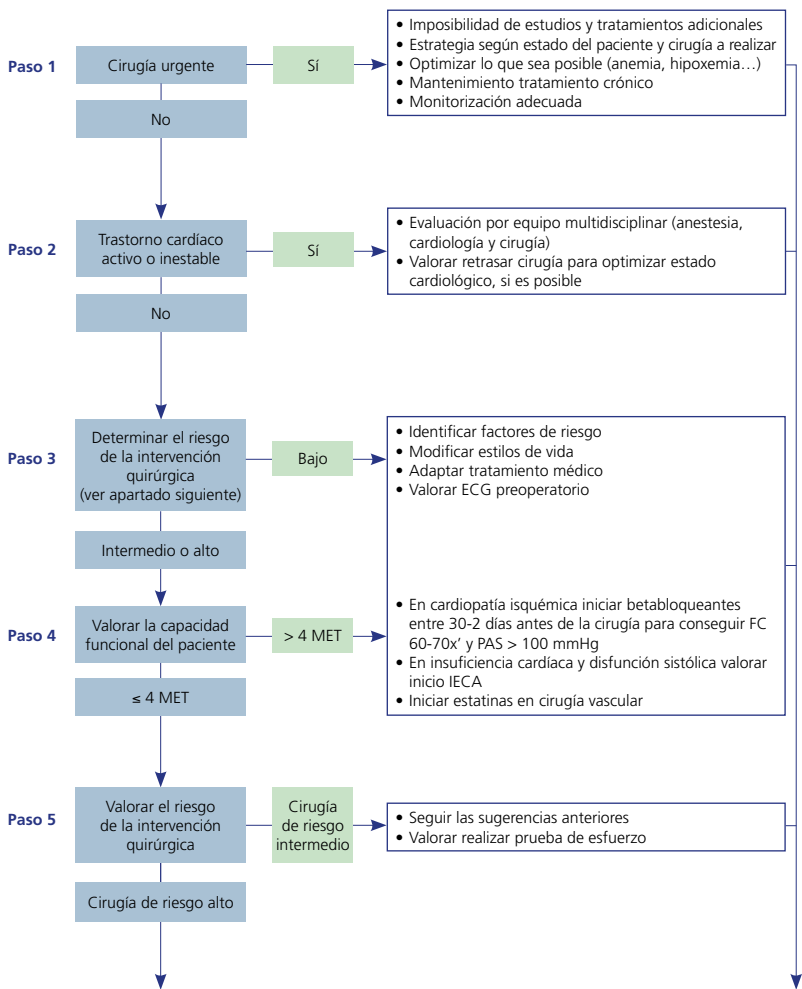


GUÍA DE BOLSILLO CARDIOVASCULAR PERIOPERATORIA

RIESGO CARDIOVASCULAR

Evaluación preoperatoria del riesgo cardíaco y tratamiento perioperatorio



(continúa)

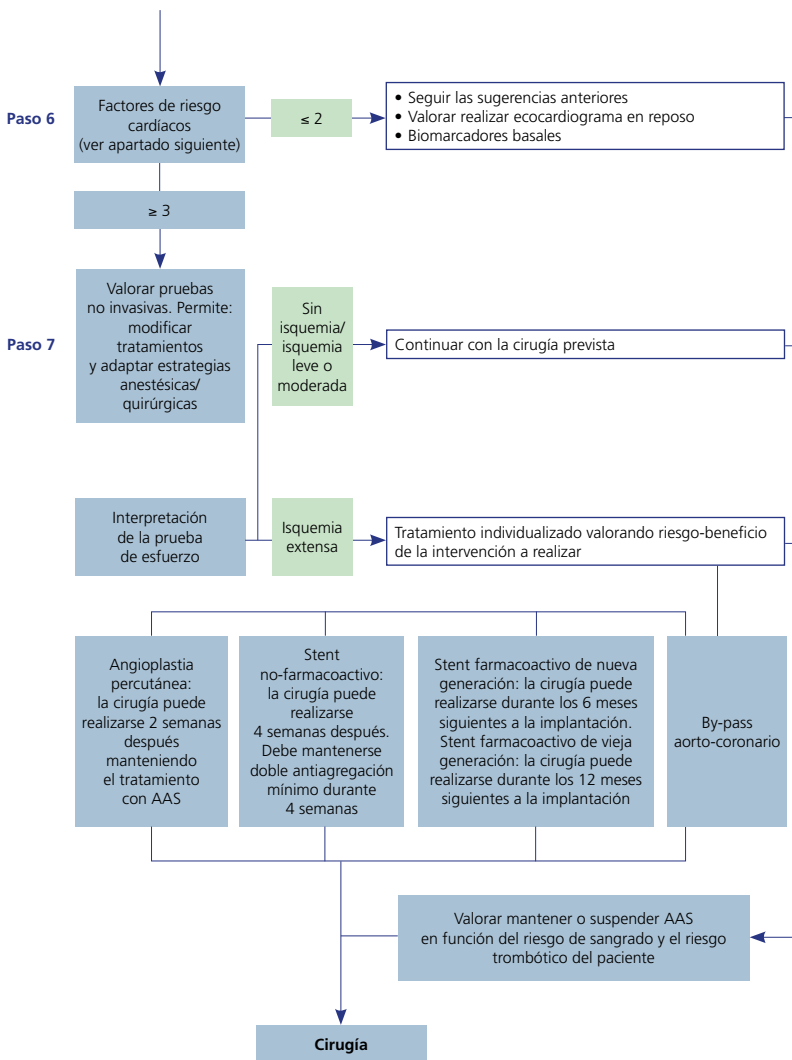
Autor: Dr. Lluís Aguilera. Servicio de Anestesiología, reanimación y terapéutica del dolor. Hospital del Mar. Barcelona.

ferr

© 2019 J&C Ediciones Médicas S.L. Reservados todos los derechos. ISBN: 978-84-15185-18-5.



Evaluación preoperatoria del riesgo cardíaco y tratamiento perioperatorio (cont.)



ECG: electrocardiograma; FC: frecuencia cardíaca; PAS: presión arterial sistólica; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina; MET: equivalente metabólico; AAS ácido acetilsalicílico.

Adaptado de: Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, Anker S, Bøtker HE, Hert SD, et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). Eur Heart J 2014;35(35):2383-431. doi: 10.1093/eurheartj/ehu282.



Estratificación del riesgo cardíaco para intervenciones no cardíacas

Alto (riesgo cardíaco >5%)	Intermedio (riesgo <5%)	Bajo (riesgo <1%)
<ul style="list-style-type: none"> • Cirugía aórtica/ intravascular mayor • Cirugía mayor urgente (especialmente en ancianos) • Cualquier operación prolongada con grandes cantidades de pérdida de sangre o trasvase de líquido 	<ul style="list-style-type: none"> • Ortopédica • Próstata • Endarterectomía carotídea • Cirugía de cabeza/ cuello • Cirugía intraperitoneal/ intratorácica 	<ul style="list-style-type: none"> • Cirugía mamaria • Técnicas endoscópicas • Intervenciones superficiales • Cirugía ocular menor (p. ej., catarata)

Factores de riesgo cardiovascular

Cardiopatía isquémica (angina de pecho y/o infarto de miocardio previo)

Insuficiencia cardíaca

Accidente cerebrovascular o accidente isquémico transitorio

Disfunción renal (creatinina sérica > 170 µmol/l o 2 mg/dl o aclaramiento de creatinina < 60 [ml/min]/1,73 m²)

Diabetes mellitus que necesita tratamiento con insulina

Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, Anker S, Bøtker HE, Hert SD, et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). Eur Heart J 2014;35(35):2383-431. doi: 10.1093/eurheartj/ehu282.

Índice ANESCARDIOCAT para calcular el riesgo de efectos adversos cardíacos y cerebrovasculares graves en cirugía no cardíaca

Antecedente de arteropatía coronaria	0/1
Antecedente de insuficiencia cardíaca congestiva crónica	0/1
Insuficiencia renal crónica	0/1
Antecedente de enfermedad cerebrovascular	0/1
ECG anormal	0/1
Hipotensión intraoperatoria	0/1
Transfusión de eritrocitos	0/1

Riesgo de efectos adversos cardíacos y cerebrovasculares graves en cirugía no cardíaca: ningún factor, 1,5%; 1 factor, 4,5%; 2 factores, 8,9%; 3 o más factores, 20,6%

Sabaté S, Mases A, Guilera N, Canet J, Castillo J, Orrego C, et al. Incidence and predictors of major perioperative adverse cardiac and cerebrovascular events in non-cardiac surgery. Br J Anaesth 2011;107(6):879-90. doi: 10.1093/bja/AER268.



MONITORIZACIÓN HEMODINÁMICA PERIOPERATORIA

La monitorización es un componente esencial del perioperatorio, ya que tanto los fármacos anestésicos como la cirugía pueden provocar cambios rápidos en las constantes vitales; por ello tiene funciones diversas:

- Titular la administración de fármacos
- Detectar alteraciones fisiológicas del paciente y actuar precozmente
- Detectar y corregir mal funcionamiento del equipo anestésico

Monitorización hemodinámica básica

Electrocardiografía: 3 o 5 (preferible) derivaciones según el paciente y la cirugía a realizar. Permite:

- Control de frecuencia y ritmo cardíaco
- Detección de arritmias
- Detección de isquemia miocárdica
- Detección de anomalías electrolíticas

Presión arterial

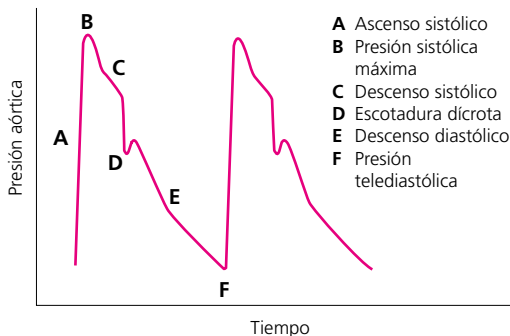
No invasiva

- **Discontinua:** oscilometría automática (manguito de presión)
- **Continua:**
 - Sistema de manguito inflable alrededor del dedo (sistemas ClearSight® o CNAP®)
 - Tonometría arterial radial (sistema T-line®)

Invasiva

Onda de presión arterial

La monitorización de la presión arterial directa o invasiva, con colocación de un catéter arterial, se utiliza durante procedimientos anestésicos en pacientes o procedimientos de alto riesgo. La curva arterial es el resultado de la salida de sangre del ventrículo izquierdo hacia la aorta durante la sístole, seguida por la distribución periférica en diástole. La imagen muestra una curva arterial normal.



Monitorización cardiovascular avanzada

- Catéter venoso central
- Catéter arterial pulmonar
- Ecocardiografía transesofágica
- Monitorización hemodinámica poco invasiva (dinámica)

Doppler transesofágico: CardioQ®

Análisis onda de pulso:

- Calibrada: PiCCOplus®, EV-1000®
- No calibrada: LIDCO®, FloTrac®
- No invasiva: ClearSight®

Monitores de impedancia torácica: NICOM®

Curva de pletismografía: MASIMO®

FLUIDOTERAPIA PERIOPERATORIA

El mantenimiento de un adecuado volumen intravascular en el perioperatorio es crucial para conseguir resultados favorables tras la cirugía. A pesar de la controversia existente respecto al volumen y a la composición de la fluidoterapia perioperatoria, proponemos:

Cirugía mínima/moderadamente invasiva

Se recomienda administrar entre 250-1.000 ml de solución cristaloides equilibrada (Ringer, soluciones equilibradas sin calcio) en 30 min-2 h

Mayor volumen en cirugía ambulatoria

Menor en pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca/EPOC

En el postoperatorio:

- Cristaloides (1-1,5 ml/kg/h) para mantener el equilibrio ácido-básico, electrolitos y volemia normales, en pacientes sin ningún tipo de disfunción orgánica que no inician ingesta oral
- Bolos entre 3-15 ml/kg/h en 30-60 min si se precisa

Cirugía mayor

Estrategia restrictiva

Si pérdidas sanguíneas estimadas < 500 ml. Reemplazar fluidos perdidos

- Solución cristaloides equilibrada 1-3 ml/kg/h para reemplazar pérdidas sensibles e insensibles
- Reponer las pérdidas sanguíneas con un ratio cristaloides:sangre de 1,5:1,0 y coloides:sangre de 1:1 hasta alcanzar el umbral transfusional
- Evitar precargas en bloqueos neuroaxiales
- Evitar excesiva profundidad anestésica (BIS < 40)
- Tratar hipotensión con agentes vasoactivos (fenilefrina, efedrina)



Cirugía mayor (cont.)

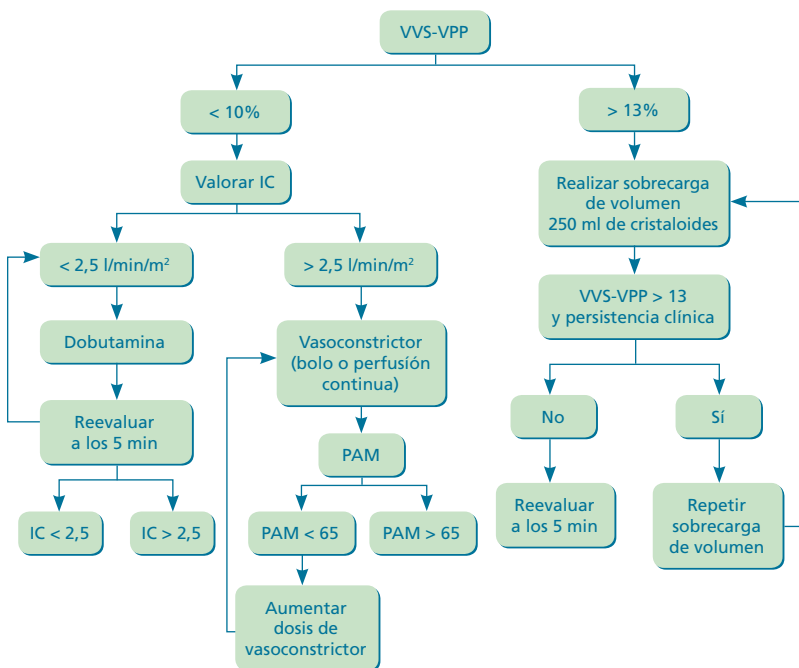
Fluidoterapia guiada por objetivos («Goal-directed fluid therapy»):

Recomendable en casos en que se prevean pérdidas sanguíneas > 500 ml o trasvase elevado de fluidos (pacientes sépticos, quemados o politraumáticos). Precisa monitorización hemodinámica dinámica

- 1-3 ml/kg/h para reemplazar pérdidas sensibles e insensibles
- En caso de signos clínicos de hipovolemia (hipotensión, taquicardia, oliguria, etc.).
 - Valorar los parámetros dinámicos (VVS, VPP). Si son >13%, administrar sobrecarga de 250 ml de cristaloides («fluid challenge») hasta que VVS o VPP sean < 10%. Igualmente puede usarse la respuesta del volumen sistólico a la sobrecarga de volumen
 - Si a pesar de la administración de volumen persiste hipotensión, iniciar fármacos vasoactivos; vasoconstrictor si $IC \geq 2,5$ l/min/m² o dobutamina si $IC \leq 2,5$ l/min/m²

VVS: variación del volumen sistólico; VPP: variación de la presión de pulso; IC: índice cardíaco.

Actuación ante signos clínicos de hipovolemia (hipotensión, taquicardia, oliguria)



IC: índice cardíaco; PAM: presión arterial media; VPP: variación de la presión de pulso; VVS: variación del volumen sistólico. Sterns RH, Emmett M, Forman JP. Maintenance and replacement fluid therapy in adults 2018. Disponible en <https://www.uptodate.com/contents/maintenance-and-replacement-fluid-therapy-in-adults>

HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Evaluación preanestésica del paciente hipertenso

- Valoración del riesgo anestésico
 - Investigar la existencia de complicaciones asociadas a la HTA: cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, enfermedad cerebrovascular e insuficiencia renal
 - No es necesario posponer la cirugía electiva si PAS < 180 mmHg y PAD < 110 mmHg
 - No iniciar tratamientos nuevos en HTA sistólica aislada
- Determinación de los valores de presión arterial objetivo
 - Mantener PA basal del paciente \pm 20%
 - Mantener PAM > 65 mmHg (hasta 90 mmHg en HTA crónica severa)
- Decisiones sobre la monitorización de la presión arterial
 - PA no invasiva rutinaria
 - PA continua invasiva en comorbilidades y/o cirugía agresiva
- Manejo de medicamentos antihipertensivos
 - Suspender IECA y ARA II 24 h previas si se toman para el tratamiento de la HTA (mantener si son para tratar insuficiencia cardíaca)
 - Mantener el resto de medicación anti-HTA
- Ansiólisis eficaz en el preoperatorio inmediato

HTA: hipertensión arterial; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; PA: presión arterial; PAM: presión arterial media; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; ARA II: antagonistas receptores de angiotensina II.

Causas de la HTA intraoperatoria

- Laringoscopia e intubación orotraqueal
- Estímulo quirúrgico; profundidad anestésica inadecuada
- Despertar y extubación
- Hipoxemia/hipercapnia
- Hipervolemia
- Retirada de medicación anti-HTA
- Otras: retención urinaria, hipertensión intracraneal, abstinencia a alcohol, intoxicación con cocaína, etc. u otras más raras

anti-HTA: antihipertensivo.

Tratamiento de la HTA intraoperatoria

- Solucionar causa
- Fármacos de acción corta (tabla)
 - Betabloqueantes de acción rápida (esmolol, labetalol) si hay taquicardia acompañante
 - Clevidipino en perfusión continua
 - Urapidilo; riesgo de hipotensión posterior
 - Nitroglicerina
 - Nitroprusiato



Fármaco	Efecto	Mecanismo de acción	Dosis sugerida (i.v.)
Clevidipino	Vasodilatador	Inhibidores de la entrada de iones de calcio; relajación selectiva del músculo liso arteriolar	Iniciar a 4 ml/h (2 mg/h), duplicar cada 90 seg, ajustar dosis hasta alcanzar el intervalo diana deseado
Esmolol	Antagonista adrenérgico y antiarrítmico	Antagonista del receptor β_1 -adrenérgico	Bolo: 80 mg en 15-30 seg más perfusión 150-300 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}^*$
Labetalol	Antagonista adrenérgico	Antagonista del receptor β_1 , β_2 y α_1 -adrenérgico	Bolo: 50 mg en 1 min c/ 5 min hasta 200 mg. Perfusión: 1 mg/ml a 2 mg/min (ajustar según respuesta)*
Urpidilo	Vasodilatador	Bloqueante α_2 -adrenérgico y β_1 -adrenérgico. Bloqueo receptor serotoninérgico	25 mg en 20 seg; repetir a los 5 min si precisa. Perfusión 60-180 mg/h
Hidralazina	Vasodilatador	Relajación del músculo liso arteriolar	10 mg a 40 mg; repetir si fuera preciso
Nitroglicerina	Vasodilatador	Aumento de GMP cíclico (GMPc)	10-400 $\mu\text{g}/\text{min}$ o 0,1-4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$
Nitroprusiato	Vasodilatador	Relajación del músculo liso	0,1-1,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minuto}$

*En la práctica clínica, se utiliza una dosis de labetalol en bolo de 10-20 mg o de esmolol en bolo de 10-50 mg. Referencia. Schonberger RB, Fontes ML, Selzer A. Anesthesia for patients with hypertension- Up ToDate. Disponible en <https://www.uptodate.com/contents/anesthesia-for-patients-with-hypertension> (acceso 18/03/2019). Cleviprex 0,5 mg/ml emulsión inyectable. Resumen de las características del producto. Disponible en: [<http://www.aemps.es>] (acceso: 2/019). • Brevibloc 10 mg/ml solución inyectable, Esmolol. Baxter, S.L. Resumen de las características de producto. Disponible en: [<http://www.aemps.es>] (acceso: 2/019). • Trandate 5 mg/ml solución inyectable, Labetalol. Kern Pharma, S.L. Resumen de las características de producto. Disponible en: [<http://www.aemps.es>] (acceso: 2/019). • Elgadiil 5mg/ml solución inyectable y para perfusión, Urpidilo. Takeda Farmacéutica España, S.A. Resumen de las características de producto. Disponible en: [<http://www.aemps.es>] (acceso: 2/019). • Hydrapres 20 mg polvo para solución inyectable, Hidralazina. Laboratorios Rubio, S.A. Resumen de las características de producto. Disponible en: [<http://www.aemps.es>] (acceso: 2/019). • Solinitrina Fuerte 5 mg/ml solución inyectable, Nitroglicerina. Kern Pharma, S.L. Resumen de las características de producto. Disponible en: [<http://www.aemps.es>] (acceso: 2/019). • Nitroprussiat Fides 50 mg polvo y disolvente para solución inyectable, Nitroprusiato de sodio. Rottapharm S.L. Resumen de las características de producto. Disponible en: [<http://www.aemps.es>] (acceso: 2/019).

HIPOTENSIÓN ARTERIAL

Definición y problemática

- PAS < 90 mmHg o PAM < 65 mmHg o descenso del 20% del valor basal
- La hipotensión arterial intraoperatoria se asocia a insuficiencia renal y complicaciones cardíacas
- La magnitud de la hipotensión arterial y la duración > 13 min se asocia a mayores complicaciones
- En pacientes con HTA crónica puede ser necesario mantener cifras superiores

PAS: presión arterial sistólica; PAM: presión arterial media; HTA: hipertensión arterial.



Causas de la hipotensión intraoperatoria

- Hipovolemia. Sangrado
- Fármacos anestésicos
- Bloqueo simpático en anestesia neuroaxial
- Otras: alergias, insuficiencia cardíaca, isquemia miocárdica, sepsis, etc.

Tratamiento de la hipotensión intraoperatoria

- Tratar la causa desencadenante
- En hipovolemia, administrar cristaloides en incrementos de 250 ml (v. Fluidoterapia perioperatoria)
- Administrar fármacos vasopresores/inotrópicos
 - Inicial: fenilefrina 100-200 µg/efedrina 6-12mg en incrementos cada 2-5 min
 - Hipotensión arterial severa: administrar en perfusión continua (tabla)

Fármaco	Efecto	Mecanismo de acción	Dosis sugerida
Fenilefrina	Vasoconstrictor	Agonista del receptor α -adrenérgico	10-200 µg/min o 0,1-2 µg/kg/min
Efedrina	Inótropo/ vasoconstrictor	α/β -agonista	3-12 mg/min
Norepinefrina	Inótropo/ vasoconstrictor	Agonista del receptor α y β_1 -adrenérgico	1-30 µg/min o 0,01-0,3 µg/kg/min
Dobutamina	Inótropo/ vasodilatador	Agonista del receptor α y β_2 -adrenérgico	1-20 µg/kg/min
Epinefrina	Inótropo/ vasoconstrictor	Agonista del receptor α -adrenérgico Agonista del receptor β_1 y β_2 -adrenérgico	1-100 µg/min o 0,01-1 µg/kg/min

- Schonberger RB, Fontes ML, Selzer A. Anesthesia for patients with hypertension. 2018. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/anesthesia-for-patients-with-hypertension>.
- Salmasi V, Maheshwari K, Yang D, Mascha EJ, Singh A, Sessler DI, et al. Relationship between Intraoperative Hypotension, Defined by Either Reduction from Baseline or Absolute Thresholds, and Acute Kidney and Myocardial Injury after Noncardiac Surgery: A Retrospective Cohort Analysis. *Anesthesiology* 2017;126(1):47-65.
- Sessler DI, Meyhoff CS, Zimmerman NM, Mao G, Leslie K, Vásquez SM, et al. Period-dependent Associations between Hypotension during and for Four Days after Noncardiac Surgery and a Composite of Myocardial Infarction and Death: A Substudy of the POISE-2 Trial. *Anesthesiology* 2018;128(2):317-27.



Cleviprex®

(Clevidipino) emulsión inyectable



Control preciso de la PA* en el entorno perioperatorio¹⁻⁵



 **ferrer**
<http://hospitales.ferrer.com/>

*PA = presión arterial

FERRER INTERNACIONAL distribuye CLEVIPREX® con la licencia de  Chiesi

CLEV-04/19



Ficha Técnica

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. Cleviprex 0,5 mg/ml emulsión inyectable. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** 1 ml de emulsión inyectable contiene 0,5 mg de clevidipino. Un vial de 50 ml de emulsión contiene 25 mg de clevidipino. Un vial de 100 ml de emulsión contiene 50 mg de clevidipino. Excipiente(s) con efecto conocido: Contiene 10 g/20 g de aceite de soja refinado por vial de 50 ml/100 ml. Contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial, es decir, esencialmente 'exento de sodio'. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Emulsión inyectable. Emulsión de aceite en agua de color blanco y opaco. pH: 6,0 – 8,0. Osmolaridad: 341 mOsmol/kg. **4. DATOS CLÍNICOS.** **4.1 Indicaciones terapéuticas.** Cleviprex está indicado para la reducción rápida de la presión arterial en el entorno perioperatorio en adultos. **4.2 Posología y forma de administración.** **Adultos/Pacientes de edad avanzada.** El clevidipino está indicado para el uso intravenoso. Ajuste la dosis del medicamento para alcanzar la reducción deseada de la presión arterial. Personalice la dosis en función de la presión arterial a obtener y la respuesta del paciente. Se deben monitorizar la presión arterial y frecuencia cardíaca de forma continua durante la perfusión, y posteriormente hasta que se estabilicen las constantes vitales. Los pacientes que reciben perfusiones prolongadas de clevidipino y que no han cambiado a otras terapias antihipertensoras, deben ser monitorizados durante al menos 8 horas tras finalizar la perfusión por la posibilidad de presentar una hipertensión de rebote. **Dosis inicial:** Inicie la perfusión intravenosa de clevidipino a 4 ml/h (2 mg/h); se puede duplicar la dosis cada 90 segundos. Continúe ajustando la dosis hasta alcanzar el intervalo diana deseado. **Dosis de mantenimiento:** La mayoría de los pacientes alcanzan la respuesta terapéutica deseada con dosis de 8 – 12 ml/h (46 mg/h). **Dosis máxima:** En los estudios clínicos, la mayoría de los pacientes recibieron tratamiento con dosis de 32 ml/h (16 mg/h) o inferiores. La dosis máxima recomendada es de 64 ml/h (32 mg/h). La experiencia clínica es limitada con dosis superiores a 64 ml/h (32 mg/h). Se recomienda no administrar más de 1000 ml de clevidipino para perfusión cada 24 horas debido a la carga de lípidos asociada. La experiencia clínica es limitada con perfusiones de clevidipino que duren más de 72 horas con cualquier dosis. **Transición a un antihipertensivo oral:** Se debe suspender el clevidipino o reducir gradualmente la dosis mientras se establece la terapia oral adecuada. Al instaurar un antihipertensivo oral, se debe tener en cuenta el lapso de tiempo hasta que el antihipertensivo oral surta efecto. Continuar la monitorización de la presión arterial hasta alcanzar el efecto deseado. La suspensión de Cleviprex produce una reducción de los efectos antihipertensores en un plazo de 5 a 15 minutos. **Instrucciones de uso.** Se debe utilizar una técnica aséptica estricta mientras se esté manipulando Cleviprex. Cleviprex es un producto parenteral de un solo uso que contiene fosfolípidos y puede producirse el crecimiento de microorganismos. No utilizar si hay sospecha de contaminación. Una vez perforado el tapón, se debe utilizar en el plazo de 12 horas y eliminar la parte no utilizada. Cleviprex es una emulsión blanca, opaca y estéril. Antes del uso, se debe inspeccionar visualmente por si hubiese partículas o estuviese decolorada. Las soluciones decoloradas o que contengan partículas no deben utilizarse. Antes de la administración, invertir suavemente el vial antes del uso para garantizar la uniformidad de la emulsión. El clevidipino se debe administrar utilizando un punzón perforador con toma de aire y un dispositivo de perfusión. El clevidipino se puede administrar utilizando una jeringa o una bomba volumétrica. Para administrar la perfusión pueden utilizarse cánulas de plástico estándar comercializadas. El clevidipino puede administrarse a través de una vía central o de una vía periférica. El clevidipino no se debe administrar en la misma vía intravenosa que otros medicamentos. **Insuficiencia hepática.** Los datos relativos al régimen terapéutico en pacientes con insuficiencia hepática son limitados y no han sido estudiados de forma específica. En los ensayos clínicos, 78 (6,0%) pacientes con función hepática anormal (definida como bilirrubina total >1,5 LSN, ASAT/GOT, y/o ALAT/GPT >2 LSN en pacientes no quirúrgicos y >3 LSN en pacientes quirúrgicos) recibieron tratamiento con clevidipino. No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática. **Insuficiencia renal.** Los datos relativos al régimen terapéutico en pacientes con insuficiencia renal son limitados y no han sido estudiados de forma específica. En los ensayos clínicos, 121 (9,2%) pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave fueron tratados con clevidipino. No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal. **Población pediátrica.** No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de clevidipino en niños de 0 a 18 años. No se dispone de datos. **Pacientes que reciben otras terapias lipídicas.** Cleviprex contiene aproximadamente 0,2 g de lípidos por ml (8,4 kJ/2,0 kcal). En pacientes con restricciones de la carga de lípidos, puede ser necesario ajustar la cantidad de lípidos administrados de forma concomitante para compensar la cantidad de lípido perfundido como parte de la formulación de clevidipino. **4.3 Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. Este medicamento contiene aceite de soja. No debe utilizarse en caso de alergia al cacahuete o a la soja. El clevidipino no se debe utilizar en pacientes con defectos en el metabolismo de los lípidos como hiperlipidemia patológica, nefrosis lipoidal o pancreatitis aguda si se acompaña de hiperlipidemia. Cleviprex no debe utilizarse en pacientes con estenosis aórtica grave porque la reducción excesiva de la poscarga puede reducir el suministro de oxígeno al miocardio en estos pacientes. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Se debe utilizar una técnica aséptica estricta y desechar el resto de producto no utilizado en el plazo de 12 horas una vez perforado el tapón. Si no se utiliza una técnica aséptica adecuada, se puede producir contaminación del producto perfundido y una posible infección sistémica. **Hipotensión y taquicardia refleja.** Las reducciones farmacológicas rápidas de la presión arterial pueden producir hipotensión sistémica y taquicardia refleja. Si se produce cualquiera de estos fenómenos con el clevidipino, se debe considerar reducir la dosis a la mitad o suspender la perfusión. No se han estudiado pacientes con estenosis aórtica, miocardiopatía hipertrófica obstructiva, estenosis mitral, disección aórtica o feocromocitoma en ensayos clínicos con clevidipino. **Hipoxia.** El clevidipino no se debe utilizar en pacientes con estenosis aórtica crítica no corregida, ya que una reducción excesiva poscarga puede reducir el suministro de oxígeno al miocardio. En los pacientes que se someten a cirugía para mitigar la estenosis con una prótesis valvular, el clevidipino puede resultar útil durante el periodo postoperatorio si se ha restaurado la capacidad de compensar las reducciones de la presión arterial. Los pacientes con miocardiopatía hipertrófica obstructiva y estenosis mitral pueden correr también el riesgo de reducción de suministro de oxígeno. El clevidipino se debe utilizar con precaución en pacientes que no pueden aumentar de forma adecuada la frecuencia cardíaca para compensar la reducción de la presión arterial, como por ejemplo los pacientes con bloqueo de la rama izquierda del haz de His o con un marcapasos ventricular primario. Los datos relativos al uso de clevidipino en el infarto agudo de miocardio o el síndrome coronario agudo son limitados. **Clevidipino contiene sodio.** Este medicamento contiene menos de



23 mg de sodio (1mmol) por vial; esto es, esencialmente "exento de sodio".

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción. No se han realizado estudios de interacciones porque es poco probable que se produzcan interacciones medicamentosas farmacocinéticas dado que el clevidipino se metaboliza *in vivo* mediante hidrólisis. En los estudios *in vitro*, se detectó inhibición de las isoformas de CYP a concentraciones equivalentes a como mínimo 10 veces la concentración más alta observada normalmente en el uso clínico. A las dosis recomendadas, el clevidipino y su metabolito principal, la dihidropiridina, no tienen potencial de inhibir o inducir ninguna enzima de CYP. Los pacientes que reciben antihipertensivos orales o intravenosos, y entre ellos los beta bloqueantes, mientras reciben clevidipino, deben ser observados detenidamente por si presentan un aumento de los efectos antihipertensores.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia. **Embarazo** No hay datos adecuados relativos al uso de clevidipino en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado efectos en el desarrollo embrionario y en el parto (ver sección 5.3). El clevidipino no se debe utilizar durante el embarazo a menos que sea estrictamente necesario. **Lactancia** Se desconoce si el clevidipino se excreta en la leche materna. La excreción de clevidipino en la leche no se ha estudiado en animales. Se debe decidir si es necesario continuar/interrumpir la lactancia o continuar/interrumpir el tratamiento con clevidipino tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre. **Fertilidad** El clevidipino no tuvo efectos adversos en la fertilidad o en el comportamiento de apareamiento de las ratas machos. Se observaron casos de pseudogestaciones y cambios en el ciclo estral en las ratas hembras.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. La influencia de Cleviprex sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada. El clevidipino puede producir mareos, lo que podría interferir en la capacidad para conducir y utilizar máquinas; sin embargo, los pacientes que reciben Cleviprex estarán hospitalizados mientras dure el tratamiento.

4.8 Reacciones adversas. Se ha evaluado la seguridad del clevidipino en 1423 pacientes hipertensos. Se evaluó la velocidad de perfusión en 1326 pacientes, de los que el 6% recibió tratamiento con una dosis media >32 ml/h (16 mg/h) y hasta la dosis terapéutica máxima recomendada de 64 ml/h (32 mg/h). Se evaluó la duración de la perfusión continua en 1380 pacientes, de los que el 20% recibió una perfusión continua durante más de 15 horas y hasta 72 horas. La incidencia de reacciones adversas no se asoció al sexo, edad, raza o etnia. Las reacciones adversas observadas con frecuencia en la población perioperatoria fueron fibrilación auricular, taquicardia sinusal e hipotensión. Estas reacciones también podrían estar relacionadas con los procedimientos quirúrgicos realizados en vez de con el tratamiento farmacológico. En los estudios clínicos, el 2,5% de los pacientes que recibieron clevidipino presentaron una reducción de la saturación de oxígeno (notificada como hipoxia) en comparación con el 1,5% que recibió nitroglicerina (NTG), el 5,1% que recibió nitroprusiato sódico (NPS) y el 5,7% que recibió nicardipina (NIC). En todos los ensayos clínicos de fase III en pacientes sometidos a cirugía cardíaca, la incidencia de fibrilación auricular en los pacientes tratados con Cleviprex en comparación con los pacientes tratados con un comparador activo y con un placebo fue del 32,8%, 32,9% y 12,0%, respectivamente, de los que el 3,9%, 2,5%, y 0,0% se consideraron estar relacionados con el tratamiento. La incidencia de taquicardia sinusal en pacientes perioperatorios tratados con Cleviprex en comparación con los tratados con un comparador activo y con un placebo fue del 25,5%, 30,5% y 0,0%, respectivamente, de los que el 1,3%, 1,2% y 0,0% se consideraron estar relacionados con el tratamiento. La incidencia de hipotensión en pacientes perioperatorios tratados con Cleviprex en comparación con los tratados con un comparador activo y con un placebo fue del 15,1%, 14,9% y 1,0%, respectivamente, de los que el 2,5%, 2,5% y 0,0% se consideraron estar relacionados con el tratamiento. Las reacciones adversas (Tabla 1: Hipertensión perioperatoria) notificadas con mayor frecuencia (>0,5%) que en los pacientes que recibieron el placebo y en más que un caso aislado en los pacientes que recibieron clevidipino en los ensayos clínicos controlados se enumeran a continuación de acuerdo al término preferente de MedDRA de la clasificación de órganos del sistema y a la frecuencia absoluta. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥1/10.000 a <1/1.000); muy raras (<1/10.000); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1: Reacciones adversas medicamentosas en pacientes con hipertensión perioperatoria.

TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO	
Poco frecuentes:	Mareos, cefalea
TRASTORNOS CARDIACOS	
Frecuentes:	Fibrilación auricular, taquicardia sinusal
Poco frecuentes:	Aleteo auricular, taquicardia, insuficiencia cardíaca congestiva, bradicardia, bloqueo auriculoventricular completo, bloqueo de rama del haz de His
TRASTORNOS VASCULARES	
Frecuentes:	Hipotensión
TRASTORNOS RESPIRATORIOS, TORÁCICOS Y MEDIASTÍNICOS	
Frecuentes:	Hipoxia
Poco frecuentes:	Congestión pulmonar
TRASTORNOS GASTROINTESTINALES	
Poco frecuentes:	Estreñimiento, náuseas, vómitos
Raras:	Íleo
TRASTORNOS RENALES Y URINARIOS	
Poco frecuentes	Insuficiencia renal aguda
TRASTORNOS GENERALES Y ALTERACIONES EN EL LUGAR DE ADMINISTRACIÓN	
Frecuentes	Edema, dolor torácico



En los estudios clínicos en pacientes en ámbitos no perioperatorios (n = 294) se observaron las siguientes reacciones adversas adicionales en pacientes tratados con clevidipino: hipersensibilidad (poco frecuente), sofocos (frecuente), sensación de calor (frecuente) y poliuria (frecuente). **Notificación de sospechas de reacciones adversas** Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano, website: www.notificaram.es

4.9 Sobredosis. La dosis máxima recomendada es de 64 ml/h (32 mg/h). En los ensayos clínicos, 1 sujeto sano recibió una dosis de clevidipino de hasta 212 ml/h (106 mg/h) y presentó sofocos leves y un ligero aumento transitorio de la creatinina sérica. A consecuencia de un régimen basado en el peso, 49 pacientes recibieron una dosis máxima superior a 64 ml/h (32 mg/h) sin observarse ninguna diferencia clínica en las incidencias de reacciones adversas en comparación con los que recibieron 64 ml/h (32 mg/h) o menos. La dosis media en estos pacientes fue de 82 ml/h (41 mg/h) con una dosis máxima de 120 ml/h (60 mg/h). Un paciente sometido a cirugía cardíaca recibió una dosis intravenosa rápida de clevidipino antes de una canulación aórtica y presentó hipotensión. Las reducciones farmacológicas rápidas de la presión arterial pueden producir hipotensión sistémica y taquicardia refleja. Si se produce cualquiera de estos fenómenos con el clevidipino, se debe considerar reducir la dosis a la mitad o suspender la perfusión. La suspensión del clevidipino produce una reducción de los efectos antihipertensores en un plazo de 5 a 15 minutos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1 Lista de excipientes. Aceite de soja refinado Glicerol Fosfolípidos de huevo Ácido oléico Edetato disódico Agua para inyectables Hidróxido de sodio (para ajustar el pH).

6.2 Incompatibilidades. Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Período de validez. 30 meses en nevera (entre 2°C y 8°C). Desde el punto de vista microbiológico, el tapón se debe perforar inmediatamente antes del uso y cualquier resto de producto se debe eliminar después de 12 horas.

6.4 Precauciones especiales de conservación. Conservar y transportar refrigerado (entre 2°C y 8°C). No congelar¹. Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz. Para las condiciones de conservación tras la primera apertura, ver sección 6.3. ¹El punto de congelación de Cleviprex está entre -1°C y 0°C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase. Viales de cristal tipo I de 50 ml y 100 ml previamente mezclados y de un solo uso, sellados con un tapón de goma de bromobutilo gris y un disco de aluminio sobrepuesto. Tamaños de envases: 10 viales de 50 ml o 10 viales de 100 ml. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones. De un solo uso. Cuando se administra Cleviprex, se pueden utilizar filtros de lípidos con un tamaño de poros de 1,2 micras. Cleviprex no se debe diluir. Cleviprex no se debe administrar por la misma vía que otros medicamentos, aunque Cleviprex se puede administrar con los siguientes:

- Agua para inyectables.
- Cloruro sódico (0,9%) para inyectables.
- Cloruro sódico (0,9%) para inyectables.
- Solución de glucosa al 5% en lactato de Ringer para inyectables.
- Lactato de Ringer para inyectables.
- Cloruro de potasio 40 meq en cloruro sódico al 0,9%.
- Aminoácido al 10%.

La compatibilidad puede variar entre productos de diferentes orígenes y se recomienda que los profesionales del sector sanitario realicen las comprobaciones pertinentes al mezclar Cleviprex emulsión inyectable con otras soluciones parenterales. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN. CHIESI ESPAÑA, S.A.U. Plaça d'Europa, 41-43 Planta 10 08908, L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona) España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN. 76595.

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVIACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN. Fecha de la primera autorización: 24 enero 2013. Fecha de la última renovación: 5 marzo 2021.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO. 03/2021

11. RÉGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN POR EL SISTEMA NACIONAL DE SALUD. Uso hospitalario. El envase irá desprovisto de cupón preconto.

12. PRECINTO Y CÓDIGO NACIONAL. CN:693620 13. PVL.1600€ (Caja de 10 viales de 50ml). Reembolsado por SNS.

REFERENCIAS:

1- Cleviprex 0,5 mg/ml emulsión inyectable. Resumen de las características del producto. Disponible en (<http://www.aemps.es>). (Acceso: 01/02/2019).

2- INFORME GÉNESIS de la SEFH 14/01/2016. Código 01/16. Disponible en http://gruposedtrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlaces/InformesHosp_abc.htm#C (Acceso: 1-02-2019)

3- Ericsson H, Bredberg U, Eriksson U, Jolin-Mellgård A, Nordlander M, Regårdh CG. Pharmacokinetics and arteriovenous differences in clevidipine concentration following a short- and a long-term intravenous infusion in healthy volunteers. *Anaesthesiology*. 2000;92:993-1001.

4- Tulman DB, Stawicki SP, Papadimos TJ, Murphy CV, Bergese SD. Advances in Management of Acute Hypertension: A Concise Review. *Discov Med*. 2012;13 (72): 375-83.

5- Aronson S, Dyke CM, Stierer KA, Levy JH, Cheung AT, Lumb PD et al. The Eclipse trials: comparative studies of clevidipine to nitroglycerin, sodium nitroprusside, and nicardipine for acute hypertension treatment in cardiac surgery patients. *Anesth Analg*. 2008; 107(4):1110-21.

