estas últimas fundamentalmente en pacientes sometidos a ecocardiografía. Debido a ello, se adoptaron las siguientes medidas, mientras se realizaba una valoración más detallada del balance beneficio/riesgo de este medio de contraste:

- No uso en ecocardiografía.

- Contraindicado en pacientes con enfermedad coronaria preexistente, insuficiencia cardiaca aguda o insuficiencia cardíaca de clase III y IV o en aquellos pacientes con alteraciones graves del ritmo cardíaco.
- Aquellos pacientes a los que se les administre, deben de permanecer bajo vigilancia médica durante al menos 30 minutos después de la administración del preparado.

Las reacciones graves detectadas que motivaron estas medidas incluyen, entre otros síntomas, hipotensión severa, bradicardia, fallo cardiaco e infarto agudo de miocardio; tres de ellas tuvieron un desenlace mortal y ocurrieron en pacientes con enfermedad coronaria grave preexistente. En el resto, los pacientes se recuperaron tras recibir tratamiento con corticoides y antihistamínicos, siendo necesario administrar en algunos casos agentes simpaticomiméticos, expansores del plasma y aporte de oxígeno. Las reacciones se presentaron inmediatamente después de la administración de hexafluoruro de azufre y probablemente representan una reacción de tipo idiosincrásico y por tanto su aparición es difícil de predecir. En octubre de 2008 la FDA[17] retira la contraindicación que también había incluido en octubre de 2007 para sus contrastes basados en perflutren en pacientes con inestablilidad cardiopulmonar, incluyendo los que tienen angina, infarto agudo de miocardio, fallo respiratorio, e insuficiencia cardíaca congestiva que haya empeorado recientemente.

En octubre de 2004 se emite nueva información por parte de la EMEA. Tras dicha evaluación se han actualizado de nuevo las condiciones de uso, contempladas en la ficha técnica de la especialidad.

Estos cambios afectan a las indicaciones, contraindicaciones y precauciones en uso:

- Se ha reintroducido la indicación en ecocardiografía.
- Se han especificado más la situaciones en la que su uso se encuentra contraindicado.
- Se han ampliado las precauciones y advertencia que se deben de considerar durante el uso del producto.

6.4. Precauciones de empleo en casos especiales

Precauciones:

-Se debe monitorizar el ECG en pacientes de alto riesgo dado que está clínicamente indicado.

-Se debe enfatizar que la ecocardiografía de estrés, la cual puede imitar un episodio isquémico, podría potencialmente aumentar el riesgo en las exploraciones con hexafluoruro de azufre. Por lo tanto, si se tiene que utilizar conjuntamente con la ecocardiografía de estrés, los pacientes deben tener una situación estable verificada por la ausencia de dolor torácico o modificaciones en el ECG durante los dos días precedentes. Además, se debe realizar una monitorización del ECG y de la presión arterial durante la ecocardiografía realizada con hexafluoruro de azufre con estrés farmacológico (e.j. con dobutamina).

-Se debe tener cuidado en pacientes con enfermedad cardiaca isquémica dado que, en estos pacientes, las reacciones anafilactoides o de vasodilatación pueden llegar a amenazar la vida del paciente.

-Se debe tener disponibilidad inmediata de un equipo de emergencia y personal entrenado para su uso.

-Se aconseja precaución cuando se administra a pacientes con enfermedad pulmonar clínicamente significativa, incluyendo enfermedad pulmonar obstructiva crónica severa.

-Se recomienda mantener a los pacientes bajo estrecha supervisión médica durante la administración y al menos en los 30 minutos siguientes.

-Se aconseja precaución cuando se administre este producto en pacientes con: endocarditis aguda, prótesis valvulares, inflamación sistémica aguda y/o sepsis, estados hiperactivos de coagulación y/o tromboembolismo reciente y enfermedad renal o hepática terminal, ya que el número de pacientes con estas condiciones expuestos durante los ensayos clínicos fue limitado, por lo tanto la experiencia existente de su en este tipo de pacientes es limitada. No es adecuado para pacientes con ventilación asistida, y aquellos con enfermedad neurológica inestable.

***Pacientes geriátricos*:** las recomendaciones de dosificación también son aplicables a pacientes geriátricos.

***Pacientes pediátricos*:** la seguridad y efectividad en pacientes menores de 18 años de edad no han sido establecidas y el producto no deberá utilizarse en estos pacientes.

***Embarazo y lactancia*:** no se dispone de datos clínicos de embarazos expuestos. Se deberá tener precaución cuando se prescriba el producto a mujeres embarazadas. No se conoce si el hexafluoruro de azufre se excreta en la lecha materna. Por tanto, se deberá tener precaución cuando se administre a mujeres en periodo de lactancia.
***Contraindicaciones*:** No debe ser administrado a pacientes con hipersensibilidad conocida al hexafluoruro de azufre o a alguno de sus componentes.
Está contraindicado en pacientes con síndrome coronario agudo reciente o enfermedad cardiaca isquémica clínicamente inestable, incluyendo: infarto de miocardio en evolución o en curso, angina típica de reposo en los últimos 7 días, empeoramiento significativo de los síntomas cardiacos en los últimos 7 días, intervención arterial coronaria reciente u otros factores sugestivos de inestabilidad clínica (por ejemplo, deterioro reciente del ECG, hallazgos de laboratorio o clínicos), insuficiencia cardiaca aguda, insuficiencia cardiaca clase III/IV, o trastornos severos del ritmo cardiaco.
Está contraindicado en pacientes con derivaciones de derecha a izquierda, hipertensión pulmonar severa (presión arterial pulmonar >90 mmHg), hipertensión sistémica no controlada y en pacientes con síndrome de distrés respiratorio del adulto.
Interacciones: No se han realizado estudios específicos de interacción. No existe relación aparente con respecto a la ocurrencia de acontecimientos adversos en los estudios clínicos de pacientes que recibieron distintas categorías de las medicaciones concomitantes más comunes.

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		
	Eco Doppler+ Hexafluoruro	**TAC + contraste**	**RMN + contraste**
Precio unitario (PVL+IVA) contraste	63,46 €	77,8€	22,5 €**
Precio prueba**	113,16 €	176,86 €	430,9 €
Coste global	176,62 €	254,66 €	453,4 €
Coste incremental	-78,04 (TAC) -198,74 (RMN)		
**Se consideran los precios públicos por la prestación de servicios de naturaleza sanitaria en centros dependientes del SESPA[18], para RMN el precio del contrate por la dificultad del calculo por dosis se calcula también con este método.			

7.2.b-Coste eficacia incremental estudios publicados

Romanini et al[19]: Análisis económico del uso de ecografía con contraste en el diagnóstico de lesiones hepáticas. Por un lado los pacientes son examinados sin contraste y posteriormente con TAC o RMN (si TAC contraindicado) y en el otro brazo con Ecografía con contraste y luego con TAC o RMN si el diagnostico no estaba claro con TAC. Se calculan los costes directos e indirectos para ambos brazos. Se obtiene un ahorro de 162€ por paciente cuando se utiliza ecografía de contraste para el diagnóstico.

8.- AREA DE CONCLUSIONES.

8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.

-La calidad de las imágenes obtenidas con técnicas de ultrasonidos es inferior a la RMN y TAC, aunque tiene las ventajas de que es inocua para el paciente y los equipos son más baratos que los de RMN y TAC.
-Los contrastes potenciadores de ultrasonidos incrementan la utilidad de las técnicas ecográficas.
- En diagnostico de lesiones hepáticas es el único contraste actualmente comercializado en España. Los estudios muestran una mejora en la calidad de las imágenes de estas lesiones.
- En Ecocardiografía no existen estudios comparativos con las micropartículas de galactosa (Levovist®). Comparado con albúmina sonicada (Albunex®) la visualización del margen del endocardio del ventrículo izquierdo y su opacificación ha sido superior con hexafluoruro de azufre, como también lo ha sido la duración media de la exploración efectiva con contraste.
-Teniendo en cuenta los costes globales de las técnicas usadas en diagnostico de estas lesiones hexafluoruro de azufre resulta más costo-efectivo.

-La propuesta de los autores del informe es que sea incluido en la Guía Farmacoterapéutica en las indicaciones solicitadas cuando el estudio sin contraste no sea concluyente

9.- BIBLIOGRAFÍA.

[1] Ficha ténica especialidad Sonovue® disponible en: http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/sonovue/H-303-PI-es.pdf
[2] Informe EPAR de la EMEA: Sonovue® disponible en: http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/sonovue/005301en6.pdf
[3] Leen E; Angerson WJ; Yarmenitis S; Bongartz G; BlomLey M; Del Maschio A et al. Multi-centre clinical study evaluating the efficacy of SonoVue (BR1), a new ultrasound contrast agent in Doppler investigation of focal hepatic lesions. Eur J Radiol. 2002; 41:200-206.
[4] Peschl R, Werle A, Mathis G: Differential Diagnosis of Focal Liver Lesions in Signal-Enhanced Ultrasound Using BR 1, a Second-Generation Ultrasound Signal Enhancer. Dig Dis 2004;22:73-80.
[5] Chami L , Lassau N, Malka D, Ducreux M, Bidault S, Roche A et al Benefits of contrast-enhanced sonography for the detection of liver lesions: comparison with histologic findings.AJR Am J Roentgenol. 2008;190:683-90.
[6] Dai Y, Chen MH, Yin SS, Yan K, Fan ZH, Wu W et al. Focal liver lesions: can SonoVue-enhanced ultrasound be used to differentiate malignant from benign lesions? *Invest Radiol* 2007; 42: 596-603.
[7] Konopke R; Kersting S; Bergert H; Bloomenthal A; Gastmeier J; Saeger HD; Bunk A. Contrast-enhanced ultrasonography to detect liver metastases : a prospective trial to compare transcutaneous unenhanced and contrast-enhanced ultrasonography in patients undergoing laparotomy. Int J Colorectal Dis. 2007 ;22(2):201-7.
[8] Quaia E, Stacul F, Gaiani S, Ricci P, Passariello R, Curzio D et al. Comparison of diagnostic performance of unenhanced vs SonoVue-enhanced ultrasonography in focal liver lesions characterization. The experience of three Italian centers. Radiol Med 2004; 108:71–81.
[9] Nanda NC, Wistran DC, Karlsberg RP, Hack TC, Smith WB, Foley DA, et al. Multicenter evaluation of SonoVue for improved endocardial border delineation. Echocardiography 2002;19(1):27-36.
[10] Sono Vue®. Hosptal Vall d´Hebrón. Servicio de farmacología Clínica. Abril 2002.
[11] Claudon M, Cosgrove D, Albrecht T, Bolondi L, Bosio M, Calliada F. Guidelines and good clinical practice recommendations for Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS) – Update 2008. Ultraschall in Med 2008;29:28-44.
[12] Rettenbacher T**.** Focal liver lesions: role of con- trast-enhanced ultrasound. Eur J Radiol 2007; 64: 173–182.
[13] Mulvagh SL, Rakowski H, Vannan MA, et al. American Society of Echocardiography consensus statement on the clinical applications of ultrasonic contrast agents in echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2008; 21:1179-1201. disponible en: http://www.asecho.org/files/public/ContrastConsensusStatement.pdf
[14] Senior R, Becher H, Monaghan M, Agati L, Zamorano J, Vanoverschelde JL, Nihoyannopoulos P. Contrast echocardiography: evidence-based recommendations by European Association of Echocardiography. Eur J Echocardiogr 2009 10: 194-212.
[15] Piscaglia F, Bolondi L. The safety of Sonovue(R) in abdominal applications: Retrospective analysis of 23188 investigations. Ultrasound Med Biol 2006; 32 (9): 1369-75.
[16] Hexafluoruro sulfúrico (Sono Vue®): Restricción de las indicaciones terapéuticas por reacciones adversas graves de tipo alérgico y cardiaco. Nota informativa 2004/05 de la AEMPS. Disponible en: http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/home.htm
[17]FDA Patient Safety News, Update on Cardiopulmonary Reactions with Ultrasound Micro-bubble Contrast Agents October 2008. disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/psn/printer.cfm?id=872
[18] Proyecto de Decreto, por el que se establecen los precios públicos por la prestación de los servicios y actividades de naturaleza sanitaria de los centros dependientes del Servicio de Salud del Principado de Asturias. (Datos obtenidos e Dirección de Gestión).

[19] Romanini L , Passamonti M, Aiani L, Cabassa P, Cabasa P, Railei G, Montermini I et al Economic assessment of contrast-enhanced ultrasonography for evaluation of focal liver lesions: a multicentre Italian experience. Eur Radiol. 2007;17 Suppl 6:F99-106.

ANEXO

EVALUACIÓN: Conclusiones finales

Fecha de evaluación por la CFyT: 17/06/2009 Fecha de notificación: 06/06/2009

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

En caso de condiciones de uso o restricciones, indicar:

Diagnóstico de lesiones hepáticas benignas y malignas cuando el estudio sin contraste no sea concluyente (Radiodiagnóstico)
Opacificación de cavidades cardíacas, de estructuras vasculares y potenciación Doppler en casos de señal subóptima (Cardiología)

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

Los autores/revisores de este informe, Ana Lozano Blázquez y Beatriz Mejuto Pérez del Molino declaran:

-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