



## INFORME TECNICO Nº 03 – 2010

### Solución de Rehidratación Oral (Electrolitos)

#### 1. ANÁLISIS

##### 1.1 EVALUACIÓN DE LA SOLICITUD

Alternativas del PNME <sup>1</sup>	Sales de rehidratación oral 20.5g/l p/v
ATC/DCI: <sup>2</sup>	A07CA / Formulación de Sales de Rehidratación Oral
DDD: <sup>2</sup>	-----
Inclusión en la Lista de Medicamentos Esenciales de la OMS: <sup>3</sup>	No
Fecha de búsqueda bibliográfica:	Febrero 2010
Condición(es) clínicas evaluadas:	Rehidratación oral Deshidratación moderada o severa por Enfermedad Diarreica Aguda

##### 1.2 INTRODUCCIÓN

- La enfermedad diarreica es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en todo el mundo, dando lugar a 1,4 hasta 2,5 millones de muertes al año. La pérdida de líquido intestinal causada por la gastroenteritis puede dar lugar a una hipovolemia grave, shock y muerte, especialmente en niños menores de cinco años de edad.<sup>4</sup>
- Aunque el número total de muertes en el mundo por enfermedades diarreicas sigue siendo alta, la tasa de mortalidad general ha disminuido durante las últimas décadas. Este descenso, especialmente en los países en desarrollo, es en gran parte debido a la utilización de la pronta y adecuada terapia de rehidratación oral (TRO), así como a la mejora en la nutrición y las medidas de saneamiento de agua.<sup>4</sup>

<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> Stanton B, Evans J, et al. Oral Rehydration Therapy. UpToDate. Last literature review version 17.2: May 2009



- El uso temprano de la terapia de rehidratación oral en el hogar en niños con diarrea disminuye el número de consultas externas y de hospitalizaciones, y los gastos médicos generales.<sup>4</sup>
- **ANTECEDENTES:** Aunque el uso de soluciones orales se ha observado en los antiguos textos hindúes, el uso exitoso de la terapia de rehidratación oral se documentó por primera vez en 1945. Durante este mismo período de tiempo, la hidratación intravenosa llegó a estar disponible y fue un éxito en el tratamiento de pacientes con cólera.<sup>4</sup>
- La solución oral de reemplazo introducido en 1945 era muy similar a algunas de las formulaciones actuales. Sin embargo, en la década de 1950, las sales de rehidratación oral disponibles en el mercado con niveles de carbohidratos excesivamente elevados ocasionaron múltiples casos de hipernatremia, lo que llevó a abandonar la utilización de sales de rehidratación oral en favor de la hidratación intravenosa para tratar la hipovolemia.<sup>4</sup>
- El éxito de la hidratación intravenosa en la disminución de la mortalidad y morbilidad en niños con diarrea en los países en desarrollo llevaron a redoblar los esfuerzos en la década de 1960 para desarrollar una efectiva terapia de rehidratación oral, que sería menos costoso y más fácil de administrar.<sup>4</sup>
- En los estudios de la década de 1960, las SRO con concentraciones equimolares de glucosa y de sodio fue tan efectiva como la hidratación intravenosa en el tratamiento exitoso de pacientes con cólera en la India y Bangladesh. Las formulaciones posteriores se basaron en estos estudios.<sup>4</sup>
- En 1975, la OMS presentó por primera vez una SRO que, posteriormente, fue utilizado en todo el mundo durante más de 25 años. Estas sales de rehidratación oral, que fue diseñado inicialmente para tratar a niños con diarrea por cólera, tiene una osmolaridad de 311 mosmol / kg y concentraciones de 20 g / l de glucosa y 90 mEq / L de sodio. Esta solución también demostró ser eficaz en la hidratación de los niños con diarrea por diferentes agentes infecciosos y diferentes pérdidas de electrolitos por las heces. Como ejemplo, los pacientes con rotavirus tienen pérdidas de sodio entre 30 a 40 meq / L, en comparación con las personas con cólera que sufren pérdidas de sodio entre 90 a 120 mEq / L.<sup>4</sup>
- A pesar de este éxito con la rehidratación, una mayor comprensión de la fisiopatología de la diarrea infecciosa ha llevado a algunos investigadores a concluir que la composición de las sales de rehidratación oral inicial podría ser optimizados para ayudar a reducir el volumen de las heces y la duración de la diarrea, así como para disminuir el potencial de riesgo de hipernatremia. En consecuencia los trabajos se centraron en dos áreas de investigación: Reducción de la osmolaridad y modificación del soluto orgánico de soporte.<sup>4</sup>
- Basándose en los resultados de un metanálisis, en el 2002, la OMS cambió la formulación de SRO a una de menor osmolaridad (245 mosmol / kg) con una menor concentración de glucosa (13,5 g / L [75 mmol / l]) y de sodio (75 meq / L) conservando una relación 1:1 molar de sodio y glucosa. Esta nueva fórmula sustituye a la original SRO, y es la única SRO utilizada a nivel mundial por la OMS.<sup>4</sup>
- **FISIOLOGIA.** El intestino posee una notable capacidad de secretar y absorber el agua. En los adultos normales, más de 6500 mL por día de líquidos, incluidos los



líquidos ingeridos y secreciones intestinales, son llevados al tracto intestinal y reducidos para formar la producción de heces por menos de 100 ml / día. Esta absorción de agua es pasiva dependiendo de la gradiente osmótica que es dirigido por el transporte de sodio a través de los siguientes tres mecanismos principales:<sup>4</sup>

- Intercambiador Na / H
  - Gradiente electroquímica.
  - Transporte de sodio acoplado con solutos orgánicos (por ejemplo, glucosa).
- En las enfermedades diarreicas, ocurre la interrupción de muchos de estos procesos, sin embargo, el co-transporte de sodio acoplado con glucosa y otros solutos orgánicos de soporte permanece intacta, incluso con enteritis viral asociada a daño epitelial. La preservación de este co-transporte facilitado de glucosa y de sodio es la base de la terapia de rehidratación oral.<sup>4</sup>

### 1.3 FARMACOLOGÍA

- Debido a la gran eficacia de la solución de SRO de osmolaridad reducida, especialmente en niños y niñas con diarrea aguda y no derivada del cólera, la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el UNICEF recomiendan que los países produzcan y utilicen la siguiente fórmula para reemplazar la solución de SRO recomendada anteriormente.<sup>5</sup>

#### COMPOSICIÓN DE LA SOLUCIÓN DE SALES DE REHIDRATACIÓN ORAL

<b>SRO de osmolaridad reducida</b>	<b>g / litro</b>
Cloruro de sodio	2,6
Glucosa	13,5
Cloruro de potasio	1,5
Citrato trisódico dihidratado	2,9
<b>Peso total</b>	<b>20,5</b>
<b>SRO de osmolaridad reducida</b>	<b>mmol/litro</b>
Sodio	75
Cloruro	65
Glucosa, anhidro	75
Potasio	20
Citrato	10
<b>Osmolaridad total</b>	<b>245</b>

- La composición de las sales de rehidratación oral ha pasado por extensas evaluaciones clínicas y pruebas de estabilidad. La farmacocinética y los valores terapéuticos de las sustancias son las siguientes<sup>6</sup>
  - La glucosa facilita la absorción de sodio (y por lo tanto el agua) sobre una base molar 1:1 en el intestino delgado;
  - El sodio y el potasio es necesario para reemplazar las pérdidas de estos iones esenciales durante la diarrea (y vómitos).
  - El Citrato corrige la acidosis que se produce como consecuencia de la diarrea y la deshidratación.

<sup>5</sup> Tratamiento clínico de la Diarrea Aguda. Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia/Organización Mundial de la Salud, UNICEF/OMS 2004

<sup>6</sup> ORAL REHYDRATION SALTS: PRODUCTION OF THE NEW ORS. UNICEF/OMS 2006



- Las sales de Rehidratación Oral están indicadas para su uso en: Terapia de rehidratación oral, gastroenteritis y diarrea.<sup>7</sup>
- La dosis en:<sup>7</sup>
  - Adultos: 200 a 400 mL de solución de rehidratación oral para cada deposición suelta.
  - Niños: 200 mL para cada deposición suelta y para los infantes es 1 a 1,5 veces el volumen de su alimento usual.
- La Terapia de Rehidratación Oral es recomendada por la Academia Americana de Pediatría, la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición (ESPGHN), y la Sociedad Europea de Enfermedades Infecciosas Pediátricas (ESPID) como tratamiento de primera línea en el tratamiento de niños con deshidratación leve a moderada causada por la diarrea. Esta terapia se utiliza para tratar la diarrea independiente de la edad, el agente causal o los valores de sodio inicial. Las ventajas de la terapia de rehidratación oral son un menor costo, la eliminación de la necesidad de colocación de vía intravenosa y el tratamiento que se puede hacer o mantener en el hogar.<sup>4</sup>
- Las SRO es un medicamento esencial considerado en la 15ª Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud<sup>3</sup> y está incluido en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNME)<sup>1</sup> en la presentación de polvo 20.5 g/L. Sin embargo en la presentación de solución oral no se encuentra considerada.
- En el Perú, a Marzo del 2010, existen 32 registros sanitarios vigentes de Sales de Rehidratación Oral en Solución. Sin embargo, sólo 02 de las formulaciones registradas se asemejan a la composición de SRO de osmolaridad reducida establecida por la OMS.<sup>8</sup>

Nº R.S.	SRO en solución	Composición
7	Electroral NF	Glucosa 25g/L Cloruro de calcio 0,20g/L Cloruro de magnesio 0,19g/L Cloruro de potasio 1,49g/L Cloruro de sodio 1g/L Lactato de sodio 3,14g/L
2	Electroral pediátrico	Glucosa 25g/L Citrato de potasio 2,16g/L Citrato de sodio 0,98g/L Cloruro de sodio 2,05g/L
3	Rinfur	Dextrosa 25g/L Citrato de potasio 2,18g/L Citrato trisódico dihidratado 0,98g/L Cloruro de sodio 2,34g/L

<sup>7</sup> BNF 58 (2009) *British National Formulary*. 54th edn. London: British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain

<sup>8</sup> Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Sistema DIGEMID



Nº R.S.	SRO en solución	Composición
1	Electroloral Hidrat-90	Glucosa 20g/L Cloruro de potasio 1,5g/L Lactato de sodio 3,4g/L Cloruro de sodio 3,5g/L
2	Pedialyte 45	Glucosa 22,75g/L Citrate de potasio 2,16g/L Citrate de sodio 0,98g/L Cloruro de sodio 2,05g/L
3	Frutiflex 50	Sacarosa 40g/L Citrate de sodio 2,9g/L Cloruro de sodio 1,2g/L Cloruro de potasio 1,5g/L
3	Hidrax	Dextrosa 13,5g/L Cloruro de potasio 1,5g /L Citrate de sodio dihidratado 2,9g/L Cloruro de sodio 2,6g/L
2	Solución Salvadora concentrado para diluir	Dextrosa 13,5g/L Cloruro de potasio 1,5g/L Citrate de sodio dihidratado 2,9g/L Cloruro de sodio 2,6g/L
1	Electrolusa	Glucosa 25g/L Cloruro de potasio 1,49 g/L Cloruro de sodio 1g/L Citrate de calcio dihidratado 0,2g/L Magnesio 0,19g/L Lactato de sodio 3,14/L

- Uno de los motivos de fallo en la prevención de la deshidratación en niños con gastroenteritis es el rechazo de las SRO a causa del sabor. Díez Gandía y col realizaron un ensayo donde estimaron los sabores de las soluciones de rehidratación oral (SRO) que mas gustan a los niños y analizaron la relación entre los gustos del niño y la elección de un determinado sabor de SRO. De los 116 niños incluidos en el estudio a 7 de ellos no le gustó ninguno de los sabores propuestos y de este grupo 5 prefirieron el sabor neutro en la SRO. El resto de niños que participó en el estudio prefirió un saborizante en la SRO.<sup>9</sup>

#### 1.4 EFICACIA

- Fonseca et al. 2004. El meta-análisis incluyó a 16 ensayos desde 1988 hasta 2003 y participaron 1545 niños en 11 países, con la mitad de los ensayos realizados en países en desarrollo. Los resultados fueron los siguientes: En los 16 ensayos, la tasa de fracaso general de la TRO fue baja (4 por ciento). En tres ensayos en los países desarrollados, hubo una significativa reducción de la estancia hospitalaria de 21 horas en niños tratados con terapia de rehidratación oral en comparación con la terapia de rehidratación intravenosa (TRI). En los cinco ensayos que aportaron datos para grandes eventos adversos (definidos como convulsiones o muerte), hubo

<sup>9</sup> Díez-Gandía A, et al. Palatabilidad de las soluciones de rehidratación oral en niños sanos de 6 a 9 años. Ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado y simple ciego. An Pediatr (Barc).2009;doi:10.1016/j.anpedi.2009.08.013



un aumento significativo en los principales eventos adversos en los niños que recibieron TRI. Sin embargo, este resultado se debió principalmente a un número excesivo de eventos reportados en sólo un estudio de gran tamaño. En comparación, no hubo diferencia en la incidencia de convulsiones o muertes entre los ensayos realizados en los países desarrollados. TRI fue más costoso, como se informó en tres ensayos Americanos. No hubo diferencia en la frecuencia de las deposiciones, la duración de la diarrea, o aumento de peso.<sup>10</sup>

- Hartling L et al. 2006. El meta-análisis incluyó 18 estudios desde 1982 hasta 2005 participación de 1811 pacientes, con la mitad de los ensayos en los países en desarrollo. Los resultados fueron los siguientes: En general, hubo más fracasos de tratamiento con terapia de rehidratación oral con una diferencia relativa (DR) del 4 por ciento, IC 95%: 2 a 6. Esta diferencia resultó en un fracaso por cada 25 pacientes tratados con terapia de rehidratación oral en comparación con el TRI (NNT: 25 pacientes, IC 95%: 17 a 50). En los estudios que utilizaron una menor osmolalidad de ORT, la DR disminuyó a 1 por ciento con NNT de 100. No hubo diferencia en el aumento de peso, la duración de la diarrea, el riesgo de hiponatremia o hipernatremia, o la ingesta total de líquidos. En seis ensayos, hubo una reducción de la estancia hospitalaria con la terapia de rehidratación oral. Se presentó con más frecuencia flebitis en el grupo de TRI y el íleo paralítico en el grupo de terapia de rehidratación oral.<sup>11</sup>
- Hanh S et al. 2001 realizaron una revisión sistemática para comparar las SRO de osmolaridad reducida (osmolalidad  $\leq 250$  mosmol / kg) con el SRO estándar de la OMS (osmolalidad 311 mosm/kg) en niños con diarrea aguda. La revisión sistemática incluyó 15 ensayos controlados aleatorios de 2397 pacientes con diarrea aguda. Sólo tres de los ensayos incluyeron pacientes con cólera. Los resultados fueron los siguientes: En los pacientes que recibieron SRO de osmolaridad reducida, hubo reducciones en la producción de heces, en los episodios de vómito y la necesidad de hidratación intravenosa en comparación de los pacientes que recibieron las SRO estándar de la OMS. En tres ensayos que midieron los niveles de sodio en suero, la incidencia de la hiponatremia en los resultados fueron los mismos con ambas formulaciones.<sup>12</sup>
- Las formulaciones a base de polímeros se desarrollaron para sustituir a la glucosa con otros carbohidratos complejos (ejemplo. maltodextrinas o arroz) o adicionar otros solutos a la glucosa. En dos metanálisis la SRO con polímeros redujo la producción de heces y duración de diarrea en los pacientes, especialmente en pacientes con cólera, comparado con SRO-glucosa. La mayoría de los estudios incluidos en estas revisiones utilizaron SRO-glucosa con osmolaridad  $>310$  mosmol/kg. Sin embargo, las SRO con polímeros parece estar asociado con una reducción en el volumen de las heces comparado con SRO-glucosa de baja osmolaridad  $\leq 270$  mosmol/kg, El Centro para el Control de las Enfermedades (CDC) no recomienda las SRO a base de polímeros como primera elección, ya sea en países desarrollados o en países en desarrollo. Las formulaciones que utilizan maltodextrinas o la adición de aminoácidos (glicina, alanina y glutamina) a glucosa no son más efectivas que las SRO de la OMS y son más costosas (Duggan 2004; Bhan 1994; Nalin 1970)<sup>4</sup>

<sup>10</sup> Fonseca BK; Holdgate A; Craig JC. Enteral vs intravenous rehydration therapy for children with gastroenteritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. Arch Pediatr Adolesc Med 2004 May;158(5):483-90.

<sup>11</sup> Hartling L; Bellemare S; Wiebe N; Russell K; Klassen T; Craig W. Oral versus intravenous rehydration for treating dehydration due to gastroenteritis in children. Cochrane Database Syst Rev. 2006 Jul 19;3:CD004390.

<sup>12</sup> Hahn S; Kim Y; Garner P. Reduced osmolarity oral rehydration solution for treating dehydration due to diarrhoea in children: systematic review. BMJ 2001 Jul 14;323(7304):81-5.



## 1.5 SEGURIDAD

- Existen situaciones clínicas en el que la terapia de rehidratación oral no debe ser utilizada. Estos incluyen los niños con las siguientes condiciones: alteración del estado mental con la preocupación por la aspiración, íleo abdominal, enfermedad subyacente que limita la absorción intestinal de la terapia de rehidratación oral (por ejemplo, intestino corto, malabsorción de carbohidratos), insuficiencia renal anúrica u oligúrica, vómitos intratables y deshidratación grave.<sup>4, 13</sup>
- Reacciones adversas. Frecuentes: vómitos, poco frecuentes: hipernatremia.<sup>12</sup>
- Deficiente absorción de glucosa ocasiona diarreas.<sup>12</sup>

## 1.6 COSTOS

- Entre otras consideraciones, para la adquisición y prescripción de medicamentos, se debe tomar en cuenta el costo de los mismos. El costo de la formulación de sales de rehidratación oral en solución x 1000ml es de S/ 4.05 y la SRO 20.5g p/v es de S/ 0.50.<sup>14</sup>
- Se puede observar que la diferencia en costos de la SRO en solución x 1000ml es 8 veces mayor que la SRO de osmolaridad reducida en polvo de 20.5g considerada en el PNUME.

## 2. CONCLUSIONES

- La enfermedad diarreica es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en todo el mundo, dando lugar a 1,4 hasta 2,5 millones de muertes al año. La pérdida de líquido intestinal causada por la gastroenteritis puede dar lugar a una hipovolemia grave, shock y muerte, especialmente en niños menores de cinco años de edad. Aunque el número total de muertes en el mundo por enfermedades diarreicas sigue siendo alta, la tasa de mortalidad general ha disminuido durante las últimas décadas. Este descenso, especialmente en los países en desarrollo, es en gran parte debido a la utilización de la pronta y adecuada terapia de rehidratación oral (TRO), así como mejorar la nutrición y las medidas de saneamiento de agua.
- Las Sales de Rehidratación Oral de osmolaridad reducida recomendada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y UNICEF contiene la siguiente formulación:
  - Cloruro de sodio 2.6g/L
  - Glucosa 13,5 g/L
  - Cloruro de potasio 1,5g/L
  - Citrato trisódico dihidratado 2,9 g/L
- La mayoría de las formulaciones de SRO en solución registradas en el país no presentan la misma composición de la SRO de osmolaridad reducida establecida por la OMS y UNICEF

<sup>13</sup> Formulario Nacional de Medicamentos Esenciales. Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID). Lima-Perú 2008.

<sup>14</sup> Observatorio Peruano de Precios de Medicamentos. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. MINSA. Actualizado a Mayo del 2009.



- La terapia de rehidratación oral parece ser tan eficaz como la hidratación intravenosa, en términos de complicaciones y costos. En cuanto a la composición actual de SRO de osmolaridad reducida su eficacia fue demostrada en varios meta-análisis de estudios controlados aleatorizados donde compararon la SRO de osmolaridad reducida (osmolalidad  $\leq 250$  mosmol / kg) versus la SRO standard (osmolalidad 311 mosm/kg) en niños con diarrea. El Centro para el Control de las Enfermedades (CDC) no recomienda las SRO a base de polímeros como primera elección, ya sea en países desarrollados o en países en desarrollo. Las formulaciones que utilizan maltodextrinas o la adición de aminoácidos (glicina, alanina y glutamina) a glucosa no son más efectivas que las SRO de la OMS .
- La SRO en solución x 1000ml es 8 veces más costosa que la SRO de osmolaridad reducida en polvo 20.5g/L considerada en el PNUME.
- La ventaja de las SRO en solución sobre la SRO en polvo de sabor neutro es el agregado de saborizantes a estas soluciones que puede favorecer la aceptación de las SRO por los niños.
- Cabe mencionar que en la solicitud de adquisición presentada por el hospital a la DIGEMID no se adjunto la información sobre la composición de la SRO en solución adquirida
- La Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, considera que la adquisición efectuada de Sales de rehidratación oral en solución, autorizada por el Comité Farmacológico, **se encuentra justificada única y exclusivamente si la solución contiene la misma composición de la SRO de osmolaridad reducida establecida por la OMS y UNICEF; y después de una adecuada evaluación costo-beneficio.**

Lima, 08 de Marzo del 2010

SVL/JGM/jgm