

# ESMOLOL

Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital de Cabueñes  
Fecha: Julio 2008

## 1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

**Fármaco:** Esmolol

**Indicación clínica solicitada:** Bloqueo perioperatorio

**Autores / Revisores:** Ana Lozano Blázquez

**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:** Servicio de Anestesia

**Justificación de la solicitud:** Rapidez de inicio de acción y finalización terapéutica, efecto hipotensor mayor y más rápido que otros beta bloqueantes y dosis-dependiente, vida media muy corta, se puede utilizar a dosis bajas en asmáticos, efecto protector intraoperatorio en isquemia coronaria.

**Fecha recepción de la solicitud:** (Pendiente de la anterior Comisión en 2005, no se evaluó por desabastecimiento, se recibe protocolo de uso 20-2-08).

**Petición a título:** Consenso + Jefe de Servicio.

## 3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

**Nombre genérico:** Esmolol

**Nombre comercial:** Brevibloc® (Medicamentos Extranjeros)

**Laboratorio:** Baxter S.L.

**Grupo terapéutico.** Denominación: Beta bloqueantes adrenérgicos cardioselectivos, solos

Código ATC: C07AB

**Vía de administración:** Intravenosa

**Tipo de dispensación:** Hospitalaria

**Vía de registro:**

Presentaciones y precio				
Forma farmacéutica y dosis	Envase de x unidades	Código	Coste por unidad PVP con IVA (1)	Coste por unidad PVL con IVA
10 mg/mL 250 mL bolsa	1			78,49 €

(1) Apartado para cumplimentar sólo en medicamentos con posible impacto en el área de atención primaria.

## 4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA<sup>1,2</sup>.

### 4.1 Mecanismo de acción.

Esmolol es un agente bloqueante beta 1-adrenérgico cardioselectivo, sin actividad simpaticomimética intrínseca ni desestabilizadora de membrana a las dosis terapéuticas.

El efecto bloqueante beta-1 le confiere actividad cronotropa e inotropa negativa, reduciendo la frecuencia cardíaca y la contractilidad. Posee rapidez de acción y corta duración.

### 4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación

AEMyPS: (octubre 1998)

Tratamiento a corto plazo de:

- Taquicardias supraventriculares (al margen de los síndromes de preexcitación), principalmente fibrilación auricular, aleteo auricular y taquicardia sinusal, y siempre que se considere necesario utilizar un betabloqueante de muy corta duración de acción.
- Taquicardia e hipertensión aparecidas durante el período perioperatorio. Durante la infusión deben controlarse la presión arterial y la frecuencia cardiaca de manera simultánea (con ECG). FDA: (1999)
- Control rápido de la fibrilación y aleteo auricular en el peri ó postoperatorio o en otras circunstancias en las que se desee control a corto plazo con un agente de corta duración.
- Taquicardia sinusal no compensada donde, a juicio del médico, se necesita una intervención específica. No debe utilizarse en uso crónico.
- Taquicardia e hipertensión que ocurren durante la intubación traqueal en cirugía a consecuencia de la anestesia y en el periodo postoperatorio. No se debe usar para prevenir estos eventos.

#### 4.3 Posología, forma de preparación y administración.

##### 1) TAQUIARRITMIA SUPRAVENTRICULAR

La posología de esmolol debe adaptarse a cada paciente. Debe administrarse una dosis de carga, seguida de una dosis de mantenimiento.

Pauta posológica:

- Secuencia de 5 minutos

Se administra primero una *dosis de carga* mediante una inyección intravenosa de 500 µg/kg/min de esmolol durante 1 minuto y después una *dosis de mantenimiento* mediante perfusión intravenosa de 50 µg/kg/min. (siempre a concentración de esmolol 10 mg/ml) durante 4 minutos.

- Si hay respuesta se debe de seguir la dosis de mantenimiento de 50 µg/kg/min.
- Si no hay respuesta se repetirán las secuencias de 5 minutos, aumentando sólo las dosis de mantenimiento en escalones de 50 µg/kg/min. en cada secuencia, sin sobrepasar los 200 µg/kg/min., hasta que se obtenga el efecto terapéutico deseado.
- Una vez que se obtengan la tensión arterial y la frecuencia cardiaca deseadas, se mantendrá sólo la perfusión de la dosis de mantenimiento eficaz, que se sitúa entre los 50 y los 200 µg/kg/min.

##### 2) TAQUICARDIA E HIPERTENSIÓN ARTERIAL PERIOPERATORIAS

a) En el período preoperatorio, durante la anestesia, cuando se requiere un control inmediato:

- Administrar una dosis de carga mediante una inyección intravenosa muy rápida, en 15 a 30 segundos, de una dosis de 80 mg y después;
- perfusión de una dosis de mantenimiento de 150 µg/kg/min., que puede aumentarse hasta los 300 µg/kg/min.

b) Al despertar de la anestesia, en previsión de la descarga adrenérgica:

- Administrar una dosis de carga mediante una inyección intravenosa de 500 µg/kg/min. cada minuto durante 4 minutos y después; perfusión de una dosis de mantenimiento de 300 µg/kg/min.

c) En el período postoperatorio:

- Administrar una dosis de carga mediante una inyección intravenosa de 500 µg/kg/min. durante 1 minuto y después;
- perfusión de una dosis de mantenimiento de 50 µg/kg/min. durante 4 minutos.

Hasta que se obtenga el efecto terapéutico deseado, se repetirá la secuencia de 5 minutos:

- Misma dosis de carga 500 µg/kg/min. durante 1 minuto y después;
- aumento de la dosis de mantenimiento en escalones de 50, 100, 150, 200, 250 y 300 µg/kg/min. durante 4 minutos en cada secuencia, sin sobrepasar los 300 µg/kg/min.
- Una vez que se obtengan la tensión arterial y la frecuencia cardiaca deseadas, se mantendrá sólo la perfusión de la dosis de mantenimiento eficaz, que se situará a 50, 100, 150, 200, 250 o 300 µg/kg/min.

Como el objetivo es obtener una tensión arterial y frecuencia cardiaca deseada puede modificarse la duración de los intervalos de perfusión (de 5 a 10 minutos) y disminuir las dosis de mantenimiento en cada intervalo de 50 µg/kg/min. a 25 µg/kg/min. o 12,5 µg/kg/min. en función del efecto terapéutico o de la aparición de reacciones adversas.

La perfusión puede interrumpirse en cualquier momento, siempre que lo justifique el estado del paciente, y reanudarse con la dosis de mantenimiento inferior en cuanto se considere necesario.

#### 4.4 Farmacocinética.

- La semivida de distribución es muy rápida, del orden de 2 minutos.
- La semivida de eliminación es del orden de 9 minutos en caso de administración intravenosa.
- El esmolol es metabolizado por esterasas eritrocitarias sanguíneas y/o tisulares en un metabolito ácido y en metanol por hidrólisis del grupo éster.
- Se excreta por la orina en forma no modificada (menos del 2% del producto administrado) y en forma de un metabolito ácido que carece de acción betainhibidora significativa.
- La cinética de eliminación del esmolol es independiente de la dosis en el intervalo posológico de 50 a 300 µg/kg/min.
- El aclaramiento total es de 285 ml/kg/min.; no depende del flujo sanguíneo hepático ni de ningún otro flujo sanguíneo local.
- El volumen de distribución es de 3,4 l/kg.
- La unión con las proteínas plasmáticas es del 55%.

#### 4.5 Características comparadas con otros medicamentos con la misma indicación disponibles en el Hospital.

Características comparadas con otros medicamentos similares				
Nombre	Esmolol	Propranolol	Labetalol	Nitroprusiato
Presentación	2500mg/250 mL bolsa	5 mg/5 mL amp	100 mg/20 mL amp	50 mg vial
Posología	Bolo 0,5 mg/kg 30-100 mcg/kg/min	1 mg/min max. 5 mg	50 mg/min max 200 mg	0,5-8 mcg (usualmente 3 mcg)/kg/min
Características diferenciales	T1/2 corta, duración acción corta	No selectivo	α y β vasodilatación (efecto alfa 1) y evita la taquicardia refleja (efecto beta 2)	Eficacia debida a su efecto vasodilatador Taquicardia refleja

### 5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

#### 5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Se hace una búsqueda en:

- Metabuscadores Barrera y Alquimia
- Medline con términos “esmolol” “beta-blockers” “postoperative hipertensión” “perioperative betablokade”.

#### 5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

Se han encontrado pocos Ensayos Clínicos del uso del esmolol en hipertensión y/o bloqueo postoperatorio. Estos son la mayoría frente a placebo, con pocos pacientes y en cirugías muy concretas. No se tienen en cuenta los ensayos que se hacen en cirugía cardíaca excepto el de Gray<sup>4</sup>, que se ha puesto ya que es uno de los dos que compara esmolol frente a otro fármaco de referencia.

Se muestra una tabla con los más relevantes para la indicación solicitada.

ENSAYO	Tipo de ensayo	Nº Pacientes	Tratamiento	Tipo cirugía	Variable principal	Resultados
Muzzy 1990 <sup>3</sup>	Abierto	50	Labetalol vs. Esmolol	Intracraneal	TA (presión sistólica)	No hay diferencias entre ambos tratamientos
Gray 1985 <sup>4</sup>	Abierto	12	Nitroprusiato vs. Esmolol	Cardiaca	TA y FC	No hay diferencias entre ambos tratamientos
Raby 1999 <sup>5</sup>	EC	26	Esmolol vs. Placebo	Vascular	Isquemia miocárdica	33% vs 73% (p<0.05)

Urban 2000 <sup>6</sup>	EC	120	Esmolol tras cirugía y al día siguiente metoprolol, vs. placebo	Artroplastia rodilla	Isquemia miocárdica	Isquemia postoperatoria 6% vs 15% NS IM 2% vs 6% NS. Incluía pacientes que tomaban Bblog
Fuhrman 1992 <sup>7</sup>	EC	42	Esmolol vs. placebo	Todas excepto craneal y torácica	TA y FC	Mejor control de TA y FC

IM: infarto miocárdico NS: diferencia no significativa

### 5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

No existen Ensayos Clínicos que evalúen todo tipo de cirugía.

En los estudios que se comparan frente a otro fármaco no se encuentran diferencias.

En los que aparecen diferencias son todos frente a placebo.

La variable principal no siempre es la medida de Presión Arterial, en algunos estudios se mide isquemia miocárdica.

Los estudios son muy antiguos, y además con un número muy bajo de pacientes, en población muy heterogénea y algunos en pacientes de bajo riesgo.

### 5.3 Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones

Auerbach 2002<sup>8</sup>: revisa los Ensayos Clínicos en los que se estudia el impacto del betabloqueo perioperatorio en la isquemia miocárdica, el infarto miocárdico y la mortalidad; concluye que no hay evidencia que sugiera ninguna ventaja de un beta bloqueante cardioselectivo sobre los demás. Solo los pacientes inestables deberían recibir beta bloqueantes de corta duración, como esmolol, para el resto se recomienda el uso de atenolol.

Hass 2004<sup>9</sup>: Revisa las opciones terapéuticas en la hipertensión aguda postoperatoria. Las conclusiones de estos autores es que los datos hasta este momento publicados indican que los fármacos de elección en la mayoría de las situaciones clínicas son nitroprusiato, labetalol, nitroglicerina y nicardipino. La elección del fármaco en cada caso específico dependerá de la situación clínica, de las características del paciente y de la experiencia de los clínicos.

En cuanto al esmolol unos pocos estudios sugieren que puede ser una opción para el manejo de la hipertensión postoperatoria en cirugía cardíaca y neurocirugía. Esmolol y labetalol son igualmente efectivos en cirugía intracraneal.

McGoy 2005<sup>10</sup>: metaanálisis de ensayos clínicos de uso de beta bloqueantes en periodo perioperatorio en pacientes sometidos a cirugía no cardíaca. De los ocho estudios identificados solo dos eran con esmolol, que se comparaba frente a placebo. El resultado del metaanálisis muestra la protección del bloqueo perioperatorio frente a las complicaciones a corto plazo y la mortalidad.

Stevens 2003<sup>11</sup>: revisión sistemática en cirugía no cardíaca que incluye once ensayos clínicos con beta bloqueantes. Concluye que los beta bloqueantes disminuyen significativamente los episodios isquémicos durante y después de la cirugía. Disminuyen significativamente el riesgo de IM no fatal; sin embargo los resultados se convierten en no significativos cuando se eliminan los dos ensayos clínicos más significativos. La bradicardia es mayor en el grupo de beta bloqueantes. En esta revisión se incluyen estudios no considerados en otros metaanálisis, como algunos que no eran ciegos.

Deveraux 2005<sup>12</sup>: Revisión, según estos autores los datos publicados que apoyan el uso de beta bloqueantes en cirugía no cardíaca están basados en pocos estudios, pequeños y no ciegos en poblaciones muy concretas. Parece que hay evidencias de que pueden reducir el riesgo de eventos mayores pero aumentan el riesgo de bradicardia e hipotensión.

Wiesbauer 2007<sup>13</sup>: Hacen una revisión sistemática más amplia incluyendo 70 ensayos clínicos de los cuales 14 eran con esmolol y tanto en pacientes de cirugía cardíaca como no cardíaca. Las conclusiones son que los beta bloqueantes reducen las arritmias y la isquemia miocárdica, pero no tienen efecto en el infarto de miocardio, la mortalidad ó la duración de la hospitalización, incrementando además las tasas de hipotensión y bradicardia perioperatoria.

POISE 2008<sup>14</sup> Aunque este ensayo se hizo con metoprolol se incluye aquí ya que es el último publicado, se realizó por que en la revisión que hizo Deveraux<sup>14</sup>, que también es el

investigador principal de este ensayo, no había encontrado pruebas concluyentes. Se incluyeron un gran número de pacientes sometidos a cirugía no cardíaca en el marco de la Colaboración Cochrane sin esponsorización farmacéutica y con el objetivo de contrastar una hipótesis de aplicabilidad clínica. Este ensayo clínico controlado aleatorizado, fue realizado en 190 hospitales de 23 países. Se asignó aleatoriamente a 8.351 pacientes con antecedentes de enfermedad coronaria, arteriopatía periférica, ictus o insuficiencia cardíaca en los últimos 3 años; cirugía vascular mayor programada; tener 3 de los siguientes factores de riesgo: cirugía de alto riesgo programada, antecedentes de insuficiencia cardíaca, diabetes, insuficiencia renal, edad superior a 70 años, antecedentes de AIT o cirugía urgente, antecedentes de enfermedad coronaria, arteriopatía periférica, ictus o insuficiencia cardíaca en los últimos 3 años; cirugía vascular mayor programada; tener 3 de los siguientes factores de riesgo: cirugía de alto riesgo programada, antecedentes de insuficiencia cardíaca, diabetes, insuficiencia renal, edad superior a 70 años, antecedentes de AIT o cirugía urgente y que fueron sometidos a cirugía no cardíaca, a recibir metoprolol o placebo. El tratamiento se inició 2-4 h antes de la cirugía y continuó durante 30 días. La variable principal de eficacia fue una compuesta de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal y paro cardíaco no mortal. Los análisis fueron por intención de tratar. Hubo menos pacientes en el grupo de metoprolol que en el grupo placebo que presentaron la variable principal e infarto de miocardio. Sin embargo, hubo más muertes y más ictus en el grupo de metoprolol que en el grupo placebo. Estos resultados ponen de manifiesto el riesgo de una pauta con un beta bloqueantes durante el período perioperatorio. Son necesarios más ensayos clínicos en estas condiciones. Los pacientes tienen pocas probabilidades de aceptar los riesgos asociados al uso de metoprolol en esta indicación.

Variable	Metoprolol (n=4174), n (%)	Placebo (n=4177), n (%)	RR	p
Variable principal	243 (5.8)	290 (6.9)	0.83	0.04
Infarto no fatal	151 (3.6)	215 (5.1)	0.70	0.0007
Mortalidad total	129 (3.1)	97 (2.3)	1.33	0.03
Ictus	41 (1.0)	19 (0.5)	2.17	0.005

#### 5.4 Evaluación de fuentes secundarias

-Guías de Práctica Clínica:

ACC/AHA 2007<sup>15</sup>: Recomendaciones sobre el tratamiento beta bloqueante perioperatorio:

- Se deberían dar beta bloqueantes a pacientes que van a ser sometidos a cirugía vascular y que son de alto riesgo isquémico (nivel de evidencia B), recomendación Clase I.
- Probablemente se pueden recomendar en pacientes sometidos a cirugía vascular o cirugía de riesgo intermedio con enfermedad coronaria y/o alto riesgo cardíaco (más de un factor de riesgo) (nivel de evidencia B), recomendación Clase IIa.
- La utilidad de beta bloqueantes es incierta en pacientes que van a ser sometidos a cirugía de riesgo intermedio o cirugía vascular y que tengan un solo factor de riesgo (nivel de evidencia C), recomendación Clase IIb.
- La utilidad de beta bloqueantes es incierta en pacientes que van a ser sometidos a cirugía vascular y que no tengan factores de riesgo (nivel de evidencia B), recomendación Clase IIb.

Hay muy pocos estudios que comparen los diferentes beta bloqueantes, no hay estudios que determinen la población ideal, la duración de la titulación de la dosis perioperatoria y la vía de administración. Deberían investigarse cómo, cuándo, durante cuanto tiempo y en quien debería usarse el bloqueo perioperatorio. Pero a pesar de que los ensayos clínicos que existen son pequeños parece existir evidencia del beneficio del uso perioperatorio de betabloqueantes durante la cirugía no cardíaca, particularmente en pacientes de alto riesgo.

-Evaluaciones previas por organismos independientes

Micromedex<sup>16</sup>: se recomienda incluir el esmolol en los formularios de los hospitales, con su uso restringido al perioperatorio en pacientes de alto riesgo o que no puedan tolerar los efectos adversos de los beta bloqueantes durante un periodo largo.

## 6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD<sup>1,2</sup>

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

- *Cardiovascular*: Frecuentes: hipotensión. Ocasionalmente, bradicardia, sensación de frío, debilidad muscular, calambres musculares en las extremidades, insuficiencia cardíaca. Excepcionalmente, bloqueo AV, síncope, edema pulmonar, dolor torácico, edema periférico, taquicardia (con dosis superiores a 200 mcg/kg/min, infusión).
- *Gástricas*: Excepcionalmente, náuseas, vómitos, estreñimiento, dispepsia, sequedad de boca, dolor abdominal, anorexia.
- *Neurológicas/psicológicas*: Ocasionalmente, astenia, somnolencia, mareos, confusión, cefalea. Con menor frecuencia: debilidad, depresión, ansiedad, alteración de la vista y del habla, rigidez muscular.
- *Respiratorias*: Excepcionalmente, broncoespasmo, fundamentalmente en caso de cirugía, disnea, hinchazón de la mucosa nasal.
- *Dermatológicas*: excepcionalmente, reacción inflamatoria en el punto de inyección, erupciones cutáneas, prurito (persistente en algunos casos), hinchazón, rubor.

### 6.4. Precauciones de empleo en casos especiales

#### -Precauciones

- Acidosis metabólica: el bloqueo de los receptores beta puede provocar una disminución del tono simpático necesario para conservar las funciones vitales.
- Asma u otras enfermedades broncoespásticas: los beta bloqueantes pueden favorecer el broncoespasmo. Aunque en general se desaconseja el uso de beta bloqueantes en estas enfermedades, puede estar aceptada la utilización de determinados beta bloqueantes cardioselectivos en ausencia de una alternativa terapéutica.
- Cardiopatía isquémica: evitar la supresión brusca del tratamiento ante el riesgo de exacerbación de la angina pectoris. Si es necesario, se puede instaurar la terapia de sustitución al mismo tiempo.
- Depresión: aunque la asociación de beta bloqueantes con depresión no ha sido totalmente establecida, se recomienda precaución en estos pacientes.
- Diabetes: puede enmascarar la taquicardia asociada a hipoglucemia, influyendo de manera adversa en la recuperación de la hipoglucemia y alteración de la circulación periférica.
- Enfermedad de Raynaud y otras enfermedades vasculares periféricas: los beta bloqueantes pueden disminuir la circulación periférica.
- Feocromocitoma: existe riesgo de hipertensión si no se alcanza antes un bloqueo alfa adrenérgico eficaz.
- Hipertiroidismo: puede enmascarar los síntomas de taquicardia. La retirada brusca de los beta bloqueantes puede agravar los síntomas.
- Historial de hipersensibilidad: debe administrarse con precaución a pacientes con un historial de graves reacciones de hipersensibilidad, así como a pacientes sometidos a una terapia de desensibilización puesto que los beta bloqueantes pueden aumentar tanto la sensibilidad frente a los alérgenos como la gravedad de las reacciones anafilácticas.
- Insuficiencia cardíaca: aunque los beta bloqueantes tienen efectos inotrópicos negativos y no han sido considerados como posible terapia en insuficiencia cardíaca, hay casos en los que pueden ser de utilidad, en pacientes con insuficiencia cardíaca estabilizada durante al menos dos meses, que presenten cardiopatía isquémica, hipertensión, taquicardias o en aquellos en los que se sospecha importante actividad simpática
- Insuficiencia renal: Debido a que se elimina por orina, puede ser necesario realizar un reajuste de la posología.

- Miastenia grave: los beta bloqueantes pueden potenciar un estado miasténico, incluyendo debilidad muscular y visión doble.
- Pediatría: La seguridad y eficacia no han sido establecidas en niños. Uso no recomendado en menores de 18 años.
- Embarazo: Categoría C de la FDA. Los estudios en animales no han registrado efectos teratógenos. Los beta-bloqueantes atraviesan la placenta. No existen estudios adecuados y bien controlados en humanos. Aunque el uso de beta-bloqueantes parece seguro durante el embarazo, se aconseja no usar durante el primer trimestre, emplear las menores dosis, interrumpir al menos 2-3 días antes del parto (si es posible), y si no, deberán vigilarse el recién nacido durante 48 h, ante posibles signos de bloqueo beta.
- Ancianos: Los bloqueantes beta-adrenérgicos se han usado con seguridad y eficacia en ancianos. No obstante, estos pacientes suelen ser más susceptibles a los efectos adversos de estos fármacos, especialmente dolor de cabeza, somnolencia, bradicardia, hipotensión e hipotermia, por lo que es importante individualizar la dosis en cada paciente.

**-Contraindicaciones:**

- Alergia al medicamento y en general a los beta bloqueantes.
- bloqueo cardiaco de segundo grado, bloqueo cardiaco de tercer grado, bradicardia intensa o shock cardiogenico: ante el riesgo de aumento de la depresión miocárdica.

**-Interacciones:**

- Anestésicos volátiles (halotano,etc): se ha observado aumento de la hipotensión.
- Antagonistas del calcio: se ha observado que algunos beta bloqueantes (celiprolol, propranolol, metoprolol) pueden incrementar la toxicidad (depresión miocárdica, arritmias) al adicionar ambos su acción cardiodepresora.
- Antidiabéticos: se ha observado que algunos beta bloqueantes (acebutolol, propranolol) pueden provocar variaciones en los niveles de glucemia, al antagonizarse sus acciones.
- Clonidina, digoxina, guanfacina o fentanilo: riesgo de reducción de la frecuencia y/o excitabilidad cardiaca.
- Digoxina: se ha observado aumento del 10 al 20% de las concentraciones plasmáticas de digoxina.
- Morfina, iv: se ha observado aumento del 46% de las concentraciones plasmáticas de esmolol.
- Simpaticomiméticos de acción directa: se ha observado que algunos betabloquantes (propranolol, timolol) pueden potenciar la toxicidad (hipertensión, bradicardia), debido a su antagonismo a nivel de los receptores beta.
- Succinilcolina: ligero aumento de la duración del bloqueo (pasando de 5 a 8 minutos).
- Warfarina: posible aumento de las concentraciones plasmáticas de esmolol.
- Este medicamento puede alterar los valores de las siguientes determinaciones analíticas:  
Sangre: reducción (biológica) de glucosa.

**6.5. Seguridad: prevención de errores de medicación en la selección e introducción de un nuevo fármaco**

El laboratorio fabricante ha retirado del mercado<sup>17</sup> la presentación de ampolla sin diluir ya que, a pesar de los avisos tanto en el envase como en la ampolla se produjeron errores de medicación al administrarlo sin diluir que provocaron sobredosis, algunas de las cuales llegaron a la muerte.

Es importante tener en cuenta que actualmente solo se dispone de la presentación prediluida de 10 mg/mL tanto para el bolus como para la perfusión a la hora de calcular las dosis a administrar.

**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	Medicamento A	Medicamento B	Medicamento C
	Esmolol 2,5 g/250 mL	Labetalol 100 mg/20 mL	Nitroprusiato 50 mg vial

	bolsa	amp	
<b>Precio unitario (PVL+IVA) *</b>	78,49 €	1,90€	1,87
<b>Posología</b>	Bolo 0,5 mg/kg 30-100 mcg/kg/min	50 mg/min max 200 mg	0,5-8 mcg (usualmente 3 mcg)/kg/min
<b>Coste día</b>	Una bolsa dura entre. 6-20h según la vel perfuss 78,48 €	1,90-3,80 €	Un vial dura entre 1,5 y 24 h 1,87-3,74 €
<b>Coste incremental (diferencial) **** respecto a la terapia de referencia</b>	76,6-74,7 €		

## 8.- AREA DE CONCLUSIONES.

### 8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.

- El esmolol es un betabloqueante cardiosselectivo de rápido inicio de acción y corta duración.
- Solo ha sido evaluado para las indicaciones solicitadas frente a labetalol en cirugía intracranial y nitroprusiato en cirugía cardíaca, no encontrándose en los ensayos diferencias significativas entre esmolol y las terapias de referencia. Estos dos ensayos clínicos son abiertos y con un escaso número de pacientes.
- El resto de los ensayos son frente a placebo.
- El uso de beta bloqueantes en el periodo perioperatorio es controvertido tras la publicación de los resultados del ensayo POISE.
- Las supuestas ventajas del esmolol frente a otros beta bloqueantes se basan en sus propiedades farmacocinéticas más que en resultados clínicos, ya que no hay evidencia que sugiera que un betabloqueante tenga ventajas frente a otros.
- Llama la atención que no se hayan realizado desde los años 90 más ensayos clínicos para corroborar las hipótesis de efectividad del esmolol en el marco perioperatorio.
- Podría tener utilidad tan solo en pacientes seleccionados de alto riesgo.

## 9.- BIBLIOGRAFÍA.

- <sup>1</sup> Ficha técnica especialidad Brevibloc®. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Julio 2007. <https://sinaem4.agedmed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=62063&formato=pdf&formularjo=FICHAS>.
- <sup>2</sup> Prospecto especialidad extranjera Brevibloc®. Laboratorios Baxter. Febrero 2002.
- <sup>3</sup> Muzzi DA, Black S, Losasso TJ. Labetalol and esmolol in the control of hypertension after intracranial surgery. *Anesth Analg* 1990;70:68-71.
- <sup>4</sup> Gray RJ, Bateman TM, Czer LSC. Comparison of esmolol and nitroprusside for acute post-cardiac surgical hypertension. *Am J Cardiol* 1987;59:887-91.
- <sup>5</sup> Raby EK, Brull SJ, Timimi F, et al. The effect of heart rate control on myocardial ischemia among high-risk patients after vascular surgery. *Anesth Analg* 1999;88:477-82
- <sup>6</sup> Urban MK, Markowitz SM, Gordon MA, et al. Postoperative prophylactic administration of beta-adrenergic blockers in patients at risk for myocardial ischemia. *Anesth Analg* 2000;90:1257-61.
- <sup>7</sup> Fuhrman TM, Ewell CL, Pippin WD, Weaver JM. Comparison of the efficacy of esmolol and alfentanil to attenuate the hemodynamic responses to emergence and extubation. *J Clin Anesth* 1992; 4: 444-7.
- <sup>8</sup> Auerbach AD, Goldman L.  $\beta$ -blockers and reduction of cardiac events in noncardiac surgery: Scientific review. *JAMA* 2002 Mar 20; 287:1435-44. <http://jama.ama-assn.org/cgi/reprint/287/11/1435>
- <sup>9</sup> Haas CE, LeBlanc JM. Acute postoperative hypertension: a review of therapeutic options. *Am J Health Syst Pharm* 2004;61:1661-73.
- <sup>10</sup> McGory ML, Maggard MA, Ko CY. A meta-analysis of perioperative beta blockade: what is the actual risk reduction. *Surgery* 2005 Aug;138(2):171-9.
- <sup>11</sup> Stevens R, Burry H, Tramer R. Pharmacologic Myocardial Protection in Patients Undergoing Noncardiac Surgery: A Quantitative Systematic Review. *Anesth Analg* 2003; 97:623-33.
- <sup>12</sup> Devereaux PJ, Beattie WS, Choi PT, et al. How strong is the evidence for the use of perioperative beta blockers in non-cardiac surgery? Systematic review and metaanalysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2005; 331: 313-21.
- <sup>13</sup> Wiesbauer, F., Schlager, O., Domanovits, H., Wildner, B., Maurer, G., Muellner, M., Blessberger, H., Schillinger, M. (2007). Perioperative {beta}-Blockers for Preventing Surgery-Related Mortality and Morbidity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Anesth. Analg.* 104: 27-41.
- <sup>14</sup> POISE Study Group. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:1839-47
- <sup>15</sup> Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA et al, American College of Cardiology, American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery. *J Am Coll Cardiol* 2007 Oct 23;50(17):e159-241.



<sup>16</sup> Micromedex® Healthcare Series. Drugdex® Evaluations: Esmolol.

<sup>17</sup> [http://www.fda.gov/cder/drug/shortages/Brevibloc\\_letter.pdf](http://www.fda.gov/cder/drug/shortages/Brevibloc_letter.pdf)

## EVALUACIÓN: Conclusiones finales

Nota: cumplimentar después de finalizar el informe de evaluación

Fecha de evaluación por la CFyT: 16/07/2008

Fecha de notificación: 24/09/2008

“Decisión adoptada por la CFyT” : **Incluir en la GFT**

En caso de condiciones de uso o restricciones, indicar:

Betabloqueo perioperatorio en pacientes de alto riesgo isquémico o que no puedan tolerar los efectos adversos de los betabloqueantes durante un período largo en pacientes de cirugía vascular de alto riesgo y en el feocromocitoma.

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

Los autores/revisores de este informe, Ana Lozano Blázquez 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.