



## CARTA AL EDITOR O COMENTARIO

## ¿Está plenamente justificada la suspensión la comercialización del Hidroxietil Almidón en la Unión Europea?

**Artículo original:** EMA recommendation to suspend HES is hazardous. The Lancet. Published Online. February 9, 2018 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30254-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30254-X) (PDF)

Macías Pingarrón JP.

*Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz.*

### Resumen

El 12 de enero de 2018, el Comité de evaluación de riesgos de farmacovigilancia de la EMA (PRAC) recomendó la suspensión de HES del mercado europeo. Tras la evaluación de los datos de utilización de los medicamentos que contienen hidroxietil-almidón en diversos países europeos, el PRAC ha concluido que las medidas de minimización de riesgos introducidas en 2013 no han sido suficientemente efectivas. Por ello, ha recomendado la suspensión de la autorización de comercialización de los medicamentos con hidroxietil-almidón en la Unión Europea (UE). Los asistentes a la reunión de expertos ad-hoc de la EMA celebrada en Londres el 18 de diciembre de 2017, creen firmemente que la recomendación de la EMA de suspender HES no está fundamentada científicamente y es potencialmente peligrosa para los pacientes.

### Introducción

El 12 de enero de 2018, el Comité de evaluación de riesgos de farmacovigilancia de la EMA (PRAC) recomendó la suspensión de HES del mercado europeo (2). Tras la evaluación de los datos de utilización de los medicamentos que contienen hidroxietil-almidón en diversos países europeos, el PRAC ha concluido que las medidas de minimización de riesgos introducidas en 2013 no han sido suficientemente efectivas. Por ello, ha recomendado la suspensión de la autorización de comercialización de los medicamentos con hidroxietil-almidón en la Unión Europea (UE). Los asistentes a la reunión de expertos ad-hoc de la EMA celebrada en Londres el 18 de diciembre de 2017, creen firmemente que la recomendación de la EMA de suspender HES no está fundamentada científicamente y es

potencialmente peligrosa para los pacientes.

En 2013, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) restringió el uso de soluciones que contienen hidroxietil-almidón (HES) en pacientes críticamente enfermos con sepsis, quemaduras y función renal deteriorada mientras se mantiene la autorización para el tratamiento de hipovolemia debido a la pérdida aguda de sangre cuando cristaloides por sí solos no son suficientes. (1)



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Esta recomendación deberá ser ratificada por el Grupo Europeo de

Coordinación (CMDh) del que forma parte todas las agencias de medicamentos de la UE y, en su caso por la Comisión Europea.

Hasta que la decisión de suspensión de comercialización no sea efectiva, se recuerda la importancia de utilizar estos preparados de acuerdo a las indicaciones autorizadas.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) recomienda a los profesionales sanitarios seguir estrictamente las condiciones de uso autorizadas para las soluciones de HEA, recogidas en sus fichas técnicas, en particular:

- No utilizar soluciones de HEA en pacientes con sepsis, pacientes en estado crítico o en quemados, debido a un mayor riesgo de insuficiencia renal grave y una mayor mortalidad.
- Utilizar las soluciones de HEA solo en caso de hipovolemia debida a hemorragia aguda, durante un máximo de 24 horas y vigilando la función renal durante al menos 90 días, siempre que no se considere suficiente el tratamiento con soluciones de cristaloides.

El 26 de enero, el Grupo de Coordinación de la EMA para el Reconocimiento Mutuo y Procedimientos Descentralizados-Humanos (CMDh) aprobó esta recomendación por 15 a 13. Esta decisión se basó en los hallazgos de dos estudios sobre la utilización de medicamentos que destacan que las soluciones de HES aún se administran a pacientes con sepsis, (3) y después de la auditoría de las partes interesadas y el comité de expertos ad-hoc.

Los asistentes a la reunión de expertos ad-hoc de la EMA celebrada en Londres el 18 de diciembre de 2017, recomiendan al PRAC que no suspenda el HES. Esto fue porque, en 2013, los resultados de un ensayo internacional

independiente de la industria (4) (que incluía a 2857 pacientes con hipovolemia aguda en cuidados intensivos) no encontraron diferencias en la mortalidad a los 28 días entre cristaloides y coloides (riesgo relativo [RR] 0 · 96, IC 95% 0 · 88 a 1 · 04;  $p = 0 · 26$ ), mortalidad de 90 días significativamente menor en el grupo de coloides (0 · 92, 0 · 86 a 0 · 99;  $p = 0 · 03$ ), y más días libres de vasopresores (diferencia media 1 · 04, IC 95% -0 · 04 a 2 · 10;  $p = 0 · 03$ ) y días sin ventilación (1 · 10, 0 · 14 a 2 · 06;  $p = 0 · 01$ ) para el día 28. El estudio no encontró evidencia de que los coloides aumentaran el riesgo de daño renal agudo (IRA) o cualquier otro evento adverso grave. Los análisis de los resultados a largo plazo del ensayo CHEST (5) no informaron diferencias en la mortalidad entre pacientes que recibieron HES y pacientes que recibieron solución salina a los 6 y 24 meses, así como una cantidad media comparable de años de vida ajustados por calidad.

Los resultados de una revisión sistemática (6) de 32 ensayos y 16.647 pacientes mostraron que la administración de coloides no aumentó la mortalidad en pacientes críticamente enfermos, traumatizados y quirúrgicos (odds ratio [OR] 0 · 99, IC 95% 0 · 92 a 1 · 06). En pacientes quirúrgicos, los coloides no aumentaron el riesgo de AKI ( $p = 0 · 43$ ) o terapia de reemplazo renal ( $p = 0 · 66$ ). En pacientes con traumatismo, el OR de la LRA fue 0,46 (IC del 95%: 0,23 a 0,92) a favor de los coloides.

Por lo tanto, no hay evidencia para sustentar la suspensión de HES.

En segundo lugar, existen tres ensayos en curso (números EudraCT 2016-002176-27, 2016-002-163-30 y 2014-005575-84) que están comparando HES con cristaloides (dos a pedido del PRAC

y uno financiado por la Agencia Francesa de Medicamentos). y productos de salud) e informarán de su práctica en trauma y en pacientes sometidos a cirugía abdominal.

En tercer lugar, el PRAC no se ha considerado la advertencia de que la suspensión de HES podría resultar en necesidades médicas graves no cubiertas cuando los cristaloides no son suficientes, lo cual es una situación muy común en pacientes agudos y perioperatorios. Los efectos clínicos y económicos de esta recomendación no han sido provistos.

Existen datos insuficientes sobre cristaloides balanceados, gelatinas, dextrans o albúminas para promover su uso como terapia fluida alternativa,

Las soluciones HES también se usan ampliamente en combinación con la albúmina como reemplazo plasmático durante la plasmaféresis. (7) Su retirada del mercado europeo aumentará el uso de albúmina, un producto derivado del plasma humano agrupado, y conducirá a problemas de costos y escasez de albúmina en muchos países.

En cuarto lugar, los estudios retrospectivos de utilización de medicamentos tienen serias limitaciones, por ejemplo, la ausencia de respuestas apropiadas cuando se utilizan formularios electrónicos, lo que obliga a respuestas incorrectas y clasificaciones erróneas de incumplimiento. En particular, los resultados de los dos estudios de utilización de medicamentos ya mencionados muestran que la adherencia a la dosis y duración recomendada del tratamiento diario fue satisfactoria, y las dosis y duraciones reales fueron sustancialmente menores que en los estudios que muestran aumento de IRA y mortalidad. (6) Por lo tanto, recomendamos volver a

evaluar los estudios existentes de utilización de fármacos y realizar nuevos estudios que estén mejor diseñados.

Finalmente, el PRAC no ha considerado las siguientes recomendaciones para mejorar la adherencia de los consumidores: se agrega la frase “los cristaloides solos no se consideran suficientes” con “en pacientes tratados con cristaloides”, aclarando el grado de hipovolemia como pérdida aguda de sangre de al menos 500 ml, incluyendo una advertencia adicional sobre contenedores primarios (como no usar en sepsis o en pacientes críticamente enfermos), distribuyendo con cada bolsa de HES un formulario de medicación completado por el paciente, y un registro que recopila prospectivamente datos de seguridad. Por estos motivos, creen firmemente que la recomendación de la EMA de suspender HES no está fundamentada científicamente y es potencialmente peligrosa para los pacientes.

## Bibliografía

- 1.- European Medicines Agency. Hydroxyethyl starch (HES) containing medicinal products. Feb 2, 2018. ([HTML](#))
- 2.- European Medicines Agency. Hydroxyethyl-starch solutions for infusion to be suspended—CMDh endorses PRAC recommendation. Feb 2, 2018. ([HTML](#)) ([PDF](#))
- 3.- Gårdmark M. Notification to the PRAC/EMA secretariat of a referral under article 107i of directive 2001/83/EC.
- 4.- Annane D, Siami S, Jaber S, Martin C, Elatrous S, Declère AD et al. Effects of fluid resuscitation with colloids vs crystalloids on mortality in critically ill patients presenting with hypovolemic shock: the CRISTAL randomized trial. JAMA 2013; 310: 1809–17. ([PubMed](#)) ([HTML](#))
- 5.- Taylor C, Thompson K, Finfer S, Higgins A, Jan S, Li Q et al. Hydroxyethyl starch versus saline for resuscitation of patients in intensive

care: long-term outcomes and cost-effectiveness analysis of a cohort from CHEST. *Lancet Respir Med* 2016; 4: 818–825. ([PDF](#))

6.- Qureshi SH, Rizvi SI, Patel NN, Murphy GJ. Meta-analysis of colloids versus crystalloids in critically ill, trauma and surgical patients. *Br J Surg* 2016; 103: 14–26. ([PubMed](#))

7.- Korach JM, Berger P, Giraud C, Le Per - Desman C, Chillet P. Role of replacement fluids in the immediate complications of plasma exchange. French Registry Cooperative Group. *Intensive Care Med* 1998; 24: 452–58. ([PubMed](#))

---

**Correspondencia al autor**

*Juan Pedro Macías Pingarrón*

[jpmaciasp@gmail.com](mailto:jpmaciasp@gmail.com)

*FEA Servicio de Anestesiología y Cuidados Intensivos.*

*Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz*

---

Aceptado para blog en marzo de 2018.

