Vall d'Hebron Hospital

Servei de Farmàcia
Centre d'Informació de Medicaments

Solució d'hidroxietilmidó 200/0.5 al 6% en clorur sòdic al 7.2%

Control de la pressió intracranial i tractament del xoc hipovolèmic hemorràgic

Informe d'avaluació per a la Comissió Farmacoterapèutica de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron

Data 13/01/11 Codi 02/11

1. SOL·LICITUD I DADES DEL PROCÉS D'AVALUACIÓ

Facultatiu que efectua la sol·licitud: XX, XX
Servei: Anestesiologia – Reanimació (Àrea de Traumatologia)
Justificació de la sol·licitud: Reduir el temps de preparació en situacions crítiques, els possibles errors de preparació i la possibilitat de contaminació de la solució, ja que al no disposar de preparat comercial, actualment s'està preparant a peu de llit a partir de mescla de Voluven® i sèrum salí al 20%.
Data recepció de la sol·licitud: 17/09/2010
Autors: Jana Vidal Otero, Juan Carlos Juárez Giménez i Lourdes Girona Brumós

2. ÀREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENT[1]

Nom genèric: Solució d'hidroxietilmidó 200/0.5 al 6% en clorur sòdic al 7.2%
Nom comercial: HES Hipertónico Fresenius®
Laboratori: Fresenius Kabi Deutschland Gmbh
Grup terapèutic: Denominació: Substituts de plasma i fraccions proteiques plasmàtiques
Codi ATC: B05AA07
Via d'administració: Perfusió intravenosa
Dispensació: Amb recepta mèdica. Ús hospitalari
Via de registre: Reconeixement mutu

Presentacions i preu

Forma farmacèutica i dosis	Envàs de x unitats	Codi nacional	Cost per unitat PVL amb IVA (€)
Bossa de solució per perfusió de 250 mL 1000 mL de solució contenen: ▪ Poli(O-2-hidroxietilmidó) 60.0 g (Substitució molar: 0.43-0.55) (Pes molecular mitjà: 200000 Da) ▪ Clorur de sodi 72.0 g Electròlits: 1232 mmol/L de Na^+, 1232 mmol/L de Cl^-	30	663949	374.40€

3. ÀREA D'ACCIÓ FARMACOLÒGICA

3.1 Introducció i mecanisme d'acció[2, 3, 4]

El sèrum salí hipertònic-hiperoncòtic s'utilitza als serveis hospitalaris de pacients crítics pel control de la pressió intracranial (PIC) i per tractar el xoc hipovolèmic hemorràgic:

- Control de la PIC: pel control de la hipertensió intracranial (HTIC) el millor és tractar la causa subjacent. Si no és possible, entre els seus tractaments mèdics és de vital importància els fàrmacs coneguts com a diürètics osmòtics, entre els quals destaca la solució de mannitol al 20%, que redueixen el volum cerebral mitjançant l'extracció d'aigua lliure dels teixits i la introducció en la circulació, la qual s'excreta per via renal deshidratant el parènquima cerebral. En aquests mateix esglaó terapèutic, tot i que no actua únicament en aquest nivell, hi ha els sèrums salins hipertònics (SSH). El mannitol té tendència a produir grans volums de diüresi que poden arribar a produir inestabilitat hemodinàmica, la qual cosa obliga a reemplaçar la diüresi amb importants volums de

fluïdoteràpia tipus cristal·loide que poden empitjorar l'edema tissular del traumatisme craneoencefàlic (TCE) i del pacient politraumàtic. Els SSH tenen un efecte directe sobre la microcirculació i la millora de la perfusió tissular sense un desequilibri tant important de líquids. El mannitol té tendència a produir hiponatrèmia que augmenta a dosis repetides.

- Tractament del xoc hipovolèmic hemorràgic: el seu tractament avarca diversos nivells terapèutics i diferents intensitats en la seva aplicació, però se centra en la ràpida correcció del dèficit de líquid intravascular mitjançant la infusió de solucions de cristal·loides/col·loides i la utilització de glòbuls vermells en el cas d'hemorràgia o anèmia greu en curs. El SSH amb hidroxietilmidó (HEA) actua produint un traspàs d'aigua des de les cèl·lules endotelials, interstici o inclús els hematies a l'espai intravascular amb una millora de la reologia i de la microcirculació.

El medicament avaluat (HES Hipertónico Fresenius®) està compost per una solució iso-oncòtica d'hidroxietilmidó 200/0.5 al 6% i una solució salina hipertònica al 7.2% de clorur sòdic amb una osmolaritat de 2464 mosmol/L. Degut a l'elevada osmolaritat, els fluids passen ràpidament al compartiment vascular a partir del compartiment intersticial augmentant ràpidament el volum intravascular fins a 3,7 vegades el volum infós. Per altra banda, la solució iso-oncòtica proporciona una pressió oncòtica col·loïdal que estabilitza la resposta circulatòria i conserva l'augment del volum intravascular.

L'hidroxietilmidó actua com a expansor plasmàtic d'acció prolongada millorant els paràmetres hemodinàmics i cardiovasculars a través d'un increment de la despesa cardíaca, de la pressió arterial i de l'índex de treball ventricular.

Existeix un efecte sinèrgic entre el col·loide i el clorur sòdic. Es produeix un ràpid augment inicial del volum intravascular degut a un gradient osmòtic i es dóna un efecte de manteniment del volum estabilitzat per mitjà del component col·loïdal (efecte oncòtic).

3.2 Indicacions clíniques formalment aprovades i data d'aprovació[2]

AEMPS: Tractament inicial de la hipovolèmia aguda i del xoc ("reanimació amb petit volum") a dosi única. És una solució que s'utilitza per la reposició de volum sanguini i no com a substitut de la sang o del plasma.

3.3 Posologia, forma de preparació i administració[2]

Posologia: **Dosi única**, mitjançant bolus intravenós, d'aproximadament 4 mL/kg (equivalent a 250 ml per un pacient amb un pes corporal de 60-70 kg).

Forma de preparació: Utilitzar immediatament després de l'obertura de la bossa. Cal eliminar l'aire de la bossa i del sistema d'infusió prèviament a la perfusió per tal d'evitar el risc d'embolisme gasós.
No utilitzar mai bosses parcialment utilitzades. Qualsevol fracció de la solució no utilitzada cal llençar-la.

Administració: Tot i l'elevada osmolaritat, el producte es pot administrar per via **venosa perifèrica**, encara que **és preferible la via central**.

La dosi única s'administra per infusió de bolus intravenós o per perfusió amb pressió en un temps recomanat de 2-5 minuts.

No es recomanen dosis posteriors però el tractament ha de continuar immediatament mitjançant una teràpia estàndard de reposició de volum (dosis d'electròlits i col·loides adequades a les necessitats de cada pacient). En el cas d'una teràpia de substitució estàndard amb hidroxietilmidó, cal tenir en compte la dosi inicial de 15g d'hidroxietilmidó 200/0,5 administrada amb HES Hipertónico Fresenius® que s'inclourà en els càlculs de la dosi acumulativa total.

3.4 Farmacocinètica[2]

L'acció farmacològica comença a observar-se a partir dels 30 minuts d'iniciar la perfusió per via intravenosa i presenta una durada d'entre 3-6 hores.

Metabolisme: L'hidroxietilmidó pateix una metabolització enzimàtica mitjançant el sistema reticuloendotelial o per les alfa-amilases, que condueix a la formació d'oligosacàrids i polisacàrids de diferents pesos moleculars.
Eliminació: La $t_{½}$ = 4 h. L'eliminació és principalment per via renal. Generalment s'obté en orina el 50% de la dosi administrada en menys de 24 h. Temporalment poden acumular-se petites quantitats als teixits.
En cas d'insuficiència renal, s'eliminarà per diafiltració, però no per diàlisi. La vida mitja intravascular i el temps de retenció, respectivament, estan relacionats amb la gravetat de la insuficiència renal.
Passat un temps aproximat de 30 minuts, el clorur sòdic es distribueix per tot l'espai extracel·lular. El clorur sòdic bàsicament s'elimina per via renal i només s'excreten petites quantitats a nivell transcutani.

3.5 Característiques comparades amb altres medicaments amb la mateixa indicació disponibles a l'hospital

Tractament de la hipertensió intracranial

Característiques comparades amb altres medicaments semblants		
Nom	**SOLUCIÓ DE HIDROXIETILMIDÓ 200/0.5 AL 6% EN CLORUR SÒDIC AL 7.2% HES Hipertònic Fresenius®**	**MANITOL (Manitol Fresenius®)**
Presentació	Bossa 250 mL	Vial 10% 250 ml Vial 20% 250 ml
Posologia	- v.iv (preferible central) - v.perifèrica D i.v única= 4ml/kg/ 2-5 min	- perfusió v.iv.
Característiques diferencials	Teràpia inicial d'hipovolèmia aguda i xoc	Solució productora de diüresi osmòtica
1000 ml contenen:		
· poli(O-2-hidroxietil)midó	60,0 g	
· susbtitució molecular:	0,43 – 0,55	
· pes molecular mig	200.000 Da	
Concentració electrolítica:		
· Clorur sòdic	72,0 g	4,5 g/500 mL
· Na+	1.232 mmol/L	77 mmol/500 mL
· Cl-	1.232 mmol/L	87 mmol/500 mL
· osmolaritat teòrica	2.464 mosm/L	
· pH	3,5-6,0	
· acidesa titulable	< 1,0 mmol NaOH/L	
· excipients	Hidròxid sòdic Àcid clorhídric Aigua per injectable	Aigua per injectable

Tractament del xoc hipovolèmic hemorràgic

Característiques comparades amb altres medicaments semblants				
Nom	**SOLUCIÓ DE HIDROXIETILMIDÓ 200/0.5 AL 6% EN CLORUR SÒDIC AL 7.2% HES Hipertònic Fresenius®**	**ALBÚMINA HUMANA (Albúmina humana Grifols®)**	**GELATINA (Gelafundina®)**	**HIDROXIETILMIDÓ (Voluven®)**
Presentació	Bossa 250 mL	Vial 20% 50 Vial 5% 500 ml	Vial 3,5% 500ml	Injectable 6% 500ml
Posologia	- v.iv (preferible central) - v.perifèrica D i.v única= 4ml/kg/ 2-5 min	- perfusió v.iv **Vial 20% 50 ml→**infusió intermitent sense diluir Vel max= 1-2 ml/min (10-20 gotes/min) **Vial 5% 500 ml→** infusió continua Vel = 1-5 ml/min Vel max= 30 ml/min -D depèn de: pes, gravetat, pèrdues de fluids i proteïnes -adm directa o diluïda en sol isotònica (glucosada 5% o salina)	-perfusió i.v: 500ml/5-15min D = 500 -1000 ml Vel= 50-80 gotas/min (orientatiu= 500 ml/20 min)	- perfusió i.v. D depèn de cada pacient D 1era= 10-20 ml lentament Dmàx= 50 ml/kg/dia (equival: 3 g HEA/kg i 7,7 mmol Na+/kg
Característiques diferencials	Teràpia inicial d'hipovolèmia aguda i xoc	Proteïna oncòticament activa, coloide natural · Expansió després d'una paracentesi evacuadora · Síndrome d'hiperestimulació ovàrica · Pot ser beneficiosa en estats d'hipoalbuminèmia associada a sepsi i/o lesió pulmonar aguda	· Expansió plasmàtica, degut al seu escàs i breu poder expansor han estat desplaçades per l'HEA	· Expansor plasmàtic · Hipovolèmia · Xoc
1000 ml contenen:				
· poli(O-2-hidroxietil)midó	60,0 g	**Vial 20% →Proteïna total 200 g/L (95% albúmina humana)** **Vial 5% → Proteïna total 50 g/L (95% albúmina himana)**	**Gelatina succinilada: 40,0g**	60,0 g
· susbtitució molecular:	0,43 – 0,55	-	-	0,38 – 0,45
· pes molecular mig	200.000 Da	-	30.000 Da	130.000 Da
Concentració				

electrolítica:				
· Clorur sòdic	72,0 g	-	7,01 g	9,0 g
· Na+	1.232 mmol/L	130-160 mmol/L	154,0 mmol/L	154,0 mmol/L
· Cl-	1.232 mmol/L	-	120,0 mmol/L	154,0 mmol/L
· osmolaritat teòrica	2.464 mosm/L	-	274 mosm/L	308 mosm/L
· pH	3,5-6,0		7,4 ± 0,3	4,4 - 5,5
· acidesa titulable	< 1,0 mmol NaOH/L	-	-	< 1,0 mmol NaOH/L
· excipients	Hidròxid sòdic Àcid clorhídric Aigua per injectable	Caprilat sòdic N-acetiltrifanat sòdic Aigua per injectable	Hidròxid sòdic Aigua per injectable	Hidròxid sòdic Àcid clorhídric Aigua per injectable

4. AVALUACIÓ DE L'EFICÀCIA

4.1 Assaigs clínics disponibles per a la indicació clínica avaluada

Es realitza un recerca d'evidència publicada a PubMed. Dels estudis localitzats se seleccionen aquells que s'ajusten a les indicacions sol·licitades: 4 pel tractament de la hipertensió intracranial i 2 pel tractament del xoc hipovolèmic hemorràgic.

4.2.a Resultats dels assaigs clínics

Indicació: Disminució de la pressió intracranial

Estudi	Criteris inclusió	Variable primària	Tractament	Resultats	Observacions
Schwarz et al.[5] 1998 30 episodis de HTIC en 9 pacients 16 HS-HES 14 Mannitol Unicèntric, prospectiu, aleatoritzat, de 6 mesos de duració	-pacients consecutius entre Març i Agost de 1997 amb PIC elevada després d'un accident vascular cerebral agut o hemorràgia hipertensiva putaminal amb edema perifocal massiu.	L'eficàcia del tractament es mesura 10 minuts després del final de la infusió (25 minuts després de l'inici). El tractament és eficaç si: - PIC disminueix >10% del valor basal - Reacció pupil·lar normalitzada	100 mL HS-HES (75 g/L NaCl + 60 g/L HES) vs 200 mL de solució de mannitol al 20%	→ **Efectes del Mannitol:** Eficaç en 10 dels 14 episodis tractats (3 dels 4 episodis que fracassen es tracten posteriorment amb HS-HES sent efectiu). → **Efectes del HS-HES:** Eficaç en els 16 episodis tractats.	-Limitació: Per la mida de la mostra no és possible un anàlisi estadístic de les diferències entre els 2 grups. -Limitació: la dosi òptima, velocitat d'infusió, punt final de 10 minuts després del final de la infusió per a la determinació d'eficàcia i la definició de tractament eficaç es basen principalment en experiències personals i recomanacions generals.
Bentsen et al.[6] 2004 7 pacients 10 episodis de HTIC Unicèntric, prospectiu, de 6 mesos de duració	- Pacients d'edat >18 anys, hemorràgia subaracnoïdal, font de l'hemorràgia assegurada, Na^+ sèric <155 mmol/L, >4h des de la infusió prèvia de la medicació d'estudi, PIC >20 mm Hg i/o PPC <60 mm Hg durant més de 5 minuts	-Canvis en la PIC i la PPC. -Nombre de fracassos del tractament, definits com la no obtenció de: PIC <20 mmHg i la PPC> 60 mmHg	2 mL/kg de solució d'hidroxietilmidó 200/0.5 (6%) en clorur sòdic 7.2%	→ **Canvis en la PIC i la PPC:** Disminució màxima de la PIC: 58% del valor basal [43-83%; p=0.002] Augment màxim de la PPC: 26% del valor basal [16-32%; p=0.002] → **Nombre de fracassos del**	-Limitació: Estudi observacional, a curt termini, no aleatoritzat, nombre de pacients no trobat estadísticament, no controlat.

				tractament: No es donen fracassos del tractament	
Harutjunyan et al.[7] 2005 32 pacients 17 HS-HES 288 Mannitol Unicèntric, prospectiu, aleatoritzat	- Pacients d'edat >18 anys, dany cerebral sever (GCS <8) amb edema cerebral - visualitzat per tomografia computada i supervisió continua de la PIC.	- Canvis en la PIC i la PPC.	HS-HES vs solució de mannitol al 15% (infusió fins que s'assoleix una PIC < 15 mm Hg)	**→ Canvis en la PIC:** Disminució màxima de la PIC: HS-HES: 57% Mannitol: 48% **→ Canvis en la PPC:** Augment màxim de la PPC: HS-HES: 27% Mannitol: 18% [p <0.05] RAR= 9% NNT= 11	-Limitació: Baix nombre de pacients, heterogeneïtat en la malaltia neurològica subjacent dels pacients, la concentració de la solució de mannitol (15%) és més baixa que la recomanada pel tractament de la HTIC (20%).
Bentsen et al.[8] 2006 22 pacients 11 HS-HES 11 Placebo Unicèntric, prospectiu, randomitzat, simple-cec, controlat amb placebo, de 2,5 anys de duració	- Pacients de UCI, amb diagnòstic d'hemorràgia subaracnoïdal aguda i espontània, amb PIC entre 10-20 mm Hg, edat >18 anys, sedats, amb ventilació mecànica, hemodinàmicament estables, Na^+ sèric <160 mmol/L.	- Diferència en la variació de la PIC entre els dos grups calculada a partir de la mitjana de totes les observacions en cada pacient durant el període d'observació.	2 mL/kg HS-HES vs 2 mL/kg placebo (sèrum fisiològic 0,9%)	**→ Diferència en la variació de la PIC:** HS-HES: -3,3 mm Hg Placebo: -0,3 mm Hg p= 0,004	-Limitació: Per dur a terme un assaig controlat amb placebo, és necessari que la població d'estudi pateixi un augment de la PIC de normal a moderat. En l'àmbit clínic aquests pacients no són candidats a osmoteràpia.

Taula I. HTIC: Hipertensió Intracranial; HS-HES: Hypertonic Saline Hydroxyethil Starch (Solució salina hipertònica amb hidroxietilmidó); PIC: Pressió Intracranial; HES: Hydroxiethyl Starch (Hidroxietilmidó); PPC: Pressió de Perfusió Cerebral; UCI: Unitat de Cures Intensives.

Indicació: Tractament del xoc hipovolèmic hemorràgic

Estudi	Criteris inclusió	Variable primària	Tractament	Resultats	Observacions
Mols et al.[9] 1999 35 pacients 16 HS-HES 19 HES Unicèntric, prospectiu, aleatoritzat, controlat, de 15 mesos de duració	-pacients traumàtics en xoc hemorràgic, amb HTS ≥10, pressió arterial sistòlica de 100 mm Hg.	- Variació en el valor de la pressió arterial sistòlica després de la infusió - Necessitat de suplementació amb col·loides o cristal·loides. - Temps transcorregut entre l'arribada de la UCI mòbil al lloc del fets i l'arribada a urgències hospitalàries.	250 mL HS-HES vs 250 mL HES	**→ Valor de la pressió arterial sistòlica després de la infusió:** HS-HES: 120 mm Hg HES: 110 mm Hg **→ Suplementació amb col·loides:** HS-HES: 359 mL HES: 745 mL p <0.05 **→ Suplementació amb cristal·loides:** HS-HES: 84 mL HES: 268 mL p <0.05 **→ Temps de tractament fins arribar a urgències hospitalàries:** HS-HES: 21 min	- El HS-HES produeix un lleuger augment del sodi i clorur plasmàtics. - Limitacions: Baix nombre de pacients.

				HES: 29 min p <0.05	
Michelet et al.[10] 2010 33 pacients Unicèntric, prospectiu, descriptiu, de 2 anys de duració	- Pacients d'edat >18 anys, ingressats a la unitat de reanimació per xoc hemorràgic, intubats i amb ventilació mecànica, que es puguin beneficiar de suport hemodinàmic abans o després de cirurgia curativa.	- Variació de la pressió arterial sistòlica (TAS). - Variació de l'Índex Cardíac (IC). - Variació del Volum Sistòlic (VVS). - Variació de l'índex de Resistència Vascular Sistèmica (IRVS).	250 mL HS-HES en 5 minuts	**→ Variació TAS:** Abans de HS-HES: 77 mm Hg Després de HS-HES: 105 mm Hg p <0.001 **→ Variació IC :** Abans de HS-HES: 3.5 L/min/m^2 Després de HS-HES: 4.8 L/min/m^2 p <0.001 **→ Variació VVS:** Abans de HS-HES: 20% Després de HS-HES: 13% p <0.01 **→ Variació IRVS:** Abans de HS-HES: 1501 dinas/seg/cm^{-5} Després de HS-HES: 1175 dinas/seg/cm^{-5} p <0.01	- El HS-HES produeix un lleuger augment del sodi i clorur plasmàtics. - Limitació: Estudi descriptiu, sense grup comparador, baix nombre de pacients.

Taula II. HS-HES: Hypertonic Saline Hydroxyethil Starch (Solució salina hipertònica amb hidroxietilmidó); HES: Hydroxiethyl Starch (Hidroxietilmidó); HTS: Hannover Trauma Score; UCI: Unitat de Cures Intensives.

4.2.b Avaluació de la validesa i de la utilitat pràctica dels resultats

Cal ressaltar la multitud de limitacions que presenten els estudis publicats ja que tots ells estan duts a terme en un nombre molt baix de pacients que no ha estat trobat de forma estadística, són de curta durada i, alguns d'ells, no són estudis controlats amb una alternativa farmacològica activa sinó que són simplement descriptius.

Tenint en compte l'esmentat, segons les dades de l'evidència científica recollida es pot deduir que:

- Pel tractament de la **hipertensió intracranial**, la SSH amb HEA sembla lleugerament més eficaç en l'elevació de la PIC que la solució de mannitol al 20%. I pot, si més no, ser una alternativa beneficiosa en els casos de fracàs del tractament amb mannitol o per aquells pacients hipovolèmics o hipotensos.

- Pel tractament del **xoc hipovolèmic hemorràgic**, tenint en compte l'ampli ventall d'opcions terapèutiques, sembla ser més eficaç que un solució col·loïdal simple encara que amb la desavantatge de l'augment més pronunciat del sodi i clorur sèrics.

4.3 Avaluació de fonts secundàries

Guies de pràctica clínica: CONTROL DE LA PIC

- **BRAIN TRAUMA FOUNDATION[11] 2007:** El mannitol és efectiu per reduir la PIC en el maneig terapèutic de la hipertensió intracranial d'origen traumàtic. Actualment,

l'evidència no és prou forta com per fer recomanacions sobre l'ús, la concentració i la forma d'administració d'una solució salina hipertònica pel tractament de la hipertensió intracranial. Seria necessari un assaig clínic randomitzat per establir el benefici relatiu de la teràpia amb solució hipertònica vs mannitol.

- **UPTODATE[3] 2010:** En general, amb els pacients amb la PIC elevada no cal tenir una actitud de restricció de líquids. El que cal és mantenir-los euvolèmics i de normo a hiperosmolars. L'ús de col·loides o cristal·loides ha estat estudiat però els resultats no han estat concloents. Es recomana l'ús de diürètics osmòtics (mannitol 20%) per reduir el volum cerebral extraient líquids i introduint-los en la circulació. La solució salina hipertònica en bolus pot reduir la PIC, però són necessàries noves investigacions per definir el seu paper en el maneig de la HTIC.

En conclusió, el **mannitol és la primera línia** de tractament en el maneig de la HTIC. Pel que fa a les SSH no hi ha evidència prou forta per recomanar el seu ús. **No es mencionen les solucions hipertòniques col·loïdals.**

Guies de pràctica clínica: TRACTAMENT DEL XOC HIPOVOLÈMIC HEMORRÀGIC

- **SOCIETY OF OBSTETRICIANS AND GYNAECOLOGISTS OF CANADA[12] 2002:** Les solucions salines hipertòniques generalment no es recomanen pel risc d'alteracions electrolítiques. No existeix evidència convincent que les solucions col·loïdals ofereixin cap avantatge sobre les solucions de cristal·loides en el reemplaçament de volum en el xoc hemorràgic. Les solucions isotòniques de cristal·loides o col·loides es poden utilitzar com a volum de reemplaçament en estat de xoc hemorràgic (Nivell I, Grau B de recomanació). No hi ha lloc per les solucions hipotòniques de glucosa en la gestió del xoc hemorràgic (Nivell I, Grau E de recomanació).

- **UPTODATE[4] 2010:** Les solucions salines i les col·loïdals es poden utilitzar per reemplaçar el líquid extracel·lular. Existeixen possibles avantatges de la solució col·loïdal front la solució salina ja que amb els col·loides l'expansió plasmàtica és més rapida pel fet de quedar-se a l'espai vascular (en contrast amb la solució salina, dos terços de la qual va cap a l'interstici) i existeix un menor risc d'edema pulmonar ja que no es produirà hipoalbuminèmia dilucional.

En conclusió, pel tractament del xoc hipovolèmic hemorràgic es recomana l'ús de **solucions isotòniques de cristal·loides o col·loides**. **No es mencionen les solucions hipertòniques col·loïdals.**

5. AVALUACIÓ DE LA SEGURETAT[2]

5.1. Descripció dels efectes adversos més significatius (per la seva freqüència o gravetat)

Amb l'administració de HES hipertónico Fresenius® les reaccions adverses **més freqüents (≥ 10%)** són les alteracions del metabolisme: hipernatrèmia i hiperclorèmia.

Com a efectes **freqüents (≥ 1% a < 10%)** apareixen alteracions cardiovasculars, ja que si s'administren solucions hipertòniques en pacients sense xoc hipovolèmic marcat augmenta el risc de patir vasodilatació (hipotensió transitòria), arítmia, fallada cardíaca o hipertensió pulmonar. Freqüentment, també pot donar-se augment de la concentració d'amilasa sèrica podent interferir en un possible diagnòstic de pancreatitis.

Amb **menys freqüència (> 0,01% a ≤ 0,1%)** reaccions anafilàctiques, en aquest cas cal interrompre l'administració immediatament i iniciar el tractament d'urgències apropiat.

Recomanacions en la prevenció d'aparició efectes adversos

Es recomana una monitorització regular dels electròlits sèrics, l'osmolaritat sèrica, el balanç de fluids, la pressió sanguínia i l'hemodinàmica.
Cal especial atenció davant la possibilitat d'un augment en les hemorràgies causades per la reanimació amb fluids ja que es tracta d'una teràpia agressiva (amb pressions de perfusió elevades) i als efectes de l'hemodilució.

Si durant els primers minuts de perfusió s'observa algun signe anòmal com pugui ser eritema, urticària, disminució de la pressió sanguínia,... caldrà interrompre-la immediatament.

Quan s'administra en pacients sense un marcat xoc hipovolèmic poden presentar-se símptomes de vasodilatació (hipotensió transitòria) i símptomes de sobrecàrrega de volum (fallada cardíaca arterial, arítmies, hipertensió pulmonar), especialment en situacions on la funció cardíaca i el flux coronari sanguini estiguin limitats.

5.2. Precaucions d'ús en casos especials

Precaucions especials:

- PEDIATRIA: es desconeix la seva eficàcia i seguretat.
- EMBARÀS: no hi ha experiència clínica però durant el part no s'ha d'administrar el producte ja que podria produir hipotensió induïda per l'anestèsia epidural causant risc de reaccions anafilàctiques maternals.
- LACTÀNCIA: es desconeix si l'hidroxietilmidó passa a la llet materna, però degut a que s'administren de dosis baixes, es considera que no existeix risc pel nadó.
- ANCIANS: no hi ha modificacions especifiques de la dosi.

Contraindicacions:

- Hipersensibilitat coneguda a hidroxietilmidó
- Sobrecàrrega circulatòria
- Fallada cardíaca congestiva descompensada
- Insuficiència hepàtica greu
- Alteracions conegudes de l'hemostàsia
- Fallada renal amb anúria
- Final de l'embaràs (part)
- Hiperosmolaritat
- Deshidratació
- Hipernatrèmia o hiponatrèmia greu
- Hiperclorèmia o hipoclorèmia greu

Interaccions:

La utilització conjunta amb heparina pot prolongar el temps de sagnat.

6. ÀREA ECONÒMICA

6.1-Cost tractament / dia i cost del tractament complet. Cost incremental. Comparació amb la teràpia de referència o alternativa a dosis usuals

Comparació de costos del tractament avaluat front a altres alternatives			
	Medicament		
	Hidroxietilmidó 200/05 al 6% Voluven 6% Fresenius® bossa 500 mL	**Clorur sòdic 20%** Cloruro sódico 20% Braun® (34.2 mEq /10 mL amp)	**Solució de hidroxietilmidó 200/0.5 al 6% en clorur sòdic al 7.2%** HES Hipertónico Fresenius® bossa 250 mL
Preu unitari (PVL+IVA)	7,87€	0,27€	12,48€
Posologia	180 mL Dosi única + Teràpia estàndard de reposició de volum	80 mL Dosi única + Teràpia estàndard de reposició de volum	250 mL Dosi única + Teràpia estàndard de reposició de volum
Cost dia	7,87€	2,16€	12,48€
Cost dosi	10,03 €		12,48€
Cost incremental (diferencial) respecto a la teràpia de referència	--		2,45€

Amb l'associació de les solucions d'hidroxietilmidó 200/05 al 6% i de clorur sòdic 20%, en les quantitats indicades, que són les que utilitza el Servei d'Anestèsia actualment a les àrees de crítics de l'hospital, s'obté un solució amb menor concentració d'hidroxietilmidó al 4,15% (10,8g en 260mL) i de clorur sòdic al 6,15% (16g en 260mL) que la que té la solució d'hidroxietilmidó 200/0.5 al 6% i de clorur sòdic al 7.2% que es demana.

L'augment de cost no seria un aspecte negatiu, si l'evidència disponible recomanés la introducció a la Guia Farmacoterapèutica, ja que s'estalviaria temps d'infermeria en la preparació i es reduirien els riscos associats a la manipulació de fàrmacs.

7. ÀREA DE CONCLUSIONS

7.1 Lloc en terapèutica. Condicions d'utilització a l'hospital. Aplicacions de les dades i conclusions a l'hospital

Existeix escassa evidència i de molt baixa qualitat sobre la utilització de SSH amb HEA en les indicacions sol·licitades. Es tracta d'estudis amb un nombre molt baix de pacients, alguns d'ells no controlats o no comparats amb la millor alternativa farmacològica i de curta durada.

Pel que fa a la utilització pel control de la PIC es tracta d'un ús **no indicat segons fitxa tècnica**. El tipus de pacient que podria beneficiar-se d'aquesta teràpia seria un pacient molt concret que patís xoc hipovolèmic amb HTIC i amb una concentració de sodi sèric definida (màxim 145 mEq/L). En aquest cas, de totes maneres, semblaria més recomanable la correcció del xoc i de la PIC de forma independent ja que aporta un control més ajustat i un menor risc d'efectes indesitjables.

En el tractament del xoc hipovolèmic hemorràgic, podria considerar-se el seu ús per la reposició inicial del volum plasmàtic encara que no aporta cap avantatge front les alternatives disponibles, afegint el risc d'aparició d'hiperosmolaritat, hipernatrèmia, hiperclorèmia i acidosi metabòlica.

Cap de les guies de pràctica clínica consultades recomana l'ús de SSH amb HEA en cap de les dues indicacions sol·licitades, per tant, sembla coherent **NO incloure'l en la Guia Farmacoterapèutica** per la falta d'evidència científica que recomani el seu ús de forma rutinària. Podria ser interessant el seu ús dins el marc d'un projecte d'investigació per tal d'adquirir evidència de l'eficàcia del fàrmac en alguna de les indicacions proposades.

8. BIBLIOGRAFIA

[1] Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Base de datos del medicamento. Disponible a: http://www.portalfarma.com/Home.nsf/Home?OpenForm [Accés: 14/12/2010]

[2] Ficha técnica de HES Hipertónico Fresenius®. Septiembre 2009. Disponible a: https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=65021&formato=pdf&formulario=FICHAS [accés:14/12/2010].

[3] Smith ER, Amin-Hanjani S. Evaluation and management of elevated intracranial pressure in adults. In: UpToDate. Aminoff MJ, Wilterdink JL (Ed), Waltham MA; Consultat Desembre 2010.

[4] Burton DR, Mandel J. Treatment of severe hypovolemia or hypovolemic shock in adults. In: UpToDate. Sterns RH, Manaker S, Wilson KC (Ed), Waltham MA; Consultat Desembre 2010.

[5] S Schwarz, S Schwab, M Bertram, A Aschoff, W Hacke. Effects of hypertonic saline hydroxyethyl starch solution and mannitol in patients with increased intracranial pressure after stroke. *Stroke* 1998; 29:1550-1555.)

[6] G Bentsen, H Breivik, T Lundar, A Stubhaug. Predictable reduction of intracranial hypertension with hypertonic saline hydroxyethyl starch: a prospective clinical trial in critically ill patients with subarachnoid haemorrhage. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004; 48: 1089-1095

[7] L Harutjunyan, C Holz, A Rieger, M Menzel, S Grond, J Soukup. Efficiency of 7.2% hypertonic saline hydroxyethyl starch 200/0.5 versus mannitol 15% in the treatment of increased intracranial pressure in neurosurgical patients – a randomized clinical trial. *Critical Care* 2005; 9: R530-R540

[8] G Bentsen, H Breivik, T Lundar, A Stubhaug. Hypertonic saline (7.2%) in 6% hydroxyethyl starch reduces intracranial pressure and improves hemodynamics in placebo-controlled study involving stable patients with subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med* 2006; Vol. 34, Nº 12

[9] P Mols, P Robert, B Henry, A Fox, JB Gillet, JP Flamand, F Bepperling. Study on the feasibility and hemodynamic efficacy of intravenous administration of small volume 7.2% NaCl/ 6% hydroxyethyl starch 200/0.5 in trauma patients during the prehospital period – A pilot study. JEUR 1999; 3: 99-104

[10] P Michelet, F Bouzana, D Couret, D Delahaye, G Perrin, L Dourlens, JP Auffray. Interet du melange serum sale hypertonique-hydroxyethylamidon lors du choc hemorragique. *Annales Françaises d'Anesthesie et de Reanimation* 2010; 29: 13-18

[11] Bratton et al. Brain Trauma Foundation. Hyperosmolar Therapy. *Journal of Neurotrauma* 2007; Vol 24, Suppl 1.

[12] Martel, MJ. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Hemorrhagic Shock. *SOGC Clinical Practice Guidelines* 2002; Nº 115