



## **INFORME TECNICO Nº 08 – 2010**

### **Albúmina humana 20% - 25%.**

#### **1. ANÁLISIS**

##### **1.1 EVALUACIÓN DE LA SOLICITUD**

Alternativas del PNME <sup>1</sup>	Furosemida 10mg/ml x 2ml inyectable Furosemida 40mg tabletas Espironolactona 100 mg tabletas Hidroclorotiazida 25mg tabletas Poligelina 3.5% x 500ml
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:	Abril 2010
Condición(es) clínicas evaluadas:	Síndrome nefrótico: sólo en pacientes con edema refractario y albúmina <2g/dL y/o edema pulmonar. Paracentesis >5L: Pacientes con cirrosis hepática y ascitis refractaria después de una paracentesis >5L

##### **1.2 INTRODUCCIÓN**

- El edema es una de las principales manifestaciones clínicas del síndrome nefrótico. Típicamente estos pacientes desarrollan edema en extremidades inferiores, en región periorbitaria y tejido escrotal. También puede aparecer derrame pleural y ascitis.<sup>4</sup>
- Aproximadamente un tercio del agua corporal total está situada en el espacio extracelular. Alrededor del 25% de este espacio se compone, a su vez, del volumen plasmático y el resto lo forma el líquido intersticial.<sup>5</sup>
- Las fuerzas que regulan la distribución de los líquidos en estos dos componentes del compartimento extracelular con frecuencia se denominan fuerzas de Starling. La presión hidrostática del interior del sistema vascular y la presión coloidal oncótica del líquido intersticial tienden a favorecer el movimiento del líquido desde el espacio vascular al extravascular. Por el contrario, la presión oncótica coloidal de las proteínas del plasma y

<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> Sevilla A. y col. Síndrome nefrótico. Medicina interna. Universidad católica de Chile.2001

<sup>5</sup>Anthony S. Fauci, Eugene Braunwald, Dennis L. Kasper, Stephen L. Hauser, Dan L. Longo, J. Larry Jameson, and Joseph Loscalzo, Eds. Capítulo 36. Edema.Harrison Principios de Medicina Interna, 17ª edición



la presión hidrostática del líquido intersticial, conocida como tensión tisular, propician el movimiento del líquido hacia el interior del compartimento vascular. Como consecuencia de estas fuerzas existe un movimiento de agua y solutos difusibles desde el espacio vascular en el extremo arteriolar de los capilares.<sup>5</sup>

- Se han propuesto 2 teorías que explican la aparición de edema en estos pacientes. La teoría clásica o hipovolémica y la teoría de retención renal primaria de Sodio (Na).<sup>5</sup> La teoría clásica plantea que el edema es secundario a hipoalbuminemia y la disminución en la presión oncótica resultante. Esto favorecería la extravasación de líquido desde el compartimento intravascular al intersticial, causando una disminución del volumen plasmático efectivo que estimularía mecanismos neurohormonales compensatorios (sistema simpático, eje renina-angiotensina-aldosterona y hormona antidiurética) favoreciendo la retención renal de Na<sup>+</sup> y agua.<sup>5,6</sup>
- Diversas observaciones van en contra de esta teoría. Es importante señalar que la retención de fluido en el compartimento vascular no depende exclusivamente de la presión oncótica del plasma sino de la presión oncótica transcápilar (presión oncótica plasmática - presión oncótica intersticial). La presión oncótica del plasma es de aproximadamente 26 mmHg, mientras que la presión oncótica del intersticio es de 10 a 15 mmHg debido a la acumulación de pequeñas cantidades de albúmina filtradas normalmente a través de la pared capilar. La disminución de la presión oncótica del plasma en pacientes nefróticos produce una menor entrada de albúmina al intersticio y por ende una disminución en forma paralela de la presión oncótica intersticial. Como consecuencia, la gradiente transcápilar se mantiene relativamente constante a menos que la hipoalbuminemia sea aguda o muy severa.<sup>5,6</sup>
- Más aún, pacientes con síndrome nefrótico generalmente presentan volumen plasmático normal o aumentado. La hipertensión arterial asociada a fases de proteinuria nefrótica también es consistente con hipervolemia.<sup>5</sup>
- El bloqueo farmacológico del sistema renina-angiotensina-aldosterona puede no aumentar la natriuresis, respuesta esperable si la retención de Na<sup>+</sup> fuese consecuencia de un aumento compensatorio de este sistema. Estudios en modelos animales sugieren que la retención de Na<sup>+</sup> en estos pacientes se debe a una mayor reabsorción en túbulos colectores (sitio de acción del péptido natriurético auricular (PNA)).<sup>5</sup>
- Pacientes nefróticos presentan niveles plasmáticos de PNA muy superiores a pacientes no nefróticos ingiriendo la misma cantidad de Na. Estudios tanto animales como humanos han demostrado resistencia a la acción del PNA, la que se debería en parte a un aumento en la actividad de la fosfodiesterasa en los túbulos colectores. Esto produce mayor degradación del segundo mensajero del PNA, el GMP cíclico. Inhibidores de la fosfodiesterasa revierten estos efectos y reestablecen la respuesta normal al PNA.<sup>5</sup>
- **Hipoalbuminemia y otros síndromes edematosos.** Las observaciones realizadas en condiciones distintas del síndrome nefrótico se han utilizado para evaluar el papel de la hipoalbuminemia en la patogénesis del edema. Como ejemplos:
  - Los pacientes con cirrosis son frecuentemente hipoalbuminémico, pero típicamente se presentan con ascitis (debido a la obstrucción postsinusoidal), edema periférico no prominente).
  - El edema es común en la desnutrición en el síndrome de kwashiorkor. A pesar de esta complicación ha sido atribuida a la hipoalbuminemia, se ha sugerido que el

<sup>6</sup> Burton D. Rose et al. Mechanism and treatment of edema in nephrotic syndrome. UpToDate. www.uptodate.com.18.1.March 2010

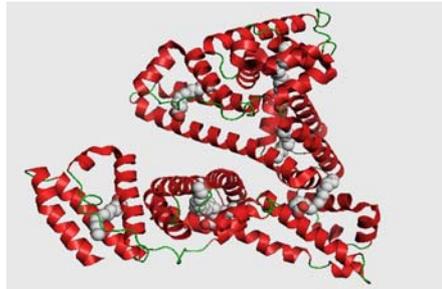


incremento en la generación de cisteinil leucotrienos puede ser de gran importancia para aumentar la permeabilidad capilar.

- **Tratamiento del edema en el paciente nefrótico.** La ausencia de hipovolemia en la mayoría de los pacientes con Síndrome nefrótico tiene importantes implicancias terapéuticas ya que el exceso de fluido puede ser removido sin inducir depleción de volumen. El uso de diuréticos y una dieta hiposódica constituyen los pilares de tratamiento.<sup>5</sup>
- Dada la avidéz renal de Na<sup>+</sup> en pacientes con síndrome nefrótico, diuréticos de asa como la furosemida son indispensables. Al mismo tiempo es aconsejable inhibir la reabsorción de Na<sup>+</sup> a nivel distal, donde ésta está aumentada en pacientes nefróticos. Esto puede lograrse añadiendo tiazidas y diuréticos ahorradores de potasio.<sup>5,6</sup>
- A pesar de que la mayoría de los pacientes responde al uso de furosemida, se observa una menor natriuresis que un paciente normal. Esto se explica por la unión de furosemida a la albúmina. La cantidad del fármaco unido a la albúmina disminuye con lo cual aumenta su distribución en el espacio extravascular y por ende, disminuye su llegada al riñón. Por otra parte, la fracción del fármaco filtrado que entra al lumen tubular se une a la albúmina filtrada dificultando su unión con los transportadores de Na<sup>+</sup>. En la práctica, esto implica que mayores dosis son necesarias para lograr el objetivo deseado. Pacientes que no responden pueden requerir la adición de un diurético tiazídico para bloquear la reabsorción de Na<sup>+</sup> a distintos niveles.<sup>5,6</sup>
- Mucho se ha debatido respecto a la administración conjunta de furosemida y albúmina con el objetivo de mejorar la respuesta a esta última.<sup>5,6</sup> Dos estudios comparan el uso de furosemida versus el uso de furosemida en combinación con albúmina en pacientes nefróticos. Ambos demuestran que el efecto de la furosemida más albúmina es escasamente superior al de la furosemida sola. Más aún, al utilizar dosis máximas de furosemida, este aumento no es significativo. En la práctica resulta mejor entonces, aumentar la dosis de furosemida y no infundir albúmina.<sup>5,6</sup>
- El edema debe ser revertido lentamente ya que una natriuresis masiva puede agravar la insuficiencia renal, ocasionar hipovolemia y hemoconcentración, aumentando el riesgo de complicaciones tromboembólicas.<sup>5,6</sup>
- **Tratamiento de edema en pacientes cirróticos.** La ascitis es la complicación más frecuente de la cirrosis hepática, se denomina ascitis a la acumulación del líquido libre de la cavidad peritoneal. El mecanismo fisiopatológico de aparición de ascitis en la cirrosis hepática no es bien conocido, aunque se sabe que aparece en el contexto de un complejo disturbio hemodinámico y de una anómala retención de sodio y agua, hechos que se producen cuando existe una hipertensión portal significativa.
- El objetivo del tratamiento de la ascitis es la movilización del líquido intraperitoneal y la prevención de su reacumulación. El primer escalón de tratamiento incluye reposo en cama y la restricción de sodio en la dieta. La espironolactona y los diuréticos de asa son los más utilizados en el tratamiento. La paracentesis está indicada en ascitis a tensión y ascitis refractaria. En los pacientes cirróticos se ha demostrado que la extracción de grandes cantidades de líquido se acompaña de un deterioro circulatorio caracterizado por una reducción del volumen sanguíneo efectivo y la activación de factores natriuréticos y vasoconstrictores denominado *disfunción circulatoria postparacentesis*. Es clínicamente silente y no espontáneamente reversible. Para evitarlo, la extracción de líquido se debe reponer con expansores plasmáticos:

- Albúmina al 20%: 6-8 gramos (30-40 ml) por cada litro extraído. Más costosa.
- Dextrano 70 o Poligelina: 150 ml por litro extraído.
- Tras la paracentesis los pacientes deben seguir con una dieta pobre en sal y espirolactona a dosis de 200-250 mg/día para evitar la reacumulación de ascitis.<sup>7</sup>

### 1.3 FARMACOLOGÍA



- La albúmina constituye aproximadamente el 50% de las proteínas plasmáticas y el 75% de la presión oncótica del plasma normal. 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<sup>7</sup>.
- Los valores de albúmina en suero es de 3,5 a 4,5 g / dL, con un contenido corporal total de 300-500 g. Se sintetiza sólo en las células hepáticas a un ritmo de aproximadamente 15 g / día en una persona sana, pero la tasa puede variar significativamente con varios tipos de estrés fisiológico. 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>8</sup>
- Las principales funciones de la albúmina son el mantenimiento del volumen plasmático (presión oncótica de la sangre) y la función de transporte de diversas sustancias incluida la bilirrubina, ácidos grasos, metales, iones, hormonas y medicamentos.<sup>7</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>7</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>7</sup>

<sup>7</sup> Elizalde A, Zozaya JM. Tratamiento de la ascitis en pacientes cirróticos. Anales del Sistema Sanitario de Navarra 2001;24(3): 327-338

<sup>8</sup> DRUGDEX – MICROMEDEX. Health series. Disponible en <http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/Albumin>. Accesado Mayo 2010.



- 25 g de albúmina es osmóticamente equivalente a aproximadamente 500 ml de plasma fresco congelado. 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. La FPP 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 FPP 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.<sup>7</sup>
- Distribución. La vida media de la albúmina en el plasma es aproximadamente 16 horas. La albúmina se distribuye en los siguientes sitios:<sup>7</sup>
  - compartimento extravascular 67%. Pasa de la albúmina plasmática a los principales sitios de distribución extravascular (piel, músculo, pulmones y otros órganos), que 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. El hígado, generalmente no ejerce ninguna influencia sobre el catabolismo de la albúmina en individuos sanos, sin embargo, en presencia de una enfermedad específica de órganos, el hígado, los riñones, los intestinos pueden ser importantes lugares de degradación de albúmina.<sup>7</sup>
- Excreción. La albúmina comercialmente preparada no se excreta a través de los riñones. 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. 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.<sup>7</sup>
- Según la información disponible de la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA), la solución concentrada de albúmina humana al 25% está aprobada en:
  - Adultos: shock hipovolémico, hipoalbuminemia, operación de bypass cardiopulmonar y adyuvante en nefropatía aguda.
  - Pediatría: shock hipovolémico e hiperbilirrubinemia neonatal.<sup>9</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>10</sup>

<sup>9</sup> U.S. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation And Research. <http://www.fda.gov/cder/index.html>

<sup>10</sup> European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). <http://www.emea.europa.eu/>.



- En el Formulario Nacional Británico (BNF)59, actualizado a Abril 2010, la solución concentrada de albúmina humana está indicada en hipoalbuminemia severa asociada con disminución del volumen plasmático y edema generalizado donde se requiere restricción de sodio y agua con expansión del volumen plasmático, como coadyuvante en el tratamiento de la hiperbilirrubinemia por intercambio de transfusión en el recién nacido, también puede ser utilizada para obtener una diuresis en pacientes hipoalbuminemicos (por ejemplo, en la cirrosis hepática). El BNF también indica que la hipoalbuminemia no es una indicación apropiada; y que el uso de albúmina en pérdida de sangre o plasma (hipovolemia) puede ser un desperdicio<sup>11</sup>
- El principio activo Albúmina humana no está considerada en la 16<sup>a</sup> Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud <sup>12</sup>, ni en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales del Ministerio de salud <sup>1</sup>
- En el Perú, a Abril 2010, el principio activo Albúmina humana al 20% cuenta con 07 registros sanitarios y al 25% con dos registros sanitarios vigentes. <sup>13</sup>

#### 1.4 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.
- Burton R. UpToDate. 2010. Mencionan que para tratar el *edema en pacientes con síndrome nefrótico*, la dosis de diurético a menudo tiene que ser aumentada. Como ejemplo, la dosis máxima de furosemida por vía intravenosa es de 40 mg en sujetos normales, pero puede ser tan alta como 80 a 120 mg en pacientes con síndrome nefrótico. Los pacientes que no responden al tratamiento pueden requerir la adición de un diurético tiazida para bloquear la reabsorción de sodio en varios sitios de la nefrona. Se ha sugerido que la diuresis se puede mejorar en estos pacientes mediante la infusión de una solución en la que se ha añadido un diurético de asa a la albúmina, creando complejos de albúmina con diuréticos de asa que podrían aumentar la frecuencia de secreción de diuréticos de asa hacia la luz tubular. Sin embargo, la eficacia de este enfoque no ha sido probada. Casi todos los pacientes con síndrome nefrótico y / o enfermedad renal crónica reciben, además del tratamiento específico para la enfermedad de base, un inhibidor de la ECA o un bloqueador de receptores de angiotensina II en un intento de retrasar la pérdida progresiva de la función renal. Un posible beneficio adicional de este tipo de tratamiento entre los pacientes resistentes a los diuréticos es una disminución en la severidad de la albuminuria, que podrían aumentar la respuesta a los diuréticos.<sup>14</sup>
- *Tratamiento de edema refractario.* UpToDate. 2010. Algunos pacientes con hipoalbuminemia son relativamente resistentes a la terapia con diuréticos convencionales. Se ha propuesto que estos pacientes puedan responder a la administración de 40-80 mg de furosemida añadido a 6.25 a 12.05 g de albúmina pobre en sal. En un primer estudio, este enfoque se tradujo en un aumento sustancial de la excreción de sodio en algunos pacientes [Okajima 1987]. Sin embargo, un estudio

<sup>11</sup> British National Formulary. British Medical Association and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. Accesado 06/ 2009

<sup>12</sup> World Health Organization 2009. Who Essential Drug List N° 16. Medicamentos esenciales 16th edición (Marzo 2009).

<sup>13</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 Abril 2010

<sup>14</sup> Burton D. Rose et al. Mechanism and treatment of edema in nephrotic syndrome. UpToDate. Last literature review version 18.1.March 2010. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com).



posterior en pacientes con síndrome nefrótico (la media de albúmina plasmática 3,0 g / dl) encontraron que la terapia combinada (60 mg de furosemida infundida en 200 ml de una solución de albúmina al 20%) produjo sólo un modesto aumento en la excreción de sodio en comparación con furosemida sola, sin un aumento de la tasa de excreción de furosemida [Fliser 1999]. El aumento en la excreción de sodio fue más o menos equivalente a la cantidad de sodio contenido en la solución coloidal, lo que sugiere que la expansión de volumen era una explicación probable para la mayor natriuresis. La misma falta de eficacia de furosemida más la infusión de albúmina se ha demostrado en pacientes con cirrosis hipoalbuminémica (la media de albúmina plasmática 3,0 g / dL) [Chalasaní 2001]. En comparación con furosemida sola, la terapia combinada no aumentó la tasa de excreción de furosemida o de sodio. Es posible que la infusión de furosemida más albúmina pueda ser eficaz en pacientes con edema refractario y la hipoalbuminemia severa (albúmina plasmática inferior a 2,0 g / dL). Sin embargo, esto no ha sido estudiado.<sup>15</sup>

- Liumbruno et al 2009. esta revisión menciona que la albúmina tiene indicaciones apropiadas en: Paracentesis > 5L, plasmaféresis y peritonitis espontánea bacteriana en asociación con antibióticos, también mencionan indicaciones que ocasionalmente pueden ser apropiadas cuando se cumplen ciertos criterios: síndrome nefrótico solamente en pacientes con albúmina <2g/dL con hipovolemia y/o edema pulmonar.<sup>16</sup>
- La guía de la *American Association for the Study of Liver Disease*. 2009. Recomienda que el tratamiento de primera línea en pacientes con cirrosis y ascitis consiste en la restricción de sodio (88 mmol /día [2000 mg / día]) y los diuréticos (espironolactona oral con o sin furosemida oral). (Clase IIa, Nivel A). La restricción de líquidos no es necesario a menos que el sodio en suero sea inferior a 120-125 mmol / L. (Clase III, Nivel C). Una primera paracentesis abdominal terapéutica debe realizarse en pacientes con ascitis tensa e inmediatamente se debe iniciar el tratamiento con restricción de sodio y diuréticos orales (Clase IIa, nivel C). Los pacientes sensibles a diuréticos de preferencia deben ser tratados con restricción de sodio y diuréticos orales en vez de la paracentesis (Clase IIa, nivel C). El trasplante hepático debe considerarse en pacientes con cirrosis y ascitis. (Clase I, Nivel B).  
En ascitis refractaria: La guía recomienda que la paracentesis terapéutica sea una opción en el tratamiento de ascitis refractaria. (Clase I, Nivel C). La infusión de albúmina post paracentesis no es necesario para una paracentesis menor de 4.5 L. (Clase I, Nivel C). Para paracentesis de gran volumen (5-6L), se puede considerar una infusión de albúmina de 6-8 g / L de líquido extraído para evitar la complicación de la disfunción circulatoria post-paracentesis. (Clase IIa, nivel C).<sup>17</sup>
- La Guía de práctica clínica en el manejo de ascitis en cirrosis.2006. Menciona que la restricción de sodio se ha asociado con un menor requerimiento diurético, una resolución más rápida de la ascitis, y corta hospitalización. La guía recomienda que la sal en la dieta debe limitarse a 90 mmol sal/día (5,2g) (Nivel de evidencia: 2b; recomendación: B). También recomiendan que el tratamiento de primera línea en pacientes con ascitis debería ser espironolactona sola, incrementando la dosis desde 100mg/día hasta una dosis de 400mg/día. Si esto no resuelve la ascitis, se debe adicionar una dosis de hasta 160mg/día de furosemida, pero esto debe hacerse con monitoreo bioquímico y clínico. (Nivel de evidencia: 1a; recomendación: A). Para pacientes con ascitis refractaria o de gran volumen la paracentesis terapéutica es el

<sup>15</sup> Burton D Rose et al. Treatment of refractory edema. UpToDate. Last literature review version 18.1:March 2010

<sup>16</sup> Liumbruno G., Bennardello F, Lattanzio A. et al. Recommendations for the use of albúmina and immunoglobulins. Blood Transfus 2009;7: 216-34.

<sup>17</sup> Bruce A. Runyon. *American Association for the Study of Liver Disease*. Practice guidelines. Management of Adult Patients with Ascites Due to Cirrhosis: An Update. Received January 15, 2009; accepted January 16, 2009.



tratamiento de primera línea (Nivel de evidencia: 1a; recomendación: A.). La Paracentesis con <5 litros de ascitis sin complicación debe ir seguida del tratamiento con un expansor plasmático sintético (150-200ml de gelatina succilnada o poligelina) y no requiere la expansión del volumen con albúmina (Nivel de evidencia:2b; recomendación: B.). La paracentesis de gran volumen (>5 litros) se debe realizar en una sola sesión, se administra 8 g de albúmina/litro de ascitis extraído. (Nivel de evidencia: 1b; recomendación: A.)<sup>18</sup>

- Ginés A 1996. En un estudio aleatorizado, controlado, multicéntrico de 289 pacientes (191 varones, 98 mujeres con una edad promedio de 56,7 años) con cirrosis y ascitis, la albúmina fue más eficaz que dextrano 70 y poligelina en la prevención de la disfunción circulatoria después de la paracentesis (volumen total eliminado de más de 5 L). La disfunción circulatoria, que se define como el incremento de la renina plasmática en más del 50% del valor basal superior a 4,0 ng / mL / h, fue de 18,5% en el grupo de la albúmina (8 g / L de volumen ascítico eliminado), el 34,4% en el grupo de dextrano 70 ( 8 g / L de volumen ascítico extraído; p = 0,018 vs albúmina), y 37,8% en el grupo poligelina (8 g / L de volumen ascítico extraído; p = 0,004 vs albúmina), probablemente debido a la vida media larga de la albúmina (21 días) en comparación con dextrano 70 y poligelina (5 a 24 horas). No se observaron diferencias entre los tratamientos en los pacientes con un volumen total de paracentesis menor de 5 L. Este beneficio, que puede reflejar la vida media más larga de la albúmina, se limitaba a pacientes en los que al menos 5 litros de líquido ascítico fueron extraídos Sin embargo, la necesidad de un tratamiento con diuréticos fue mayor en pacientes que ya habían desarrollado DCP que en pacientes que no lo hicieron, lo que sugiere que muchos pacientes no eran resistentes a los diuréticos. La supervivencia de los pacientes fue significativamente menor en los pacientes que desarrollaron DCP, pero no hubo diferencias en la supervivencia entre los tres grupos de tratamiento. A partir de los datos encontrados, el número necesario para tratar (NNT) con albúmina versus poligelina, para disminuir una disfunción circulatoria post-paracentesis (DCP) es de 5,2 (IC 95% 3,2 a 14,6)<sup>19</sup>
- Salerno et al, 1991. En un estudio aleatorio y controlado de 54 pacientes (37hombres y 17 mujeres con una edad promedio de 54 años) con ascitis refractaria, la infusión de poligelina 3,5% (150 ml / L de ascitis evacuado) fue equivalente al 20% de albúmina (30 mL / L de ascitis evacuado) después de una paracentesis total de gran volumen (media 8,6 L). No hubo diferencia, salvo la reducción de la albúmina en el grupo de poligelina en el primer día. Se observó entre los dos grupos diferencia no significativa en la actividad de la renina plasmática, la aldosterona plasmática y las concentraciones de factor natriurético atrial como indicadores sensibles de hipovolemia subclínica. El curso de la enfermedad y la incidencia de complicaciones durante el período de seguimiento no mostró diferencias significativas entre tratamientos.<sup>20</sup>

## 1.5 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>

<sup>18</sup> K.P.Moore and G.P. Aithal. Guidelines on the management of ascitis in cirrhosis. Gut 2006; 55:1-12.

<sup>19</sup> Ginés A et al. Randomized trial comparing albúmina, dextran 70, and polygeline in cirrhotic patients with ascites treated by paracentesis. Gastroenterology 1996 Oct;111(4):1002-10

<sup>20</sup> Salerno F, Badalamenti S, Lorenzano E, et al: Randomized comparative study of hemacel vs. albumin infusion after total paracentesis in cirrhotic patients with refractory ascites. Hepatology 1991a; 13(4):707-713



- 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; 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>

## 1.6 COSTOS

### **En edema por hipoalbuminemia que requiere restricción de sodio y líquidos**

- Entre otras consideraciones, para la adquisición y prescripción de medicamentos, se debe tomar en cuenta el costo de los mismos,
  - Albúmina 20% inyectable x 50ml es S/110.25<sup>23</sup>
  - Albúmina humana 25% x 50ml es S/ 157.50.<sup>23</sup>
  - Furosemida 10mg/ml x 2 ml inyectable en dosis que van desde los 80 a 120mg = S/ 0.60 - 0.90.<sup>21</sup>
  - Hidroclorotiacida 25mg tabletas en dosis desde 25 a 100mg = S/0.05- 0.20.<sup>22</sup>

<sup>21</sup> Furosemida 10mg/ml x 2ml inyectable. OBSERVATORIO PERUANO DE PRECIOS (OPM). DIGEMID –MINSa 2010

<sup>22</sup> Hidroclorotiazida. OBSERVATORIO PERUANO DE PRECIOS DE MEDICAMENTOS. (OPM). DIGEMID –MINSa 2010



- El costo del tratamiento con diuréticos es inferior con respecto a la albúmina humana, considerando que la adición de albúmina humana no aporta beneficio alguno.

**En ascitis por cirrosis para evitar la complicación de disfunción circulatoria post-paracentesis**

- Se calculó el coste eficacia incremental (Es el coste que supone el conseguir una unidad de efecto adicional sobre la salud, al cambiar de una alternativa a otra) tomando en cuenta el resultado de los estudios comparativos entre albúmina y poligelina del estudio de Ginés A. y col. obtuvimos el NNT = 5.2
- La indicación en paracentesis de menor volumen extraído (5L) para evitar la complicación de la disfunción circulatoria post-paracentesis es:
  - Albúmina humana 8 g / L de líquido de ascitis extraído. = 40g= 200mL
  - Poligelina 150ml/L de líquido de ascitis extraído = 750mL<sup>23</sup>

Tratamiento	Unidades/tratamiento	Coste/unidad (S/)	Coste/tratamiento (S/)
Albúmina humana 20% x 50mL	4	110.25 <sup>24</sup>	441.00
Albúmina humana 25% x 50mL	3.2	157.50 <sup>23</sup>	504.00
Poligelina 3.5% x 500mL	1.5	12.48 <sup>25</sup>	18.72

- El coste de albúmina humana 20%-25% frente a la alternativa del PNUME es 24 -27 veces más con respecto a poligelina respectivamente.

**Coste Incremental** = coste/tratamiento con albúmina humana – coste/tratamiento con poligelina = S/ 422.28-485.28

	NNT	Coste incremental (S/)	Coste eficacia incremental (S/) NNT x coste incremental
Disminución de la disfunción circulatoria post-paracentesis	5.2	422.28 - 485.28	2195.86 – 2523.46

- Dado el costo de albúmina humana 20% y 25%, se estima que el costo de disminuir una disfunción circulatoria post-paracentesis es de S/ 2195.86 y 2523.46 respectivamente con respecto a poligelina alternativa considerada en el PNUME.

<sup>23</sup> Poligelina 3.5% x 500ml. DRUGDEX – MICROMEDEX. Health series.http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/Albumin. Accesado Mayo 2010.

<sup>24</sup> ALBUMINA HUMANA 20% Y 25% INYECTABLE 50 ml. OBSERVATORIO PERUANO DE PRECIOS DE MEDICAMENTOS. (OPM). DIGEMID –MINSa 2010

<sup>25</sup> POLIGELINA 3.5% INYECTABLE 500 ml. OBSERVATORIO PERUANO DE PRECIOS DE MEDICAMENTOS. (OPM). DIGEMID –MINSa 2010



## 2. CONCLUSIONES

- El edema es una de las principales manifestaciones clínicas del síndrome nefrótico. Se han propuesto 2 teorías que explican la aparición de edema en estos pacientes. La teoría clásica o hipovolémica y la teoría de retención renal primaria de Sodio (Na). La teoría clásica plantea que el edema es secundario a hipoalbuminemia y la disminución en la presión oncótica resultante. Esto favorecería la extravasación de líquido desde el compartimiento intravascular al intersticial, causando una disminución del volumen plasmático efectivo que estimularía mecanismos neurohormonales compensatorios (sistema simpático, eje renina-angiotensina-aldosterona y hormona antidiurética) favoreciendo la retención renal de Na<sup>+</sup> y agua.
- 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 el tratamiento de edema por hipoalbuminemia en pacientes con síndrome nefrótico es básicamente con diuréticos (Furosemida e hidroclorotiazida). Sin embargo algunos pacientes son relativamente resistentes a la terapia con diuréticos y es posible que la infusión de furosemida más albúmina pueda ser eficaz en pacientes con edema refractario y albúmina plasmática inferior a 2,0 g / dL.
- Según las guías clínicas; El tratamiento de pacientes cirróticos está limitado a tratar la ascitis, se inicia con restricción de sal en la dieta, tratamiento con diuréticos orales, entre los cuales el de elección es la espironolactona. En ascitis refractaria después de una paracentesis de menor volumen (< 5L) para evitar la complicación de la disfunción circulatoria se utilizan los diuréticos orales asociados a expansores de volumen (poligelina). Si la paracentesis es de mayor volumen (>5) el expansor de volumen utilizado es la albúmina.
- En cuanto al análisis de costos, teniendo en cuenta que un paciente con ascitis refractaria después de una paracentesis de menor volumen, se observa que el costo incremental de albúmina humana al 20% y 25% para *disminuir una disfunción circulatoria post-paracentesis* es de S/ 2195.86 y 2523.46 respectivamente comparado con poligelina, alternativa considerada en el PNUME
- El principio activo Albúmina humana no se encuentra considerada en 16<sup>a</sup> Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la salud, ni en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos esenciales. Sin embargo, Poligelina al 3.5% x 500ml. se encuentra en ambos listados.
- 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, **se encuentra justificada única y exclusivamente en:**
  - En pacientes con síndrome nefrótico relativamente resistentes a la terapia con diuréticos y albúmina <2g/dL y/o edema pulmonar
  - Paracentesis de mayor volumen (>5L) que puede complicarse con una disfunción circulatoria.



PERÚ

Ministerio  
de Salud

Dirección General  
de Medicamentos, Insumos y Drogas

DECENIO DE LAS PERSONAS CON DISCAPACIDAD EN EL PERU  
"Año de la Consolidación Económica y Social del Perú"

- En relación a lo anteriormente expuesto, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, con el fin de promover el uso racional de Albúmina humana, solicita al Comité Farmacológico del Hospital, establecer procedimientos que garanticen la adecuada utilización del medicamento en las condiciones clínicas autorizadas así como un control eficiente del uso de los recursos por el alto costo de su adquisición.

Lima, 02 de Junio 2010

SVL/JGM/jgm