

INFORME A LA COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA (06/ 10/ 2008)

HIDROXIETILALMIDON 130/ 0,42 /6:1 (ISOHES ®)

Datos del solicitante

Dras. XXX y XXX del Servicio de Anestesia y Reanimación solicitan la inclusión del Hidroxiethylalmidon 130/ 0,42 /6:1 (Isohes ®), solución para perfusión, para la sustitución de pérdidas de fluidos extracelulares en caso de deshidratación isotónica, donde la acidosis este presente o sea inminente y para el preoperatorio y postoperatorio inmediato de la cirugía pediátrica, pacientes ancianos y en hemorragia masiva que lo precise

Datos del medicamento

DCI: HIDROXIETILALMIDON 130/ 0,42 /6:1

Nombre comercial: ISOHES®

Grupo terapéutico: B05AA: SUSTITUTOS DE PLASMA Y FRACCIONES PROTEICAS PLASMÁTICAS

Forma farmacéutica: SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN

Presentación comercial:

Código Nacional	Nombre Presentación	Principio activo	Laboratorio	PVL + IVA
659080	ISOHES ® 6% solución para perfusión, 10 x 500 ml	Hidroxiethylalmidon 130/ 0,42 /6:1	B. BRAUN MEDICAL	86,38 €

Farmacología

MECANISMO DE ACCIÓN:

Isohes 6% es un sustituto coloidal del volumen plasmático que contiene 6% de hidroxietil almidón (HES) en una solución electrolítica equilibrada. El peso molecular medio es de 130.000 Daltons y su sustitución molar es de 0,42. Es una solución iso-oncótica, es decir, el aumento del volumen plasmático intravascular es equivalente al

volumen perfundido. La duración del efecto expansor se basa, principalmente, en la sustitución molar y, en menor grado, en el peso molecular medio. La hidrólisis intravascular de los polímeros de HES produce una liberación continua de moléculas más pequeñas, que a su vez son oncóticamente activas antes de ser excretadas por los riñones. Tras la

administración isovolémica, el efecto expansor del volumen se mantiene como mínimo durante 6 horas. El perfil catiónico del componente cristaloides está adaptado a las concentraciones electrolíticas plasmáticas fisiológicas. El perfil aniónico es una combinación de cloruro, acetato y malato, cuyo objeto es minimizar el riesgo de hiperclorémia y acidosis. Las adiciones de acetato y malato, en vez de aniones lactato, intentan reducir el riesgo de lactoacidosis.

INDICACIONES CLÍNICAS:

Tratamiento de HIPOVOLEMIA inminente o manifiesta y shock.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN:

La dosis diaria y la velocidad de perfusión dependen de la cantidad de sangre perdida y de cuánto líquido se requiere para mantener o restablecer los parámetros hemodinámicos. Los primeros 10-20 ml se deben perfundir lentamente y bajo monitorización cuidadosa del paciente, con el fin de que una reacción anafilactoide pueda ser detectada lo antes posible.

Velocidad máxima de perfusión: La velocidad máxima de perfusión depende de la situación clínica. En pacientes con shock agudo, se pueden administrar hasta 20 ml/Kg. peso corporal por hora (equivalente a 0,33 ml/kg/min ó 2,0 g de hidroxietilalmidón/kg peso corporal por hora).

En situaciones de peligro para la vida, se pueden administrar rápidamente 500 ml por perfusión de presión.

Dosis máxima diaria: Hasta 50 ml/kg peso corporal (equivalente a 3,0 g de hidroxietil

almidón/kg peso corporal). Esto equivale a 3500 ml para un paciente de 70 Kg

Niños : la dosis se debe individualizar, teniendo en cuenta el estado hemodinámico y la enfermedad subyacente.

Existen estudios recientes donde se evalúa la eficacia y seguridad en niños menores de 12 años, y donde ha demostrado ser eficaz y seguro en los pacientes pediátricos.

Precauciones de uso: Utilizar inmediatamente una vez abierto el envase primario. Utilizar sólo si la solución está clara, prácticamente libre de partículas y el envase permanece intacto. No congelar.

FARMACOCINÉTICA:

Aproximadamente el 50% de la dosis administrada se excreta en la orina en 24 horas. Tras una administración única de 1000 ml, el aclaramiento plasmático es de 19 ml/min y la AUC es de 58 mg x h/ml. La semivida sérica final es de 12 horas.

CONTRAINDICACIONES:

Estado de hiperhidratación incluyendo edema pulmonar e insuficiencia renal con oliguria o anuria. Hemorragia Intracraneal, hiperpotasemia hipernatremia grave o hipercloremia grave.- Hipersensibilidad conocida al hidroxietilalmidón o a alguno de los excipientes. Insuficiencia Hepática Grave e Insuficiencia Cardíaca

PRECAUCIONES:

Ajuste de dosis: en pacientes con Insuficiencia cardíaca, en ocasiones en Insuficiencia renal y en pacientes ancianos con hipervolemia, donde la dosis se debe ajustar para reducir el riesgo de función renal alterada.

Se deben monitorizar los electrolitos séricos, el equilibrio de fluidos y la función renal.

En *Deshidratación* se debe garantizar un aporte suficiente de líquidos. Se debe aportar suficiente líquido para compensar el déficit de líquido extravascular, a consecuencia de la transferencia de líquidos desde el espacio intersticial al intravascular. Los pacientes con grave deshidratación deben recibir primero soluciones intravenosas de electrolitos.

Especial cuidado en pacientes con Insuficiencia Hepática o pacientes con alteraciones de La Coagulación Sanguínea, especialmente en el caso de hemofilia o sospecha / existencia de enfermedad de Von Willebrand.

Debido al riesgo de reacciones alérgicas (anafilácticas/anafilactoides), se debe monitorizar cuidadosamente el paciente e iniciar la perfusión a una velocidad lenta. Se pueden producir transitoriamente niveles elevados de alfa-amilasa tras la administración de soluciones con HES.

INTERACCIONES

No se han observado interacciones entre este medicamento y otros medicamentos o preparaciones de nutrición parenteral.

Debe considerarse la administración concomitante de medicamentos que puedan

causar retención de potasio o sodio.

Los niveles elevados de calcio pueden incrementar el riesgo de los efectos tóxicos de los *glucósidos digitálicos*.

EMBARAZO Y LACTANCIA

Sólo debe utilizarse en el embarazo si el beneficio potencial justifica el posible riesgo para el feto

Precaución en la administración a mujeres lactantes, se desconoce si el almidón modificado en solución se excreta en la leche materna.

REACCIONES ADVERSAS:

Las reacciones adversas se clasifican como: Muy frecuentes (>10%), Frecuentes (10-1%), Poco frecuentes (1-0.1%) y Raras (0.1-0.01%).

Las reacciones adversas más frecuentemente descritas están directamente relacionadas con el efecto terapéutico de las soluciones de almidón y las dosis administradas, es decir, hemodilución como resultado de la expansión del espacio intravascular. Se puede producir también dilución de los factores de coagulación y reacciones de hipersensibilidad, que son muy raras, y no son dosis dependientes.-

Así encontramos:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Muy frecuentes: Hematocrito reducido y concentraciones disminuidas de proteínas

plasmáticas debidos a dilución.

Frecuentes (dependientes de la dosis administrada): Dosis relativamente altas de hidroxietilalmidón causan dilución de los factores de coagulación y, por tanto, pueden afectar a la coagulación sanguínea. Se pueden incrementar el tiempo de hemorragia y a PTT y se pueden reducir los niveles de complejos FVIII/vWF tras la administración de dosis altas.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Poco frecuentes: Infusiones repetidas durante varios días, especialmente cuando se alcanzan dosis acumulativas altas, provocan habitualmente *prurito*.

Resultados serológicos: *Muy frecuentes:* se producen altas concentraciones de alfa-amilasa sérica.

Reacciones anafilácticas: Se pueden producir de diversa intensidad. E caso de que se produzca, se debe detener inmediatamente la perfusión administrando el tratamiento agudo adecuado. La profilaxis con corticosteroides no ha mostrado un efecto preventivo.

ISOHES VS COLOIDES INCLUIDOS EN EL HOSPITAL

Los coloides existentes en el hospital son:

- Dextranos ,
- Gelatinas,
- Albúmina y
- **Almidones** , dentro de este último grupo se encuentra el fármaco solicitado el HES 130/ 0,42 6:1 (ISOHES®). Los fármacos de este grupo de los que disponemos en el hospital son :
 - o Hidroxietylalmidon 200/ 4,1. (Hemohe® 6%)
 - o Hidroxietylalmidon 130/ 4,2/ 9:1. (Voluven® 6%)

La nomenclatura de los almidones se refiere a sus propiedades fisico-químicas: la primera cifra corresponde al peso .molecular de la molécula, la segunda a la sustitución molar y la última al coeficiente de sustitución.

A continuación se detallan las diferencias del fármaco solicitado Isohes® con los

almidones disponibles en el hospital.

ISOHES® 6% VS HEMOHES® 6%:

La inclusión de Isohes sustituiría a Hemohes en la Guía Fármaco terapéutica del hospital.

Hemohes® contiene 6 g de Hidroxietilalmidon (HES) en solución salina normal de cloruro sódico al 0,9%. Al igual que Isohes® es una solución iso-oncótica, es decir el aumento de volumen plasmático que produce es aproximadamente igual al volumen infundido. Las diferencias principales consisten en el peso molecular y en la solución electrolítica que contiene el Hidroxietilalmidon. Estas dos propiedades son además las que le confieren las ventajas a uno sobre otro:

- En primer lugar y respecto al **Peso Molecular**, Isohes tiene un peso inferior, 130.000 frente a los 200.000 Da de Hemohes, el menor tamaño le va a permitir la administración de mayores volúmenes, 50ml/kg vs 33ml/kg de Hemohes®.
- En segundo lugar y respecto a la **Solución Electrolítica** que contiene el HES: solución salina al 0,9% , en el caso de Hemohes®, vs "solución balanceada" o solución electrolítica fisiológica y equilibrada a la composición del plasma, caso de Isohes®. La primera contiene 154mmol/l de los iones sodio y cloro, mientras que la segunda contiene los electrolitos en concentraciones adaptadas al plasma humano, es decir: Sodio 140 mmol/l, Potasio 4,0 mmol/l, Cloruro 118 mmol/l, Calcio 2,5 mmol/l y Magnesio 1,0 mmol/l. Esta composición tiene como resultado menos alteraciones en el equilibrio ácido-base y el que no existan desequilibrios en la concentración de cloruro (acidosis hiperclorémica propia de HES en solución salina), los niveles elevados de cloro producen vasoconstricción renal y consecuentemente una disminución en la capacidad de filtración glomerular, así niveles más bajos de cloro , 118 mmol/l vs 154mmol/l, tendrían menor influencia sobre el riñón. Además se produciría menor efecto sobre la coagulación sanguínea (existe un estudio en individuos sanos que evidencia mejor coagulación con HES en solución balanceada, por ejercer menor efecto de dilución sobre los factores de coagulación.)

ISOHES® 6% VS VOLUVEN® 6%

Voluven® al igual que Isohes contiene 6 g de Hidroxietilalmidon (HES). Su peso molecular es de 130000 Da al igual que Isohes®, mientras que su grado de sustitución molar y el coeficiente de sustitución son mayores que Isohes® [0,4/ 9:1] vs [0, 42/ 6:1]. Esta diferencia en las características físico-químicas va a provocar diferencias en la farmacocinética, y a su vez en la eficacia y seguridad, a favor de la nueva molécula (Isohes ®)

- Aumento de volumen sanguíneo mayor y más rápido y por consiguiente estabilización hemodinámica más rápida y eficaz.
- Eliminación más rápida del organismo (mayor aclaramiento plasmático)

La otra gran diferencia es al igual que con Hemohe®s, la solución electrolítica que contiene el HES, solución balanceada” (equilibrada a la composición del plasma) vs solución salina normal, así que tendría las ventajas antes descritas en cuanto a mayor perfil de seguridad.

Evaluación económica

A continuación se detalla el precio de los tres almidones existentes en el hospital y el del solicitado **S. Isohes® 6%**

PRESENTACIÓN	PRINCIPIO ACTIVO	PVL+IVA / UNIDAD
S. Isohes® 6% fr plast 500ml	Hidroexietilalmidon 130/4,2/6:1	8,63
S. Hemohe®s 6% fr vid 500 ml	Hidroexietelalmidon 200/4,1	7,82
S. Voluven® 6% fr vid 500 ml	Hidroexietilalmidon 130/4,2/9:1	7,76

El precio del nuevo coloide Isohes® es ligeramente superior al resto de coloides.

Conclusiones

Isohes® es un Hidroexietilalmidon de última generación, que al modificar su estructura y la solución en la que va contenido (“solución balanceada”) va a proporcionar ventajas sobre el resto de las especialidades de su grupo. Paralelamente a no provocar cambios en el equilibrio ácido-base, va a mostrar mayor perfil de seguridad (menor efecto sobre la coagulación y la homeostasis). Además, presenta mejoras en cuanto a sus propiedades farmacocinéticas que le confieren una eliminación mas rápida del organismo así como un mayor efecto volumen inicial.

Como inconveniente respecto al Voluven® su contraindicación en casos de hipercalcemia.

En cualquier caso, la proposición de excluir de la GFT el HES 200/ 4,1.(Hemohe®s 6%) , debería ser consensuado con el servicio de UCI, ya que es un fármaco ampliamente utilizado por este servicio . Instamos a que se pongan de acuerdo ambos servicios, sobre el coloide a utilizar, pues la inclusión de un coloide, creemos debería excluir uno de los existentes, puesto que al tener la misma indicación y no ofrecer ventajas significativas, no es lógica la existencia de tres

especialidades distintas para una misma indicación.

Bibliografía

1. Base de datos del medicamento. Consejo general de colegios oficiales de farmacéuticos.2002.
2. Ficha técnica Isohes 6% ®. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios.
3. Ficha técnica Hemohes6% ®. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios.
4. Ficha técnica Voluven 6% ®. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios.
5. Guía Fármaco terapéutica Complejo Hospitalario De Albacete . 4ª edición, 2007.
6. “A total balanced volume replacement strategy using a new balanced hydroxyethyl starch preparation (6% HES 130/0.42) in patients undergoing major abdominal surgery” Boldt, T. Schöllhorn, J. Münchbach and M. Pabsdorf European Journal of Anaesthesiology (2007).
7. “Bioequivalence Comparison between Hydroxyethyl Starch 130/0.42/6:1 and Hydroxyethyl starch 13./0.4/9”.Acta Anaesthesiologica Scandinava ,49 (suppl.117),nº 69,2005 . 1
8. “A new plasma–adapted hydroxyethylstarch preparation: in vitro coagulation studies using trombelastography and whole blood aggrregometry.” Anesthesia analgesia, February 2007;vol. 104:425-30.
9. “Utilizzo di HES 130/0,42 in pediatria”. S Baroncini et al. Minerva Anaesthesiol 18 oct 2007:73.
10. “The balanced concept of fluid resucitacion “.british journal of anaesthesia 99(3): 312-15 (2007)