



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCIÓN GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS



"Año de la Infraestructura para la integración"

DIRECCIÓN EJECUTIVA DE ACCESO Y USO DE MEDICAMENTOS
Area de Uso Racional de Medicamentos

INFORME TÉCNICO N° 19 -2005:
Lípidos 20% frasco por 500 ml

I. DATOS DE LA SOLICITUD

Medicamento solicitado: Lípidos 20% frasco por 500 ml

Institución: Instituto Especializado Materno Perinatal

Alternativas del PNME 2002: No consigna en la solicitud

Condicion(es) clínica(s) asociada(s): Terapia nutricional parenteral en recién nacidos pretérmino de muy bajo peso al nacer que tienen imposibilitada la vía enteral

Motivo por el cual fue solicitado: Falla terapéutica y carencia de una alternativa en el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales.

Enfermedad o Situación Clínica no cubierta por los medicamentos del Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales

Otros datos de la Solicitud:

Bimestre	Casos estimados:	Cantidad solicitada
May -Jun 2004	20	10
Jul - Ago 2004	500	60
Ene - Feb 2005	750	180



II. EVALUACION DE LA SOLICITUD:

Alternativas del PNME 2002:	Ninguna
DCI:	Triglicéridos de cadena larga más triglicéridos de cadena media
ATC:	B05BA02 Lípidos en emulsión
Grupo Terapéutico OMS:	No consignado
Disponibilidad en el mercado:	05 Registros sanitarios lípidos al 20% por 500 ml
Precio de venta unitario:	S/. 60.30 ¹⁵

- Los lípidos al 20% constituyen una emulsión lipídica para infusión endovenosa que generalmente contiene triglicéridos de cadena larga, triglicéridos de cadena media y glicerol, lo cual le otorga un aporte calórico aproximado de 10 calorías por gramo, la administración no se realiza en forma única sino debe ser siempre en combinación con aminoácidos (proteínas), glucosa (carbohidratos), electrolitos (sodio, potasio, calcio, magnesio, fosfato, acetato, cloruro, sulfato, etc), elementos traza (oligoelementos: hierro, cobre, manganeso, zinc, yodo, fluor, etc) y vitaminas (hidro y liposolubles) en una bolsa de nutrición parenteral, preparada de acuerdo a los requerimientos calórico-protéicos de cada paciente. Los lípidos cumplen un rol esencial para el soporte de la gluconeogénesis en niños prematuros que requieren alimentación parenteral
- Los lípidos son componentes fundamentales de la nutrición parenteral que proporcionan a los recién nacidos prematuros ácidos grasos esenciales (AGE) y cubren sus necesidades energéticas. Los recién nacidos prematuros tienen reservas de lípido endógeno muy limitadas (Koletzko 2002). Los lípidos parenterales son una fuente atractiva de nutrición al inicio de la vida postnatal debido a su alta densidad energética (Ziegler 2002), eficiencia energética (Flatt 1985), isotonicidad con el plasma y su idoneidad para administrarlos a través de una vena periférica (Skeie 1988). La infusión parenteral de lípidos permite el aporte de vitaminas liposolubles.
- Incluso un corto retraso de tres a siete días en el suministro de lípidos a los recién nacidos prematuros alimentados por vía parenteral provoca una deficiencia bioquímica de AGE (Gutcher 1991; Friedman 1976; Foote 1991; Lee 1993). La deficiencia de AGE aumenta la susceptibilidad antioxidante en los recién nacidos prematuros (Tomsits 2000). La deficiencia de AGE prenatal y postnatal reduce el peso corporal y del cerebro (Van Aerde 2004).



"Año de la Infraestructura para la integración"

- La deficiencia de AGE se puede prevenir con la introducción de una infusión de lípidos tan pequeña como 0,5 a 1 g/kg/día (Cooke 1985; Gutcher 1991). La prevención de la deficiencia de AGE en los recién nacidos prematuros teóricamente podría reducir la prevalencia de complicaciones asociadas con la formación de radicales libres, como la EPC y la RP (Tomsits 2000). Estudios en animales de laboratorio indican que el aumento de los ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) pueden conferir un efecto protector contra los efectos tóxicos de la hiperoxia sobre el pulmón del animal recién nacido (Sosenko 1988; Sosenko 1991).
- Luego de la infusión de lípidos se incrementa la concentración de triglicéridos en el plasma. El aclaramiento de la emulsión de grasas del torrente sanguíneo es similar al que presentan los quilomicrones y es dependiente de la proteína lipasa que hidroliza los triglicéridos a ácidos grasos libres y glicerol. Los ácidos grasos entran a los tejidos (donde pueden ser oxidados o resintetizados a triglicéridos y almacenados) o circulan en el plasma, unidos a albúmina. En el hígado los ácidos grasos libres circulantes son oxidados o convertidos a lipoproteínas.
- Se utiliza como suministro calórico y de los ácidos grasos esenciales para pacientes que requieren nutrición parenteral y no pueden recibir o esta está contraindicada la vía oral/enteral.
- La Infusión debe ser lenta y progresiva en un rango de tiempo que oscila entre 4 y 24 horas. En pacientes pediátricos no excederá de 0.25 g de lípidos/kg/hr. La dosificación en adultos es de 1 a 3 gramos de lípidos/kg/24 hr, mientras que en pediatría oscila de 0.5 a 4 g de lípidos/kg/24 hrs
- Está considerado en la Categoría C según la clasificación de la FDA. No debería utilizarse si no es estrictamente necesario. El uso en prematuros con ictericia puede incrementar la bilirrubinemia por el desplazamiento de la albúmina asociado a la infusión. Se debe utilizar con precaución en pacientes con daño hepático severo, enfermedad pulmonar, anemia o trastornos de coagulación, o cuando hay peligro de embolismo graso.
- Está contraindicado en pacientes con alergia conocida a cualquiera de sus componentes, hiperlipemia asociada a nefrosis o pancreatitis aguda, e insuficiencia hepática severa.
- Entre las reacciones adversas a la administración aguda se encuentran: hipertermia, sudoración, rigor, cefalea, disnea. Mientras que la administración crónica: Incremento de transaminasas, fosfatasa y bilirrubina. Si se presenta trombocitopenia severa el tratamiento debe interrumpirse.
- El potencial de interacciones medicamentosas es variado, por lo que se debe estudiar las mezclas incompatibles y evitar en general la mezcla o



"Año de la Infraestructura para la integración"

administración concomitante de albumina, amikacina, aminofilina, ampicilina, calcio, cefalotina, gentamicina, hierro dextrán, magnesio cloruro, meticilina, penicilina, fenitoína, potasio cloruro, tetraciclina, tobramicina y complejo de vitamina B.

- Liet et al, en un ensayo clínico prospectivo aleatorio, establecieron que el uso de emulsiones lipídicas con triacilgliceroles de cadena larga en comparación con otra mezcla de cadena media no es más eficaz sobre el metabolismo protéico en los bebés prematuros.
- Goel et al compararon el efecto de los lípidos al 20% y al 10% sobre las enzimas de aclaramiento lipídico, lípidos plasmáticos y apoproteínas, en el cual 37 prematuros la concentración plasmática de triglicéridos fue similar, mientras que el colesterol plasmático total fue más alto con lípidos al 10%. Concluyen que la eficiencia de los lípidos al 20% puede estar en relación con su menor proporción de Lecitina:Triglicéridos que es compatible con una menor actividad Lecitin Colesterol Acil Ttransferasa (LCAT) en prematuros.
- Innis et al concluyeron que en neonatos prematuros es preferible utilizar la emulsión al 20% (2.0 kcal/mL) en vez de la del 10% (1.1 kcal/mL) debido a una menor carga de fosfolípidos en un determinado aporte calórico.
- Camacho et al establecieron que el uso de emulsiones lipídicas con triacilgliceroles de cadena larga (los usados comúnmente) en comparación con otra mezcla de cadena media y larga tenían el mismo perfil de eficacia en peritonitis en un ensayo prospectivo aleatorio en 26 pacientes.
- Según otros estudios (Mayer, 2002, Wanten 2001), el uso parenteral de lípidos basados en aceite de pescado por su componente n-3 (inmuno modulación) puede ofrecer la opción de modificar favorablemente el sistema inmune en enfermedades con respuesta inflamatoria elevada como la sepsis y el Síndrome de Distres Respiratorio Agudo en adultos, este efecto se realiza a través de la movilización de calcio y activación de protein kinasa.
- Según Porta et al, el uso de emulsiones lipídicas con triacilgliceroles de cadena larga en comparación con otra mezcla de cadena media y larga no mostró ser superior sobre la agregación y/o activación plaquetaria en pacientes críticos no sépticos. Evidencia B (Porta, 1993).
- Según Goulet et al, en pacientes pediátricos menores de 10 años, se observó que las emulsiones basadas en aceite de oliva al 20% son mejor toleradas que las emulsiones convencionales de aceite de soya al 20% y pueden prevenir la peroxidación lipídica.
- La revisión de Simmer¹⁶ encontró que el tratamiento temprano (lípidos en la alimentación parenteral desde el momento de nacimiento) versus el inicio tardío (lípidos luego del quinto día del nacimiento), no mostraban diferencias



"Año de la Infraestructura para la integración"

clínicamente significativas, ambas con una tasa promedio de incremento de peso diario de 18.6 ± 7.7 g/día.

- El suministro de lípidos parenterales a los recién nacidos prematuros enfermos al inicio de la vida postnatal puede tener riesgos. Se han expresado preocupaciones acerca de la posibilidad de efectos adversos de la infusión "temprana" de lípidos en los recién nacidos prematuros, que incluyen mayores tasas de sepsis debida a estafilococo coagulasa negativo (Avila-Figueroa 1998), enfermedad pulmonar crónica y mortalidad (Cooke 1991). Las complicaciones pulmonares informadas incluyen depósito de glóbulos grasos en los capilares, los macrófagos alveolares y en las células pulmonares de recubrimiento arteriolar (Barson 1978; Levene 1980), interferencia con la difusión pulmonar de los gases (Greene 1976) y aumento de la resistencia vascular pulmonar (Prasertsom 1996). La infusión de lípidos en pacientes con síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA) provoca un deterioro en la función pulmonar y hemodinámica a través de la activación de mediadores inflamatorios (Lekka 2004). Algunos estudios han revelado que las infusiones de lípidos aumentan el estrés debido a radicales libres (Pitkanen 1991; Pitkanen 1998; Helbock 1993; Neuzil 1995). Los ácidos grasos libres liberados después de la lipólisis de los lípidos parenterales pueden desplazar a la bilirrubina de los sitios de unión con la albúmina, lo que provoca mayores niveles de bilirrubina no unida y un mayor riesgo de kernicterus (Spear 1985). Se informó trombocitopenia como uno de los efectos secundarios de la infusión de lípidos (Lipson 1974). La mayoría de la bibliografía actual indica que no existen efectos de la infusión de lípidos parenterales sobre el número o la función de las plaquetas (Spear 1990; Herson 1989).
- La American Academy of Pediatrics (AAP 2003) brinda recomendaciones acerca de la tasa de infusión de lípidos, pero no ofrece guías acerca de cuán temprano se puede comenzar con los lípidos. Las revisiones sobre el tema recomiendan la iniciación temprana de los lípidos en el primer o segundo día de vida a una dosis baja de 0,5 a 1 g/kg/día, con un aumento gradual de 3 a 3,5 g/kg/día y con una infusión diaria en un período de 20 a 24 horas (Putet 2000; Ziegler 2002; Koletzko 2002; Innis 2002; Van Aerde 2004).
- Un metanálisis sobre el tema, publicado en forma de resumen (Fox 1998 y Wilson 1998) informó que la infusión "temprana" de lípidos, comparada con la infusión "tardía", no se asocia con un mayor riesgo de enfermedad pulmonar crónica o muerte. El mismo no se centró en el tema de las ventajas potenciales de la infusión temprana de lípidos, como el crecimiento físico y la reducción de la incidencia de enfermedades de los prematuros asociadas con lesión debida a radicales libres.
- En el Perú los lípidos se comercializa bajo la forma farmacéutica de frascos para infusión parenteral de 250 y 500 mililitros.



”Año de la Infraestructura para la integración

- Los lípidos par anutrición parenteral no estan incluidos en la 14^o Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud, ni el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales (PNME) vigente (Resolución Ministerial 414-2004).
- Entre otras consideraciones para la adquisición, prescripción y uso de lípidos al 20% se encuentran:
Coste Tratamiento/día y Coste tratamiento completo:
 - Neonato de muy bajo peso al nacer¹: La dosis de lípidos oscila entre 0,5g/kgpeso/día (2.5 ml) – 4 g/kgpeso/día (20 ml) con un costo diario para un paciente de que oscila entre S/. 0.31 y S/. 2.41 y del tratamiento promedio (10 días) entre S/. 3.1 y S/. 24.1²

III. CONCLUSIONES

1. De acuerdo a la revisión realizada y a la evidencia encontrada se puede afirmar que los lipidos son tratamiento de soporte para los neonatos de muy bajo peso al nacer (peso mayor a 500 mg pero menor al de la edad gestacional), prioritario para la recuperacion nutricional y mantener el metabolismo, catabolismo y anabolismo celular.
2. Los lípidos al 20% como parte de un régimen de terapia nutricional parenteral debe ser supervisado por un equipo multidisciplinario de salud y preparado en condiciones que garanticen su apirogenicidad, estabilidad, esterilidad y efectividad, en estas condiciones el tratamiento es costo efectivo para el tratamiento del neonato de muy bajo peso al nacer.
3. Por las razones descritas anteriormente, la Dirección Ejecutiva de Acceso y Uso de Medicamentos, de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, considera que la adquisición efectuada de **Lípidos al 20% solución endovenosa frasco por 500 ml**, autorizada por el Comité Farmacológico del Instituto Especializado Materno^o Perinatal, se encuentra justificada para ser utilizada como parte de la terapia nutricional de los niños prematuros de muy bajo peso al nacer que tienen impedida la via enteral/oral.

¹ Es el neonato que tiene un peso inferior a 1.5Kg, para el ejemplo se considerará un neonato de 1 kg

² Estos precios corresponden cuando la preparación se realiza en una central de mezclas de terapia nutricional



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS



"Año de la Infraestructura para la integración"

IV. **BIBLIOGRAFIA:**

1. Agneta I. Sunehag. The Role of Parenteral Lipids in Supporting Gluconeogenesis in Very Premature Infants. *Pediatr Res.* 54(4): 480-486, 2003.
2. AHFS drug information. Disponible en <http://www.ashp.org/ahfs>. Accesado en marzo del 2005.
3. American Society of Health-System Pharmacist. *Pharmacist Drug Handbook*.
4. British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain 2005. *British Nacional Formulary N° 49*. Disponible en <http://www.bnf.org/bnf/bnf/current/openat/>. Accesado 25 Abril 2005.
5. Drug Dex – Micromedex. Disponible en <http://www.thomsonhc.com/home>. Accesado en marzo del 2005.
6. Garnacho J, Ortiz C, Jiménez F, Garcia J, Jiménez L, Garnacho M, Barrero A. Clinical and metabolic effects of two lipid emulsions on the parenteral nutrition of septic patients. *Nutrition* 2002;18:134-138.
7. Goel R, Hamosh M, Stahl GE, Henderson TR, Spear ML, Hamosh P. Plasma lecithin: cholesterol acyltransferase and plasma lipolytic activity in preterm infants given total parenteral nutrition with 10% or 20% Intralipid. *Acta Paediatr.* 1995 Sep;84(9):1060-4. (Abstract).
8. Goulet O, Potter S, Antébi H, Driss F, et al. Long-term efficacy and safety of a new olive oil-based intravenous fat emulsion in pediatric patients: a double-blind randomized study. *Am J Clin Nutr* 1999;70:338-45.
9. Information for health professionals. Data Sheet. Ivelip 10% and Ivelip 20%. Disponible en: <http://www.medsafe.govt.nz/profs/datasheet/i/ivelipinf.htm>
10. Innis S. Lipid metabolism in the preterm infant. *NeoReviews*, 2002a; 3 (3): e39-e47.
11. Innis S. Lipids in parenteral nutrition. *NeoReviews*, 2002b; 3 (3): e48-e55
12. Liet J, Piloquet H, Marchini J, Maugère P, Bobin C, Rozé J, Darmaun D. Leucine metabolism in preterm infants receiving parenteral nutrition with medium-chain compared with long-chain triacylglycerol emulsions. *Am J Clin Nutr* 1999;69:539-43.
13. Mayer K, Grimm H, Grimminger F, Seege W. Parenteral nutrition with n-3 lipids in sepsis. *British Journal of Nutrition*, 2002; 87(Suppl. 1): S69-S75
14. Ministerio de Salud del Perú. Base de Datos PERUDIS. Accesado en marzo del 2005.
15. Ministerio de Salud del Perú. Base de Precios DEAUM. Accesado en marzo del 2005.
16. Simmer K. Introducción temprana de lípidos en la alimentación parenteral de recién nacidos prematuros (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2005 Número 3. Oxford: Update Software Ltd. Disponible a: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2005 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
17. Wanten G, van Emst-de Vries S, Naber T, Willems P. Nutritional lipid emulsions modulate cellular signaling and activation of human neutrophils. *J. Lipid Res*, 2001; 42: 428-436.

AVL/VDZ/SVL/MHP/mhp

Av. Arenales 1302 Oficina 320 Jesús María
Telf. 2658774-2658775-2658776/Telefax 4705997 2660990
e-mail: durm@digemid.minsa.gob.pe

