

**INFORME TECNICO Nº 07 – 2009****Albúmina humana 20% - 25%.****1. ANÁLISIS****1.1 EVALUACIÓN DE LA SOLICITUD**

Alternativas del PNME <sup>1</sup>	Cloruro de sodio 0.9%
ATC/DCI: <sup>2</sup>	B05AA01
DDD: <sup>2</sup>	
Inclusión en la Lista de Medicamentos Esenciales de la OMS: <sup>3</sup>	No
Fecha de búsqueda bibliográfica:	Junio 2009
Condición(es) clínicas evaluadas:	Shock séptico

**2.2 INTRODUCCIÓN**

- La sepsis es un síndrome clínico que se complica a una infección grave y se caracteriza por inflamación sistémica y lesión tisular generalizada. <sup>4</sup>
- Un estudio estimó que más de 40,000 niños desarrolla sepsis grave cada año en los Estados Unidos, una incidencia anual de 0.56 casos por cada 1000 habitantes. La incidencia de la sepsis grave fue mayor en los lactantes (5,16 casos/1000 habitantes al año), y disminuyó considerablemente entre los niños de 10 a 14 años (0.2 casos por 1000 habitantes al año). La mitad de todos los pacientes en este estudio tenían condiciones médicas crónicas subyacentes, y la mortalidad global fue superior al 10%. Las infecciones respiratorias y las bacteriemias primarias fueron responsables de más del 40 por ciento de los casos de sepsis grave en esta población. <sup>4</sup>
- El estudio de la sepsis se ha facilitado con la publicación de definiciones en consenso desarrolladas por un panel de 20 expertos pediátricos. <sup>5</sup> Estas definiciones se elaboraron

<sup>1</sup> Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales 2005.

<sup>2</sup> WHO Collaborating Centre for Drug Statistic Methodology. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) and Defined Daily Dose (DDD) Index 2009. Disponible en: <http://www.whocc.no/atcddd/>

<sup>3</sup> World Health Organization 2007. WHO Essential Drug List Nº 15. Medicamentos esenciales. 15 th edición (Marzo 2007)

<sup>4</sup> Pomerantz Wendy J. et al. Septic shock: Initial evaluation and management in children. Last literature review version 2009. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)

<sup>5</sup> Goldstein B, Giroir B, Randolph A, International paediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005 Vol. 6 Nº1



con la finalidad de ayudar a los médicos a determinar la gravedad de la enfermedad de un niño y en el seguimiento de la progresión clínica y la respuesta a la terapia.

TABLA 1  
Definiciones

<p><b>Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) (dos o más)</b> Taquicardia &gt; 90 lpm Taquipnea &gt;20 rpm o PaO<sub>2</sub> &lt; 32 mmHg Fiebre &gt; 38° C o hipotermia &lt; 36° C Leucocitos en sangre &gt; 12.000 /μl o &lt; 4.000 /μl o &gt;10% bandas</p> <p><b>Sepsis</b> SRIS con infección documentada</p> <p><b>Sepsis severa</b> Criterios de sepsis más disfunción orgánica Acidosis metabólica PaO<sub>2</sub> &lt; 75 mmHg o PaO<sub>2</sub> / FIO<sub>2</sub> &lt; 250 Oliguria &lt; 30 ml/h (3 horas) o &lt; 700 ml en 24 h Coagulopatía TP prolongado Plaquetas &lt; 100.000 o caída plaquetas (50%) Encefalopatía GCS &lt; 14 Hipotensión TAS &lt; 90 mmHg o TAD &lt; 40 mmHg</p> <p><b>Shock séptico</b> Hipotensión que persiste al menos una hora a pesar de la administración de fluidos, con signos de disfunción orgánica o hipoperfusión</p> <p><b>Síndrome de disfunción multiorgánica (SDMO)</b> Presencia de alteración de la función orgánica en un paciente con enfermedad aguda y que es incapaz de mantener su homeostasis sin ayuda</p>
---

PaO<sub>2</sub>: presión arterial de oxígeno; FIO<sub>2</sub>: fracción inspirada de oxígeno; GCS: *Glasgow Coma Score*; TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica; TP: tiempo de protrombina.

- El espectro clínico usualmente comienza con la infección que potencialmente lleva a la sepsis, disfunción de órganos y shock séptico. Los microorganismos que típicamente causan severa sepsis incluye *Staphylococcus* de todo tipo, *Streptococcus pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa*. Entre los neonatos (< 28 días de edad) puede ser considerado el virus de herpes simple.<sup>4</sup>
- Todas las variantes del shock causan perfusión tisular inadecuada y la subsiguiente disfunción y muerte celular. En las variantes no infecciosas (como el shock cardiogénico y el shock hipovolémico) aumenta la resistencia vascular sistémica (RVS) como un mecanismo compensador para conservar la presión sanguínea. En los tejidos hipoperfundidos se promueve la extracción del oxígeno a partir de los eritrocitos circulantes, lo cual disminuye la oxigenación de la arteria pulmonar. A diferencia de esto, en el shock séptico, se presenta temprana hipovolemia por la dilatación arterial y venosa inapropiadas (menor RVS) y por la salida de plasma al espacio extravascular. Incluso con la corrección de la hipovolemia, la RVS permanece disminuida a pesar del incremento compensador en el gasto cardíaco. La hipoperfusión tisular aumenta el contenido de oxígeno en la arteria pulmonar.<sup>6</sup>
- En la sepsis, un hallazgo hemodinámicamente común es un estado circulatorio hiperdinámico, descrito como shock distributivo, para enfatizar la mala distribución del flujo sanguíneo a los diversos tejidos.<sup>6</sup>
- A pesar de la conservación relativa del flujo sanguíneo miocárdico, la depresión del miocardio es frecuente en la fase temprana del shock séptico. Al principio los pacientes tienen bajas presiones cardíacas de llenado y bajo gasto cardíaco, secundarias a la

<sup>6</sup> Stephen J. McPhee. Y col. Fisiopatología médica : Una introducción a la medicina clínica. 4ta edición . Editorial El Manual Moderno.2003.



depleción del volumen y a la vasodilatación. Con la reposición del volumen, el gasto cardíaco se normaliza o aumenta, pero la función ventricular es anormal. De 24 a 48 horas después del inicio de la sepsis disminuyen las fracciones de expulsión izquierda y derecha, y aumentan los volúmenes al fin de la diástole y la sístole. Esta depresión miocárdica se ha atribuido a los efectos tóxicos directos del óxido nítrico, TNF e IL-1. En los pacientes que sobreviven al shock séptico revierten la disminución de las fracciones de expulsión y la consecuente depresión miocárdica. La normalización deficiente de la función ventricular a pesar de los inotrópicos es una característica de mal pronóstico.<sup>6</sup>

- La mayoría de los pacientes que fallecen por shock séptico presentan hipotensión refractaria o insuficiencia orgánica múltiple. La hipotensión refractaria puede presentarse por dos mecanismos. Primero, algunos pacientes no pueden sostener un gasto cardíaco alto en respuesta al estado séptico, y desarrollan insuficiencia cardíaca progresiva con shock hipodinámico. En segundo lugar, la insuficiencia circulatoria puede acompañarse con vasodilatación intensa e hipotensión refractaria, en respuesta a la reanimación intravenosa con líquido y a la terapéutica vasopresora.<sup>6</sup>
- Las manifestaciones clínicas de la sepsis incluyen las relacionadas con la respuesta sistémica a las infecciones (taquicardia, taquipnea, y cambios en la temperatura y cifra de leucocitos) y las vinculadas con disfunción de sistemas de órganos específicos (anormalidades cardiovasculares, respiratorias, renales, hepáticas y hemáticas). Los signos inespecíficos pueden incluir taquípnea aislada (sin disnea), taquicardia aislada, irritabilidad o letargo, y la fiebre, rigidez y mialgias. Las anormalidades de laboratorio inespecíficas pueden incluir alcalosis respiratoria, leucocitosis y anormalidades leves de la función hepática.<sup>6</sup>
- El primer paso en el manejo del paciente con shock séptico es evaluar las vías respiratorias. El oxígeno suplementario debe ser suministrada a todos los pacientes con sepsis. La hipovolemia relativa intravascular es habitual en el shock séptico y pueden ser grave, se administra gran volumen de fluidos intravenosos y se inicia con un bolo de 20mL/kg de solución cristalóide isotónica (0.9% como solución salina normal o solución de lactato de Ringer) infundido tan rápido como sea posible. Después de la perfusión inicial, el niño debe ser reevaluado para determinar si necesita más fluido. 20mL/kg de líquido en bolos debe repetirse hasta que la presión arterial, perfusión tisular y la distribución de oxígeno sean adecuados, o se desarrolle signos de sobrecarga de fluidos. La reanimación con líquidos es la clave para mejorar la supervivencia y la prevención de daños a los órganos finales. Los pacientes pueden requerir 60 ml / kg de fluido o más durante las primeras horas. Una vez que el volumen circulante ha sido restaurada, las necesidades de líquido puede ser guiada por la producción de orina (para pacientes con función renal normal), 1 a 2 ml / kg por hora es adecuado. Los niños que no mejoran después de 60ml/kg de cristalóide isotónico, reciben terapia vasoactiva (dopamina y epinefrina) para continuar la administración de fluido. Además la terapia antimicrobiana intravenosa puede ser iniciada inmediatamente después de obtener los cultivos. La elección de antimicrobianos puede ser complejo y debe ser considerada la edad del niño, comorbilidad, síndrome clínico, datos de la tinción Gram y patrón de resistencia local.<sup>4</sup>
- El uso de coloides para la reanimación con líquidos a los niños con shock séptico es controversial. Ensayos clínicos randomizados y meta-análisis no han podido demostrar constantemente una diferencia entre coloides y cristaloides para el tratamiento de shock en adultos y niños.<sup>4</sup>



## 2.3 FARMACOLOGÍA

- La albúmina constituye aproximadamente el 50% de las proteínas plasmáticas, y aproximadamente el 75% de la presión oncótica del plasma normal (Morissette, 1977). La albúmina humana es una pequeña proteína simétrica con un peso molecular entre 66.000 y 69.000. Tiene una viscosidad relativamente baja y una fuerte estructura interna firmemente unida por 17 puentes disulfuro (Tullis, 1977a).<sup>7</sup>
- La albúmina es sintetizada exclusivamente en el hígado. Las concentraciones en las células hepáticas, donde se produce la síntesis, es de 200 a 500 mcg / g de tejido hepático. Una vez sintetizada, la albúmina entra a la circulación de 2 maneras: 1) el paso directo a través de la pared celular hepática en el sinusoides ó 2) el paso en el espacio entre las células hepáticas y la pared sinusoidal (espacio de difusión), y luego entra a los ganglios linfáticos hepáticos, el conducto torácico y, a continuación, en el compartimiento intravascular.<sup>6</sup>
- Las principales funciones de la albúmina son el mantenimiento del volumen plasmático (presión oncótica de la sangre) y la función de transporte. La albúmina estabiliza el volumen de sangre circulante y es un portador de hormonas, enzimas, medicamentos y toxinas. (Finlayson, 1980a; Lewis, 1980; y Olin Boyd, 1984).<sup>6</sup>
- Las preparaciones de albúmina humana normal son: Suero de albúmina normal humana al 5% y al 25%, y fracción de proteína plasmática al 5%.<sup>6</sup>
- La albúmina de suero humano normal es una preparación estéril de proteína plasmática que contiene al menos el 96% de albúmina, que se obtiene por fraccionamiento del plasma sanguíneo que no es reactivo a la superficie del antígeno de la hepatitis B. Este proceso implica una serie de precipitaciones controladas con etanol frío. La albúmina de suero humano normal se esteriliza, se filtra, y se calienta durante 10 horas a 60 °C, que elimina el peligro de la hepatitis viral. Una fracción de proteínas plasmáticas (FPP) es una solución al 5% de las proteínas plasmáticas humanas estabilizadas (al menos el 85% de albúmina) e inyección de cloruro de sodio, que es preparado a partir del fraccionamiento del plasma humano con una serie de precipitaciones con etanol frío. La FPP es calentado durante 10 horas a 60° C para eliminar el peligro de la hepatitis viral.<sup>6</sup>
- 25 g de albúmina es osmóticamente equivalente a aproximadamente 500 ml de plasma fresco congelado (Anon, 1979). En general, una solución al 5% se destina a restaurar el volumen plasmático, mientras que un 25% de solución de albúmina sérica humana está indicado para aumentar la presión oncótica (Finlayson, 1980a). La fracción de proteínas plasmáticas parece no tener ninguna ventaja por encima del 5% de albúmina de suero normal y es más propenso a inducir hipotensión. Indicaciones específicas para la fracción de proteínas plasmáticas se limitan a las condiciones de shock hipovolémico cuando no se requiere la expansión de volumen inmediatamente, y para los casos de hipoproteinemia aguda sin déficit oncótico significativo (Finlayson, 1980a).<sup>6</sup>
- Distribución. La vida media de la albúmina en el plasma es aproximadamente 16 horas. La albúmina se distribuye en los siguientes sitios:<sup>6</sup>
  - compartimento extravascular 67%. Pasa de la albúmina plasmática a los principales sitios de distribución extravascular (piel, músculo, pulmones y otros órganos), que

<sup>7</sup> DRUGDEX – MICROMEDEX. Health series. Disponible en <http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/Albumin>. Accesado Junio 2009.



- contienen aproximadamente 2/3 de la albúmina corporal. Aproximadamente el 10% deja el espacio vascular en 2 horas y 75% en 2 días.
- Compartimento intravascular. Sólo la albúmina intravascular es útil en el soporte del volumen plasmático y la prevención del edema. De la albúmina intercambiable sólo el 30% a 40% se encuentra en el compartimento del plasma.
  - Metabolismo. Los principales sitios de la degradación de la albúmina son desconocidos. La tasa catabólica fraccional de albúmina es normalmente inferior al 4% del total de la albúmina que se intercambia todos los días (Lewis, 1980; Rothschild et al, 1972). El hígado, generalmente no ejerce ninguna influencia sobre el catabolismo de la albúmina en individuos sanos (Tullis, 1977a; Cohen & Gordon, 1958), sin embargo, en presencia de una enfermedad específica de órganos, el hígado, los riñones, los intestinos pueden ser importantes lugares de degradación de albúmina (Rothschild et al, 1972).<sup>6</sup>
  - Excreción. La albúmina comercialmente preparada no se excreta a través de los riñones (Polinsky et al, 1980). Otros datos indican que la excreción renal de albúmina es relativamente poco importante en las condiciones normales de salud. En enfermedad renal puede afectar a la degradación y la síntesis de albúmina. En el síndrome nefrótico, la albúmina plasmática se conserva por la disminución de la degradación, cuando la pérdida de albúmina es inferior a 100 mg / kg / día. Con tasas más altas de pérdida de albúmina, la síntesis de albúmina puede aumentar a más de 400 mg / kg / día (Lewis, 1980). La mucosa intestinal puede desempeñar un papel importante en la degradación de la albúmina durante estados de enfermedad. El tiempo de vida media de eliminación es de 15 a 20 días (USPDI, 1997; Lewis, 1980)<sup>6</sup>
  - Según la información disponible de la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA), la albúmina humana en adultos está aprobada en shock hipovolémico y operación de bypass cardiopulmonar y en pediatría únicamente en shock hipovolémico.<sup>8</sup>
  - La agencia Europea para la evaluación de productos médicos (EMA) indica que la relación de la albúmina y mortalidad finalmente sólo será respondida por un ECA a largo plazo y con el diseño apropiado y que la indicación de la albúmina debería enfocarse en su uso para restaurar y mantener la circulación sanguínea cuando se ha demostrado la deficiencia de volumen y cuando el uso de un coloide es apropiado.<sup>9</sup>
  - El Formulario Nacional Británico (BNF) 54 *children*, actualizado a Marzo 2009, aprueban el uso de Albúmina humana en la fase aguda de la enfermedad, para corregir un déficit de volumen plasmático en pacientes con retención de agua; y como coadyuvante en el tratamiento de la hiperbilirrubinemia por intercambio de transfusión en el recién nacido. El BNF también indica que la hipoalbuminemia no es una indicación apropiada; y que el uso de albúmina en pérdida de sangre o plasma puede ser un derroche<sup>10</sup>
  - El principio activo Albúmina humana no está considerada en la 15ª Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud<sup>11</sup>, ni en el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales del Ministerio de salud<sup>1</sup>
  - En el Perú, a Junio 2009, el principio activo Albúmina humana al 20% cuenta con 06 registros sanitarios y al 25% con dos registros sanitarios vigentes.<sup>12</sup>

<sup>8</sup> U.S. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation And Research. <http://www.fda.gov/cder/index.html>

<sup>9</sup> European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). <http://www.emea.europa.eu/>.

<sup>10</sup> British National Formulary. British Medical Association and the Royal Pharmaceutical society of Great Britain. Accesado 06/ 2009

<sup>11</sup> World Health Organization 2007. Who Essential Drug List N° 15. Medicamentos esenciales 15 th edición (Marzo 2007).





## EFICACIA

- Luego de una búsqueda exhaustiva en la literatura científica nacional e internacional en las diferentes bases disponibles (Pubmed, Uptodate, Tripdatabase, Cochrane, etc.) se encontró la siguiente información sobre la eficacia de Albúmina humana.
- Alderson P. et al. 2004. Realizaron una revisión sistemática, cuyo objetivo fue cuantificar el efecto de mortalidad por la administración de albúmina humana en el tratamiento de pacientes en estado crítico. Luego de una revisión de 32 ensayos controlados aleatorios que compararon albúmina/fracción de proteína plasmática (FPP) con ninguna albúmina/FPP, o con una solución cristaloide, en pacientes en estado crítico con hipovolemia, quemaduras o hipoalbuminemia. Concluyen de que no existen pruebas de que la albúmina reduzca la mortalidad comparada con opciones menos costosas como la solución salina en pacientes con hipovolemia. No existen pruebas de que la albúmina reduzca la mortalidad en pacientes en estado crítico con quemaduras e hipoalbuminemia. Todavía es cuestionable la posibilidad de que existan poblaciones de pacientes altamente seleccionados en estado crítico, a los cuales pueda indicárseles la albúmina. Sin embargo, ante la ausencia de pruebas de un beneficio de la albúmina en la mortalidad y el gran costo de la albúmina comparada con otras alternativas como la solución salina, parece razonable que la albúmina sólo se use en el contexto del ensayo controlado aleatorio y de poder estadístico adecuado.<sup>13</sup>
- The SAFE Study. 2004. Es un estudio prospectivo, multicéntrico, randomizado, reportó que no hay diferencias estadísticamente significativas, en las tasas de mortalidad en 28 días de 6997 pacientes críticamente enfermos (18 años de edad y mayores) aleatorizados para recibir ya sea el 4% de albúmina o solución salina normal en el tratamiento de la hipovolemia. El *resultado principal* fue muerte por cualquier causa dentro de los 28 días, para lo cual las tasas de mortalidad fueron 20,9% y 21,1% de albúmina y solución salina normal, respectivamente (RR, 0,99; 95% intervalo de confianza (IC), 0.91-1.09). Los pacientes fueron excluidos si fueron admitidos en la UCI después de una cirugía cardíaca, trasplante hepático, o para el tratamiento de quemaduras. La basal de la albúmina sérica fue de aproximadamente 27 g/l para cada grupo. No hubo diferencias significativas entre los grupos en todos los *resultados secundarios* como la media ( $\pm$  DE) del número de días en la UCI ( $6,5 \pm 6,6$  en el grupo de albúmina y  $6,2 \pm 6,2$  en el grupo de solución salina,  $p = 0,44$ ), días de estancia hospitalaria ( $15,3 \pm 9,6$  y  $15,6 \pm 9,6$ , respectivamente,  $p = 0,30$ ), días de ventilación mecánica ( $4,5 \pm 6,1$  y  $4,3 \pm 5,7$ , respectivamente,  $p = 0,74$ ), los días de la terapia de reemplazo renal ( $0,5 \pm 2,3$  y  $0,4 \pm 2,0$ , respectivamente,  $p = 0,41$ ), y, en la proporción de pacientes con simple y múltiple falla orgánica. Los análisis de subgrupos no revelaron diferencias significativas en la mortalidad a los 28 días en pacientes con trauma, sepsis grave, o síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), aunque el subgrupo de pacientes con trauma que recibieron albúmina mostró una tendencia hacia el aumento de la mortalidad. Esto fue impulsado por el aumento estadísticamente significativo en la mortalidad de pacientes traumatizados con lesión en la cabeza. Las tasas de mortalidad en pacientes traumatizados con lesión en la cabeza ( $n = 492$ ) fueron 24,5% y 15,1% para la albúmina y solución salina normal, respectivamente (RR, 1,62; IC del 95%, 1.12-2.34,  $p = 0,009$ ). Para los pacientes con trauma y sin lesión en la cabeza ( $n = 694$ ), las tasas de mortalidad eran idénticos tanto en la albúmina y solución salina normal 6,2%

<sup>12</sup> Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Base de datos de Registro Sanitario del Perú. PERUDIS en <http://www.digemid.minsa.gob.pe/aplicaciones/Perudis/listado>. Accesado en Junio 2009

<sup>13</sup> Alderson P. Bunn F, Lefebvre C, Li Wan Po A, Li L, Roberts I, Schierhout Solución de albúmina humana para la reanimación y la expansión de volumen en pacientes críticos. Revisión Cochrane. En: La Biblioteca Cochrane Plus agosto de 2004



en los grupos. Los pacientes con sepsis grave en el grupo de albúmina mostró una tendencia a la disminución de la mortalidad (RR, 0,87; IC del 95%, 0.74-1.02). SDRA los pacientes asignados al azar a la albúmina demostró una disminución no significativa del riesgo de mortalidad (RR, 0,93; IC del 95%, 0.61-1.41). Los autores señalan que el diseño del estudio no se alimentó adecuadamente para determinar si los efectos del tratamiento son reales para los *subgrupos*. Esto es en contraste con el 90% de fuerza que se dio para el objetivo primario. Por lo tanto, se aconseja una interpretación prudente de los resultados del subgrupo.<sup>14</sup>

- Jardine L.A. et al. 2004. Realizaron una revisión sistemática donde concluyen que faltan pruebas provenientes de ensayos aleatorios para validar o refutar el uso rutinario de la infusión de albúmina para los recién nacidos prematuros con un nivel de albúmina bajo. La albúmina es una sustancia que normalmente está presente en la sangre. En los recién nacidos prematuros, el nivel de albúmina en sangre puede ser bajo. A menudo se administra albúmina a los recién nacidos prematuros que presentan un nivel de albúmina bajo. Sólo dos ensayos controlados aleatorios pequeños han estudiado el uso de albúmina en recién nacidos prematuros con enfermedad, y los ensayos no son lo suficientemente grandes o buenos como para decidir si la administración de albúmina ayuda a los recién nacidos en el corto o largo plazo. Por consiguiente, no es posible responder la pregunta de si la administración de albúmina brinda beneficios y es segura.<sup>15</sup>
- Waltzman M. UpToDate. 2009. La terapia con fluidos para niños con shock debe comenzar con cristaloides isotónicos, como solución salina normal o solución de lactato de Ringer, esta información tiene el apoyo de las siguiente evidencia:
  - Ensayos aleatorios y meta-análisis no han podido demostrar constantemente una diferencia entre coloides y cristaloides para el tratamiento de Shock en adultos.
  - En niños, ensayos aleatorios que compararon coloide con cristaloides en recién nacidos hipotensos y para los niños con síndrome de shock del dengue no han demostrado una diferencia entre las soluciones. Las soluciones coloides son más caras y los pacientes pueden desarrollar reacciones adversas a los mismos. Si un niño con shock séptico no mejora después de la administración de 60ml/kg de cristaloides deben recibir terapia vasoactiva adicional a la terapia con fluidos. Se debe usar dopamina para niños normotensos, epinefrina para los que son hipotensos y presentan vasoconstricción y norepinefrina para los que son hipotensos y presentan vasodilatación. Los revisores sugieren que niños con shock séptico resistente a catecolaminas reciban terapia con corticoides como parte del manejo inicial.<sup>16</sup>
- La Guía de práctica clínica indica que los cristaloides son tan efectivos en el intercambio de fluidos y estudios controlados no muestran un beneficio adicional con el uso del plasma fresco congelado o la albúmina. Esta afirmación tiene un Nivel Ib de evidencia (evidencia obtenida de por lo menos un ensayo clínico controlado) y grado A de recomendación (requiere por lo menos de un ECA de buena calidad para dirigir una recomendación específica).<sup>17</sup>

<sup>14</sup> The SAFE Study Investigators. A comparison of Albumin and Saline for Fluid Resuscitation in the Intensive Care Unit. N Engl J Med 2004;350:2247-56

<sup>15</sup> Jardine LA, Jenkins-Manning S, Davies MW. Infusión de albúmina para la hipoalbuminemia en recién nacidos prematuros. Biblioteca Cchrane Plus, 2008. Modificación mas reciente 2004.

<sup>16</sup> Waltzman M. Inicial mangement of shock in children.Last literature review version.17.1, 2009. www.uptodate.com.

<sup>17</sup> TRANSFUSION GUIDELINES FOR NEONATES AND OLDER CHILDREN British Committee for Standards in Haematology Transfusion Task Force: Working group.2003.



## SEGURIDAD

- Luego de una Búsqueda en la literatura científica nacional e internacional de diferentes bases de datos (Pubmed, Tripdatabase, Hinari, Cochrane, entre otras), se encontró la siguiente información sobre la seguridad de Albúmina humana.
- Las reacciones adversas de Albúmina humana son : <sup>7</sup>
  - Efectos cardiovasculares: la administración de albúmina puede agravar la depresión miocárdica en pacientes con shock.  
Hipotensión: En un estudio prospectivo, los resultados asociados con reemplazo del volumen por albúmina al 4% o solución salina al 0.9% en 69 pacientes sometidos a cirugía cardíaca, se produjo un descenso clínicamente significativo en la presión sanguínea en 4 de 36 (11%) pacientes, durante un rápido bolo de infusión de albúmina. La presión arterial aumentó con la suspensión de la infusión. Tres de los 4 pacientes experimentaron hipotensión paradójica porque estaban tomando un ECA (enzima convertidora de angiotensina), antes de la intervención. La solución salina no precipitó la caída de la presión arterial. Aunque la infusión de albúmina al 4% no tenía efectos negativos duraderos, los autores advierten que la albúmina puede ser inapropiada para su reanimación durante la fase postoperatoria en pacientes que han estado tomando los inhibidores de la ECA (Howard et al, 2001).
  - Efectos endocrinos/metabólicos: la acumulación de aluminio e intoxicación ocurre en niños prematuros y pacientes que reciben diálisis. Los síntomas de la intoxicación son encefalopatía, osteomalacia y anemia microcítica. Hipervolemia puede ocurrir con infusiones rápida de albúmina intravenosa y signos clínicos de hipervolemia (edema pulmonar o falla cardíaca).
  - Efectos hematológicos: Desorden de la coagulación sanguínea y hemólisis
  - Efectos Inmunológicos: Reacciones alérgicas fueron reportadas después de la administración de albúmina tales como: temblores, escalofríos, fiebre, urticaria, cambios en la presión sanguínea, náusea y vómito.
  - Efectos renales: Nefrotoxicidad; la administración de albúmina en shock hipovolémico puede resultar en una retención de sodio. La albúmina intravenosa en shock aumenta el flujo plasmático renal y la perfusión renal de sodio, mientras que la disminución de la tasa de filtración glomerular, reduce la filtración de sodio y entrega de sodio de la nefrona distal. El aclaramiento de sodio se redujo significativamente. Las consecuencias de estos efectos incluyen el aumento de sodio y la reabsorción de agua libre como consecuencia hay un aumento de la presión venosa central y presión pulmonar en pacientes tratados con albúmina y la disminución de la oxigenación, que puede conducir a una mayor necesidad de diuréticos y de soporte al miocardio.  
Falla renal; hemólisis y falla renal pueden ocurrir en asociación con plasmaféresis o intercambio de plasma, usando una solución hipotónica de 5% de albúmina preparada por la dilución de 25% de albúmina con agua estéril.
- La albúmina humana está considerada dentro de la categoría C en el embarazo. Es decir los estudios en animales han revelado efectos adversos en el feto y no hay estudios controlados en mujeres o los estudios en animales y en mujeres no están disponibles. La droga se debe dar sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo para el feto.<sup>7</sup>
- En la lactancia materna: Las pruebas disponibles y/o consenso de expertos no es concluyente o es insuficiente para determinar el riesgo infantil con su uso durante la





lactancia. Pesan los beneficios potenciales del tratamiento farmacológico contra posibles riesgos antes de prescribir este fármaco durante la lactancia.<sup>7</sup>

## COSTOS

- Entre otras consideraciones, para la adquisición y prescripción de medicamentos, se debe tomar en cuenta el costo de los mismos,
  - Cloruro de sodio 0.9% x 1 litro es de S/ 2.20<sup>18</sup>
  - Albúmina 20g/100ml inyectable x 50ml es S/157.50<sup>17</sup>
  - Albúmina humana 50g/100ml inyectable x 50ml es S/ 250.00.<sup>17</sup>
- Se observa que la albúmina humana es 70 a 100 veces más costosa que el cloruro de sodio.

## 2. CONCLUSIONES

- El Shock séptico es desencadenado por la entrada de microorganismos o sus toxinas al torrente sanguíneo del huésped y compromete de forma inmediata la vida. Los pacientes manifiestan signos de infección tales como fiebre, escalofríos, taquicardia y desarrollan inestabilidad hemodinámica que se evidencia por hipotensión arterial sistémica.
- La albúmina constituye aproximadamente el 50% de las proteínas plasmáticas, y aproximadamente el 75% de la presión oncótica del plasma normal. Las principales funciones de la albúmina son el mantenimiento del volumen plasmático (presión oncótica de la sangre) y la función de transporte. La albúmina estabiliza el volumen de sangre circulante y es un portador de hormonas, enzimas, medicamentos y toxinas.
- De acuerdo a la evidencia disponible, se observa que no existe diferencia en la morbi-mortalidad entre la albúmina humana y la solución salina normal, incluso algunos autores concluyen que ante la ausencia de pruebas de un beneficio de albúmina en la mortalidad y su gran costo comparada con otras alternativas como la solución salina, parece razonable que la albúmina sólo se use en el contexto del ensayo controlado aleatorio y ciego, y de poder estadístico adecuado.
- La guía clínica Británica para transfusiones en neonatos y niños, manifiesta que, cristaloides son tan efectivos en el intercambio de fluidos y estudios controlados no muestran un beneficio adicional con el uso del plasma fresco congelado o la albúmina.
- El principio activo Albúmina humana no se encuentra considerada en 15ª Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la salud, ni en el Petitorio Nacional de Medicamentos esenciales.
- Según la información disponible de la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA), La Agencia Europea para la Evaluación de Productos Médicos (EMA) y el Formulario Nacional Británico (BNF) 54, La Albúmina humana no está indicada en shock séptico, la única indicación aprobada en pediatría es en shock hipovolémico .
- Con respecto a los medicamentos disponibles en el PNME vigente, el Cloruro de sodio al 0.9% es una alternativa de mejor costo-eficacia que la Albúmina humana, y es considerado como primera línea en el tratamiento de shock séptico y shock hipovolémico.

<sup>18</sup> OBSERVATORIO PERUANO DE PRECIOS DE MEDICAMENTOS. Cloruro de sodio 900mg/100mL (0.9%) inyectable x 1 litro. Albúmina humana 20g/100mL x 50mL. Albúmina humana 25g/100mL x 50m. Actualizado al 30/11/2008.



PERÚ

Ministerio  
de Salud

Dirección General  
de Medicamentos, Insumos y Drogas

DECENIO DE LAS PERSONAS CON DISCAPACIDAD EN EL PERU  
"Año de la Unión Nacional Frente a la Crisis Externa"

- En base a la información revisada, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas considera que la adquisición de Albúmina humana al 20% - 25% inyectable, **no se encuentra justificada** para el tratamiento de shock séptico en pediatría.

Lima, 25 de Junio del 2009

SVL/JGM/jgm