

**INFORME TECNICO DFAU-UFURM-DIGEMID/MINSA**

Proceso:	Revisión y actualización del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)
Solicitante:	Equipo Técnico para el proceso de revisión y actualización del PNUME

I. DATOS DE LA SOLICITUD

Medicamento solicitado:	Gelatina succinilada (gelatina enlazada a succinil) 4% inyectable x 500mL
Institución que lo solicita:	Hospital Nacional Arzobispo Loayza
Indicación específica:	Shock hipovolémico (diversas etiologías)
Número de casos anuales:	No específica
Motivo de la solicitud	<p><u>Crterios fundamentales</u> Mayor eficacia e igual o mayor seguridad e igual o menor costo de tratamiento a las alternativas del Petitorio Nacional: Poligelina c/s electrolitos 3.5% inyectable x 500mL</p> <p><u>Crterios complementarios</u> <i>Conveniencia:</i> Gelatina al 4% presenta mayor eficacia que las poligelinas 3.5% dentro los beneficios podemos mencionar: reposición volumen a volumen (efecto volumen superior), mayor duración en el espacio intravascular (superioridad en la duración del efecto volumen), permite su administración de manera paralela con transfusiones sanguíneas (no posee calcio). <i>Disponibilidad:</i> Las gelatinas succiniladas al 4% son fabricadas en Europa por distintas casas comerciales, disponibles en el mercado peruano, actualmente comercializado en el Seguro Social y clínicas, y con un menor costo (precio) al producto considerado en el PNUME vigente (2015).</p>

Medicamento solicitado:	Gelatina succinilada (gelatina enlazada a succinil) 4% inyectable x 500mL
Institución que lo solicita:	Hospital de Emergencias "José Casimiro Ulloa"
Indicación específica:	Hemorragias masivas Shock hipovolémico
Número de casos anuales:	No específica
Motivo de la solicitud	<p><u>Crterios fundamentales</u> Mayor eficacia e igual o mayor seguridad e igual o menor costo de tratamiento a las alternativas del Petitorio Nacional: Sucedaneos del plasma – Poligelina c/s electrolitos 3.5%</p> <p><u>Crterios complementarios</u> <i>Conveniencia:</i> Por reposición de volumen a volumen 100%, menos frascos utilizados en el tratamiento de 24 horas, ahorro del producto puesto que se utilizaría menos frascos en un tratamiento de 24 horas por paciente. <i>Disponibilidad:</i> Producto disponible en los principales distribuidores del mercado hospitalario, ESSALUD y en algunos hospitales del MINSA por compras directas (Hipólito Unanue, Instituto Nacional Materno Perinatal, Hospital Dos de Mayo).</p>

**II. DATOS DEL MEDICAMENTO**

Denominación Común Internacional:	Agentes de gelatina
Formulación propuesta para inclusión	Gelatina succinilada (gelatina enlazada a succinil) 4% inyectable x 500mL
Verificación de Registro Sanitario¹:	01 Registro Sanitario vigente
Alternativas en el PNUME²:	Poligelina c/s electrolitos 3.5% inyectable x 500mL

III. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN**a. PREGUNTA CLÍNICA**

¿En pacientes adultos con shock hipovolémico el tratamiento con gelatina succinilada al 4% es más eficaz y seguro que el tratamiento con las alternativas del PNUME?

P	Pacientes adultos con shock hipovolémico
I	Gelatina succinilada (gelatina enlazada a succinil) 4% inyectable x 500mL
C	Sucedáneos del plasma – Poligelina c/s electrolitos 3.5% inyectable x 500mL
O	Eficacia, seguridad

b. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA**Tipos de estudios:**

La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó siguiendo las recomendaciones de la Pirámide jerárquica de la evidencia propuesta por Haynes³ y se consideró los siguientes estudios:

- Sumarios y guías de práctica clínica.
- Revisiones sistemáticas y/o meta-análisis.
- Ensayos Controlados Aleatorizados (ECA)
- Estudios Observacionales (cohortes, caso y control, descriptivos)

No hubo limitaciones acerca de la fecha de publicación o el idioma para ningún estudio

Fuentes de información:

- De acceso libre
 - Bases de datos: TripDataBase, Pubmed, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CDR) The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INHATA), GENESIS, Medscape, Medline, The Cochrane Library, ICI SISMED, SEACE, Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos.
 - Páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria, NICE, SIGN y otras páginas (colegios, sociedades, asociaciones, revistas médicas)

¹ SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso Octubre 2017.

² Resolución Ministerial N° 399-2015-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2015. Fecha de acceso Marzo 2017.

³ Alper BS, Haynes RB. EBHC pyramid 5.0 for accessing preappraised evidence and guidance. Evid Based Med. 2016;21(4):123-5.

- Bases de datos de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): DynaMed, UpToDate, BestPractice, Micromedex, Newport, Uppsala Monitoring.

Fecha de búsqueda: la búsqueda sistemática fue realizada hasta noviembre del 2017

Términos de Búsqueda

Considerando la pregunta clínica se construyó una estrategia de búsqueda en Medline/Pubmed. Sin restricciones del idioma o fecha de publicación. A continuación se detalla la estrategia de búsqueda:

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado
Medline/Pubmed	(((((("succinylated gelatin" [Supplementary Concept])) OR "Gelatin"[Mesh]) OR "Colloids"[Mesh]) OR "Polygeline"[Mesh]) OR "plasmion" [Supplementary Concept])) AND hypovolemic shock[MeSH Terms]	Items 616 Systematic Reviews: items 24 Randomized Controlled Trial: 27

IV. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA^{4,5}

El shock se define comúnmente como la falla potencialmente mortal del suministro adecuado de oxígeno a los tejidos y puede deberse a una menor perfusión sanguínea de los tejidos, a una saturación de oxígeno sanguíneo inadecuada o a un aumento de la demanda de oxígeno de los tejidos, lo que resulta en una menor oxigenación de los órganos blanco y disfunción. Si no se trata, el choque produce una disfunción multiorgánica sostenida y un daño en el órgano blanco con posible muerte.

El shock complica la sepsis en el 8% de los casos y la sepsis grave en el 25% al 50% de los casos. En la población adulta en general, la incidencia anual de shock séptico es de 0.3 a 0.7 por 1000. El shock complica el infarto de miocardio (IM) en 7 a 9% de los pacientes. En la población adulta en general, la incidencia anual de shock por IM es de aproximadamente 0,2 por 1000.

Cualquier enfermedad grave puede progresar a hipoperfusión y shock. Las causas más comunes se agrupan según su mecanismo patológico, de la siguiente manera:

- Cardiogénico (disfunción de la bomba): esto puede ocurrir después del IM, debido a una miocardiopatía, anomalías valvulares o arritmias.
- Distributivo (falla de la vasoregulación): sepsis, anafilaxia, intoxicación, lesión del tallo cerebral o columna vertebral (neurogénica) o enfermedad endocrina (suprarrenal, hipotiroidea o hipopituitarismo).
- Obstructivo (barreras al flujo o llenado cardíaco): una embolia pulmonar puede restringir el flujo sanguíneo pulmonar; el taponamiento cardíaco y el neumotórax a tensión causan restricción de llenado cardíaco.
- Hipovolémico (pérdida de volumen intravascular): debido a una hemorragia (traumatismo, GI), pérdidas en el tercer espacio, quemaduras, estrés por calor o pérdidas GI. El shock hipovolémico se puede dividir en dos categorías: hemorrágico y no hemorrágico.

⁴ BestPractice. Shock-[En línea]. [Fecha de consulta: Diciembre 2017]. URL disponible en: <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/welcome.htm>

⁵ Gaijeski D., Mikkelsen M., Definition, classification, etiology, and pathophysiology of shock in adults. UpToDate®. [Internet]. [Fecha de consulta: Diciembre 2017]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com>

- Hemorrágico: La reducción del volumen intravascular por la pérdida de sangre puede provocar un shock. Hay múltiples causas de shock hemorrágico, de las cuales el traumatismo contuso o penetrante (incluye fracturas múltiples sin lesión vascular) es el más común, seguido de una hemorragia digestiva alta o baja.
- No hemorrágico: La reducción del volumen intravascular por la pérdida de líquidos además de la sangre puede causar shock. El agotamiento del volumen de la pérdida de sodio y agua puede ocurrir a partir de una serie de sitios anatómicos: pérdidas gastrointestinales, pérdidas a través de la piel, pérdidas renales, pérdidas por tercer espacio o cavidades del cuerpo.

V. DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO

Gelatinas⁶

Los productos de gelatina se derivan del colágeno bovino y se preparan como soluciones polidispersivas mediante múltiples modificaciones químicas. La desnaturalización y la hidrólisis del colágeno natural producen fracciones polipeptídicas que se articulan mediante distintos aditivos (por ejemplo, glioxal, anhídrido succinato, diisocianato).

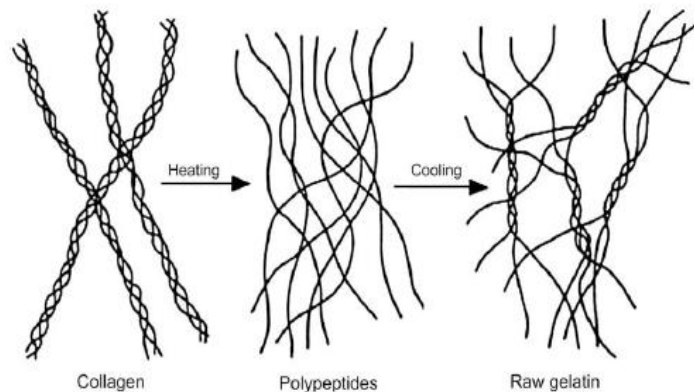


Fig. 4. Process of raw gelatin generation from collagen.

Las preparaciones de gelatina disponibles comercialmente contienen oxipoligelina, poligelina (polipéptidos polimerizados reticulados con urea) o polisuccinato de gelatina.

La succinilación induce la diseminación de la estructura molecular que, a su vez, aumenta el efecto de volumen en comparación con masas moleculares iguales de gelatinas no succiniladas. El grado de succinilación (es decir, el número de residuos de succinilamida por aminoácido) de las preparaciones de gelatina modernas es de 0,026.

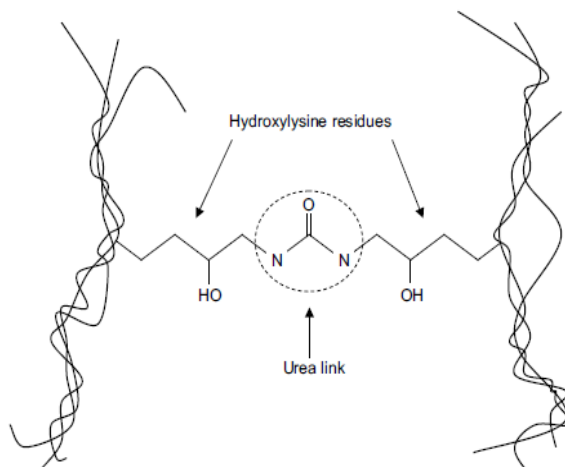


Fig. 5. Molecular characteristics of urea-linked gelatin.

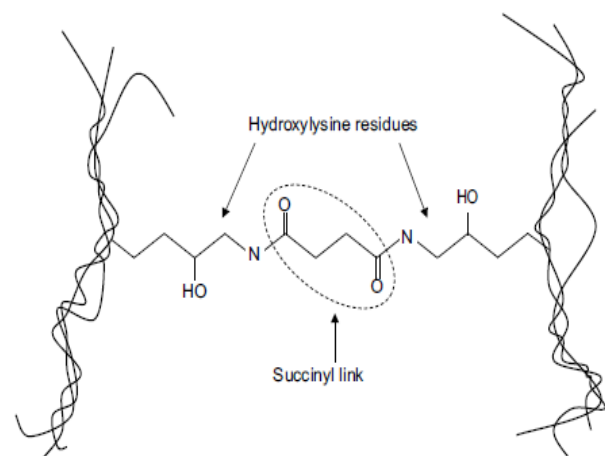


Fig. 6. Molecular characteristics of succinylated gelatin.

⁶ Ertmer C., Rehberg S., Whstphal M., Relevance of non-albumin colloids in intensive care medicine, Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology 23 (2009) 193–212

La gelatina sin tratar solo es soluble en agua a temperaturas $>50^{\circ}\text{C}$. Las modificaciones químicas mencionadas anteriormente dan como resultado una solubilidad en agua suficiente a temperatura ambiente. Sin embargo, durante el almacenamiento a largo plazo o en un ambiente frío, parte de la gelatina puede precipitar y, por lo tanto, requerir calentamiento antes de la infusión.

Aproximadamente el 50% de las moléculas de gelatina se excretan en la orina durante o poco después de la infusión. Las moléculas más grandes permanecen dentro del espacio intravascular hasta que son degradadas por la peptidasa endógena y filtradas por los riñones. Por lo tanto, las infusiones repetidas de gelatina son necesarias para mantener un volumen sanguíneo adecuado.

Las gelatinas para la terapia de volumen se han retirado del mercado estadounidense debido a la alta tasa de reacciones anafilácticas.

Reacciones anafilactoides después de coloides sintéticos

Aunque se discute con frecuencia en la literatura, las reacciones anafilácticas/anafilactoides graves y potencialmente mortales en respuesta a cualquiera de los tres coloides sintéticos son muy raras con el uso de preparaciones modernas.

Dentro de los tres tipos de coloides sintéticos, la optimización de las preparaciones se han asociado con una marcada reducción de las reacciones anafilácticas durante las últimas décadas. Un estudio prospectivo francés multicéntrico publicado en 1994 observó una frecuencia global de 0,219% entre 19593 pacientes tratados con albúmina (frecuencia 0,099%), gelatina (frecuencia 0,345%), dextrans (frecuencia 0,273%) o hidroxietil almidón (HES) (frecuencia 0,058%).

Entre estas reacciones anafilactoides, alrededor del 20% se informaron como graves (grado III o IV). El análisis multivariado reveló cuatro factores de riesgo independientes para las reacciones anafilactoides, es decir, infusión de gelatina [odds ratio (OR) 4,81], infusión de dextrano (OR 3,83), antecedentes de alergia al fármaco (OR 3,16) y sexo masculino (OR 1,98). Mientras que el riesgo relativo de reacciones anafilactoides fue similar entre la albúmina y el HES, fue seis veces mayor con gelatina y 4,7 veces mayor con dextrano en comparación con HES.

Table 2
Anaphylactoid rates of clinically available colloid solutions.

Colloid	Subtype	Anaphylactoid reactions (%)		Patients (n)
		Total	Severe (III°–IV°)	
Natural colloids	Albumin	0.099	0.032	3020
	Total	0.099	0.032	3020
Dextran	Dextran 60/75	0.286	None	350
	Dextran 40	0.270	0.067	1484
	Total	0.273	0.054	1834
Gelatin	Urea-linked	0.852	0.284	352
	Succinylated	0.325	0.056	8907
	Total	0.345	0.065	9259
HES	HES 200/0.6	0.115	None	4271
	HES 200/0.5	0.047	0.023	873
	Total	0.058	0.019	5144
Total		0.219	0.047	19 257

HES, hydroxyethyl starch.

Modified from Laxenaire et al.⁵⁶

Tipos de Coloides⁷

Type and Composition of Colloid Resuscitation Fluids^(1, 2, 3):

Solution*		Osmolarity	Sodium	Chloride	Oncotic Pressure	Half Life
Reference	Human plasma	291 mOsm/L	135-145 mmol/L	94-111 mmol/L	--	--
Albumins	5% Albumin	309 mOsm/L	145 mmol/L	145 mmol/L	20 mm Hg	20 days
Abbreviations: HES, hydroxyethyl starches; NA, not applicable.						
*different commercially available brands may vary in composition						

Solution*		Osmolarity	Sodium	Chloride	Oncotic Pressure	Half Life
	25% Albumin	312 mOsm/L	145 mmol/L	145 mmol/L	100 mm Hg	20 days
HES	6% HES 130/0.4	286-308 mOsm/L	137-154 mmol/L	110-154 mmol/L	36 mm Hg	12 hours
	6% HES 450/0.7	308 mOsm/L	143-154 mmol/L	124-154 mmol/L	27.5 mm Hg	3 days
	10% HES 260/0.45	308 mOsm/L	154 mmol/L	154 mmol/L	57.5 mm Hg	12 hours
Gelatin	4% succinylated modified fluid gelatin	274 mOsm/L	154 mmol/L	120 mmol/L	NA	NA
	3.5% urea- linked gelatin	301 mOsm/L	154 mmol/L	154 mmol/L	NA	NA
Abbreviations: HES, hydroxyethyl starches; NA, not applicable.						
*different commercially available brands may vary in composition						

- Las soluciones coloidales contienen moléculas de gran peso molecular que en gran medida no pueden atravesar las membranas capilares suspendidas en la solución transportadora.
- Son más costosas y menos disponibles que los cristaloides.
- Los coloides permanecen dentro del espacio intravascular y mantienen la presión oncótica coloidal:
 - o Teóricamente más efectivo para expandir el volúmen intravascular que los cristaloides.
 - o Se puede necesitar menos volúmen para mantener el volúmen intravascular.
- La Sociedad Estadounidense de Anestesiología recomienda no administrar rutinariamente coloides (dextranos, hidroxietil almidones, albúmina) para reanimación volumétrica sin las indicaciones apropiadas.

a. FARMACODINAMIA⁸

Pertenece al grupo terapéutico de sustitutos de sangre y fracciones de proteína plasmática, y tiene código ATC B05AA06, que corresponde a derivados de gelatina. Es una solución de 40mg/mL de gelatina succinilada (también conocida como gelatina fluida modificada) con un peso molecular promedio de 26,500 Dalton (peso promedio). La succinilación produce una molécula de gelatina cargada negativamente con la consiguiente expansión espacial. El volumen molecular es, por lo tanto, más alto que la gelatina no succinilada del mismo peso molecular. El efecto volumétrico medido

⁷ Fluid selection for IV fluid resuscitation DynaMed powered by EBSCOhost® [En línea]. [Fecha de consulta: Diciembre 2017]. URL disponible en: <http://dynamed.ebscohost.com>.

⁸ Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Gelofusine, soluzione per infusione [En línea]. [Fecha de consulta: Diciembre 2017]. URL disponible en: <https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/>

inicialmente es aproximadamente el 100% del volumen infundido, con un efecto volumétrico suficiente de 4-5 horas. No interfiere con la determinación de grupo sanguíneo y es neutral en los mecanismos de coagulación.

Mecanismo de acción: La presión osmótica coloidal de la solución provoca una prolongación del efecto del volumen inicial. La duración del efecto depende del aclaramiento del coloide principalmente por excreción. Debido a que el efecto volumétrico de la gelatina succinilada es equivalente a la cantidad de solución administrada, esta es un sustituto del plasma, no un expansor del plasma. La solución también beneficia el compartimento extravascular y no interfiere con el equilibrio electrolítico del espacio extracelular.

Efectos farmacodinámicos: La gelatina succinilada reemplaza las pérdidas de volumen intravasculares causadas por la pérdida de sangre o plasma y fluidos intersticiales. Así, la presión arterial media, la presión del ventrículo izquierdo y la presión en la fase final de la diástole, el volumen del latido del corazón, el índice cardíaco, el suministro de oxígeno, la microcirculación y la diuresis aumentan sin agotamiento del espacio extravascular.

b. FARMACOCINÉTICA⁹

Distribución: Después de la infusión, la gelatina succinilada se distribuye rápidamente en el compartimiento intravascular.

Biotransformación/Eliminación: La eliminación de la gelatina modificada se produce en dos fases, con una vida media de aproximadamente 8 horas para la primera fase y de varios días para la segunda. La mayoría de la gelatina modificada infundida se excreta principalmente a través de los riñones. Solo una cantidad menor se excreta en las heces y solo el 1% se metaboliza. Las moléculas más pequeñas se excretan directamente mediante filtración glomerular, mientras que las moléculas más grandes se degradan primero proteolíticamente en el hígado y luego también se excretan por los riñones.

Farmacocinética en situaciones clínicas particulares:

La semivida plasmática de la gelatina modificada puede prolongarse en pacientes en hemodiálisis (VFG <0,5mL/min), aunque no se observó acumulación de gelatina.

c. POSOLOGÍA¹⁰

La dosificación y la velocidad de infusión están reguladas, respectivamente, por la cantidad de sangre perdida y por las necesidades individuales de recuperación y mantenimiento de una situación hemodinámica estable, la dosis inicial de administración es, en promedio, de 500 a 1000mL, en caso de grave pérdida de sangre, se deben usar dosis más altas.

Adulto: En adultos, se administra una dosis de 500mL a una velocidad adecuada en función del estado hemodinámico del paciente. En caso de una pérdida de sangre superior al 20%, generalmente se administran sangre o componentes sanguíneos además de gelatina succinilada.

Pediatría: La seguridad y eficacia en niños no se han establecido completamente. Por lo tanto, no se puede recomendar una dosificación. Solo debe administrarse en aquellos pacientes cuyos beneficios esperados claramente superan los riesgos potenciales. En estos casos, deben tenerse en cuenta las condiciones clínicas prevalentes del paciente y la terapia debe monitorizarse con especial atención.

⁹ Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Gelofusine, soluzione per infusione [En línea]. [Fecha de consulta: Diciembre 2017]. URL disponible en: <https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/>

¹⁰ Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Gelofusine, soluzione per infusione [En línea]. [Fecha de consulta: Diciembre 2017]. URL disponible en: <https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/>



Dosis máxima: La dosis máxima diaria está determinada por el grado de hemodilución. Se debe tener cuidado para evitar una disminución en el hematocrito por debajo de los valores críticos.

Velocidad de infusión: Es aconsejable evitar la administración rápida de líquidos de infusión a partir de botellas de vidrio o recipientes de plástico (polietileno), ya que esto puede causar la formación de émbolos. En general, la infusión de 500mL dura al menos 1 hora. En casos graves y agudos, es posible administrar 500mL de producto en 5-10 minutos, hasta que no se detecten signos de hipovolemia.

Método de administración: Uso intravenoso. Para infusiones rápidas, no se debe llevar a una temperatura superior a 37°C, si es posible. En el caso de la infusión de presión, que puede ser necesaria en caso de emergencias viables, se debe extraer todo el aire del contenedor y el conjunto de infusión antes de administrar la solución.

VI. TRATAMIENTO

a. SUMARIOS

UpToDate: Realiza las siguientes recomendaciones:

INDICACION	RECOMENDACION
Tratamiento de hipovolemia severa o shock hipovolémico en adultos ¹¹	<p>ELECCION DEL LIQUIDO DE REEMPLAZO:</p> <p>Para pacientes con shock hipovolémico, las tres clases principales de líquidos de reemplazo son:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Soluciones cristaloides: incluidas soluciones salinas, soluciones buffer, algunos líquidos cloro-restrictivos (sol de Hartmann). - Soluciones que contienen coloides: incluyen soluciones de albumina, almidón hiperoncótico, dextrano, gelatina. - Productos sanguíneos o sustitutos: incluido paquete de glóbulos rojos, sustitutos de sangre. <p>La elección del líquido de reemplazo depende en parte del tipo de fluido que se ha perdido. Los cristaloides isotónicos son generalmente preferidos para el tratamiento de pacientes con depleción de volumen grave no debida a hemorragia.</p> <p>Coloides versus Cristaloides:</p> <p>Ambos cristaloides (p. Ej., Solución salina isotónica, lactato de Ringer) y soluciones que contienen coloides (p. Ej., solución de albúmina, almidón hiperoncótico) se han utilizado para reemplazar el déficit de líquido extracelular. En general, se prefieren los cristaloides, generalmente soluciones salinas, sobre las soluciones que contienen coloides para el tratamiento de pacientes con depleción de volumen grave no debida a hemorragia. Las soluciones salinas parecen ser tan efectivas como otras soluciones de cristaloides y soluciones que contienen coloides, y son mucho menos costosas. Deben evitarse las soluciones de almidón hiperoncótico, ya que aumentan el riesgo de lesión renal aguda, la necesidad de terapia de reemplazo renal y la mortalidad. Los cristaloides y, en particular, las soluciones salinas son igualmente eficaces como coloides en la expansión del volumen plasmático, aunque se debe administrar 1,5 a 3 veces más solución salina debido a su distribución extravascular.</p>

¹¹ Mandel J., Palevsky P., Treatment of severe hypovolemia or hypovolemic shock in adults, UpToDate®. [Internet]. [Fecha de consulta: Diciembre 2017]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com>



BestPractice: Realiza las siguientes recomendaciones:

INDICACION	RECOMENDACION
Shock ¹²	<p>TODOS LOS PACIENTES: primero evaluar la vía aérea, respiración y circulación, más tratamiento de la causa subyacente, adjunto vasopresores.</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Shock cardiogénico no sospechado</u> <ul style="list-style-type: none"> o Mas: fluidos intravenosos: La administración temprana de líquido es más importante que el tipo de líquido (cristaloide o coloide). Generalmente se administra una infusión rápida inicial de cristaloides isotónicos de 250mL. Las dosis óptimas permanecen indefinidas. La dosificación repetida se guía por la reevaluación de los marcadores de perfusión. Predecir el efecto del volumen adicional en cualquier paciente individual requiere considerable juicio clínico porque todavía no se ha identificado una medida única, simple y precisa. El principal riesgo durante la reanimación con volumen es el edema pulmonar. En el shock hemorrágico, la infusión de líquidos excesivamente agresiva puede aumentar la tasa de sangrado: en particular, cuando las presiones arteriales medias son >40mmHg. No hay evidencia de ningún beneficio de supervivencia de coloide sobre cristaloides. Evidencia 2 [A]. Los estudios no han respaldado el uso de soluciones de hidroxietil almidón y sugieren una peor supervivencia cuando se usan para tratar estados de shock hipovolémico. o Ajunto: productos sanguíneos. o Adjunto: ácido tranexámico. - <u>Shock cardiogénico sospechado</u> <ul style="list-style-type: none"> o Adjunto: fluidos intravenosos: indicado en pacientes sin evidencia de edema pulmonar. Fluidos intravenosos podrían ser administrados con precaución con los pacientes siendo frecuentemente evaluados por signos de desarrollo de sobrecarga de fluido. La administración temprana de líquido es más importante que el tipo de líquido (cristaloide o coloide). Una infusión rápida inicial de cristaloides isotónicos de 250mL es típicamente administrada. Las dosis óptimas permanecen indefinidas. La dosificación repetida se guía por la reevaluación de los marcadores de perfusión. Predecir el efecto del volumen adicional en cualquier paciente individual requiere considerable juicio clínico porque todavía no se ha identificado una medida única, simple y precisa. La presión venosa central y los parámetros ultrasónicos (diámetro de la vena cava inferior central y colapsabilidad y flujo sanguíneo aórtico) son útiles. Comúnmente, se infunden al menos 2 litros y la infusión se interrumpe cuando la presión arterial sistólica alcanza los 90mmHg o se desarrollan problemas de sobrecarga de volumen. El principal riesgo durante la reanimación con volumen es el edema pulmonar. En el shock hemorrágico, la infusión de líquidos excesivamente agresiva puede aumentar la tasa de sangrado: en particular, cuando las presiones arteriales medias son >40mmHg. No hay evidencia de ningún beneficio de supervivencia de coloide sobre cristaloides. Evidencia 2 [A]. Los estudios no han respaldado el uso de soluciones de hidroxietil almidón y sugieren una peor supervivencia cuando se usan para tratar estados de shock hipovolémico.

¹² BestPractice. Shock-[En línea]. [Fecha de consulta: Diciembre 2017]. URL disponible en: <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/welcome.html>



Dynamed: Realiza las siguientes recomendaciones:

INDICACION	RECOMENDACION
Shock hemorrágico ¹³ :	<p>TRATAMIENTO</p> <p>Primer objetivo es detener el sangrado y proveer volúmen intravascular. Minimizar el tiempo entre la lesión y la cirugía cuando la intervención quirúrgica es requerida para controlar el sangrado.</p> <p><u>El soporte de volúmen intravascular puede incluir:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Líquido de resucitación:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Infusión de cristaloides isotónicos son recomendados para el tratamiento inicial del paciente con trauma hemorrágico hipotensor (<i>ABC-T Grado 1A</i>). ○ La selección del líquido y el objetivo de la presión arterial puede variar basado en el tipo de trauma, particularmente para pacientes con trauma craneal. <ul style="list-style-type: none"> ▪ Evitar el hidroxietil almidón, ya que no disminuye la mortalidad, pero aumenta el riesgo de terapia de reemplazo renal (<i>evidencia de nivel 1 [probablemente confiable]</i>). ▪ La resucitación con albúmina no parece ser más efectiva que los cristaloides o la solución salina en pacientes hipovolémicos. La albúmina humana no reduce la mortalidad en pacientes críticos con hipovolemia (<i>evidencia de nivel 1 [probablemente confiable]</i>), podría no reducir la mortalidad en pacientes con hipoalbuminemia (<i>evidencia de nivel 2 [nivel medio]</i>), puede incrementar la mortalidad en pacientes quemados (<i>evidencia de nivel 2 [nivel medio]</i>). ▪ <u>Comparando soluciones coloides:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Coloides individuales pueden tener similar mortalidad en pacientes críticamente enfermos o pacientes quirúrgicos con reemplazo de volúmen (<i>evidencia de nivel 2 [nivel medio]</i>). <p>Basado en una revisión Cochrane con evaluación incompleta de calidad de estudios. Revisión sistemática con 86 estudios aleatorizados compararon soluciones coloides en 5484 pacientes críticamente enfermos o pacientes quirúrgicos que requieren reemplazo de volúmen. La evaluación de la calidad estuvo basada solo en presencia o ausencia de ocultamiento de asignación. Una gran proporción de los ensayos tenían un tamaño de muestra pequeño y no informaron muertes.</p> <p>No hay diferencia significativa en la comparación de mortalidad:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Albúmina o proteína plasmática fraccionada a hidroxietil almidón en el análisis de 31 ensayos con 1719 pacientes. ○ Albúmina o proteína plasmática fraccionada a gelatina en análisis de 9 estudios con 824 pacientes. ○ Albúmina o proteína plasmática fraccionada a dextran 70 en análisis de 4 estudios con 360 pacientes. ○ Gelatina modificada a hidroxietil almidón en análisis de 22 estudios con 1612 pacientes. • Los coloides individuales pueden diferir en seguridad (<i>nivel 2 [nivel medio] de evidencia</i>). <p>Basados en una revisión sistemática sin evaluación de la calidad de los estudios. Revisión sistemática de 113 estudios con 1.54 millones de pacientes recibieron 109 millones de infusión de coloides. Comparación con la albúmina como coloide de referencia, se produjeron reacciones anafilactoides:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 12.4 veces más común con gelatina. ○ 4.5 veces más común con hidroxietil almidón. ○ 2.3 veces más común con dextran.

¹³ Hemorrhagic shock. DynaMed powered by EBSCOhost® [En línea]. [Fecha de consulta: Diciembre 2017]. URL disponible en: <http://dynamed.ebscohost.com>.



INDICACION	RECOMENDACION
	Hidroxietil almidón tiene mas probabilidad que albúmina de ser asociada con prurito, coagulopatía y sangrado clínico

b. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA (INTERNACIONALES)

European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine (2016)¹⁴. El alcance de esta Guía se centró en el tratamiento temprano de pacientes con sepsis o shock séptico.

F. Terapia con fluido

1. Recomiendan que se aplique una técnica de reto de flúidos cuando la administración de líquidos continúe mientras que los factores hemodinámicos continúen mejorando (BPS).
2. Recomiendan los cristaloides como el líquido de elección para la reanimación inicial y el reemplazo de volumen intravascular posterior en pacientes con sepsis y shock séptico (**recomendación fuerte, calidad de evidencia moderada**).
3. Sugieren el uso de cristaloides balanceados o solución salina para la reanimación con líquidos en pacientes con sepsis o shock séptico (**recomendación débil, baja calidad de la evidencia**).
4. Sugieren utilizar albúmina además de cristaloides para la reanimación inicial y el reemplazo de volúmen intravascular posterior en pacientes con sepsis y shock séptico cuando los pacientes requieren cantidades sustanciales de cristaloides (**recomendación débil, baja calidad de la evidencia**).
5. Recomiendan no usar hidroxietil almidones (HES) para el reemplazo del volúmen intravascular en pacientes con sepsis o shock séptico (**recomendación fuerte, evidencia de alta calidad**).
6. Sugieren el uso de cristaloides sobre gelatinas cuando se reanima pacientes con sepsis o shock séptico (**recomendación débil, baja calidad de la evidencia**).

Justificación

- El uso de fluidos IV en la resucitación de pacientes es una piedra angular de la terapia moderna. A pesar de esto, hay poca evidencia disponible de ECAs para apoyar su práctica; esta es un área en la que se necesita urgentemente investigación. Un ensayo en niños (principalmente con malaria), en África, en un entorno donde la intensificación de la asistencia respiratoria mecánica y otros órganos fue limitada, cuestionó esta práctica.
- La ausencia de un beneficio claro después de la administración de coloide en comparación con las soluciones cristaloides en los subgrupos combinados de sepsis, junto con los gastos de la albúmina, respalda una fuerte recomendación para el uso de soluciones cristaloides en la reanimación inicial de pacientes con sepsis y shock séptico.
- La gelatina es otro coloide sintético que puede usarse para la reanimación con flúidos; sin embargo, faltan estudios de alta calidad que comparen gelatinas con otros flúidos en pacientes con sepsis o shock séptico. Los ensayos realizados en pacientes críticamente enfermos se resumieron en un meta-análisis reciente. El uso de gelatina en pacientes adultos críticamente enfermos no aumentó la mortalidad (RR 1.10, IC 95% 0.85-.43, *evidencia de baja calidad*) o lesión renal aguda (RR 1.35, IC 95% 0.58-3.14, *evidencia de muy baja calidad*) en comparación a la albúmina o al cristaloides.

¹⁴ Rhodes A., Evans L., Alhazzani W., Levy M., Antonelli M., et al., Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016., Intensive Care Med. 2017 Mar;43(3):304-377. doi: 10.1007/s00134-017-4683-6. Epub 2017 Jan 18.

- Estos resultados están limitados por ser indirectos, ya que los estudios no se centraron en pacientes críticamente enfermos. El meta-análisis de red de Rochweg et al. (2014) no identificó ningún ECA que comparara gelatinas con cristaloides o albúmina; por lo tanto, las estimaciones generadas fueron imprecisas y se basaron en comparaciones indirectas. Dada la baja calidad de los datos disponibles y el costo asociado con el uso de gelatina, emiten una recomendación débil a favor del uso de cristaloides sobre las gelatinas.

VII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD

a. REVISIONES SISTEMATICAS

ZHONG J., (2013)¹⁵ realizaron una revisión sistemática cuyo objetivo fue evaluar los efectos sobre la mortalidad y seguridad de las diferentes soluciones coloides.

Los estudios incluidos fueron estudios controlados aleatorizados. Los participantes fueron diagnosticados con sepsis o shock séptico y determinados a necesitar fluidos de resucitación. Fueron considerados los coloides dextrano, HES, gelatina modificada y albúmina. Diecisiete estudios clínicos aleatorizados con un total de 1281 participantes cumplieron con los criterios de inclusión.

El resultado primario fue la mortalidad por cualquier causa al final del periodo del estudio; obteniéndose mortalidad en todos los estudios.

Para intervenciones de albúmina vs gelatina modificada (n=2 estudios con 100 participantes), el RR de muerte fue 2.4 (95% IC 0.31-18.35).

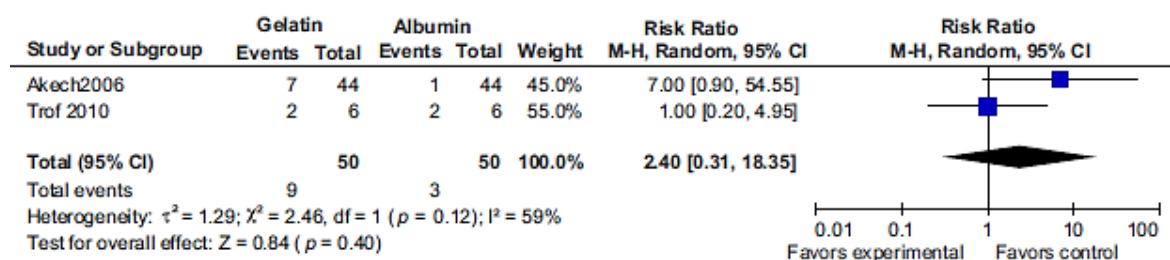


Figure 4. Forest plot of comparison: modified gelatin vs. albumin outcome: mortality. CI = confidence interval.

Para intervenciones de gelatina modificada vs HES (n=4 estudios con 205 participantes), el RR de muerte fue 1.02 (95% IC 0.79-1.32).

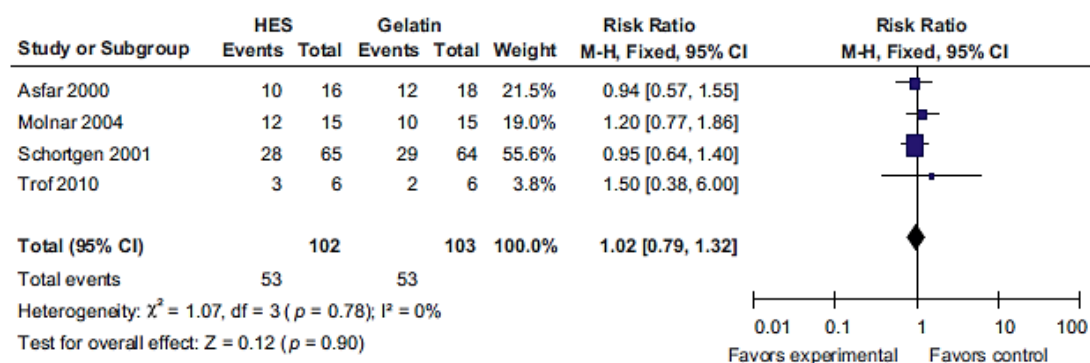


Figure 5. Forest plot of comparison: modified gelatin vs. HES outcome: mortality. CI = confidence interval.

¹⁵ Zhong JZ., Wei D., Pan HF., Chen YJ., Liang XA., et al., Colloid Solutions for Fluid Resuscitation in patients with sepsis: Systematic Review of Randomized Controlled Trials., The Journal of Emergency Medicine, Vol. 45, No. 4, pp. 485-495, 2013.

Para intervenciones de gelatina modificada vs dextran (n=1 estudio con 12 participantes), el RR de muerte no fue estimable.

Los autores concluyeron que no hay evidencia que una solución coloidal es más efectiva y segura que otra para fluidos de resucitación en sepsis.

SAW M., (2012)¹⁶ realizaron un meta-análisis cuyo objetivo fue evaluar los beneficios y riesgos de las soluciones de gelatina comparadas con otros fluidos intravenosos para pacientes en perioperatorio y cuidados críticos.

De 66 estudios identificados, 30 estudios controlados aleatorizados con 2709 pacientes cumplieron los criterios de inclusión y fueron sujetos del meta-análisis.

El resultado primario de esta revisión fue la mortalidad hospitalaria (o mortalidad a los 28 días cuando la mortalidad hospitalaria no está disponible). Otros resultados fueron la incidencia de falla renal aguda, total de pérdida de sangre durante el período de estudio, proporción de pacientes que requieren transfusión de sangre alogénica, volumen de transfusión sanguínea, incidencia de reacciones alérgicas y estancia hospitalaria prolongada.

El riesgo de mortalidad (odds ratio [OR] 1.03, IC 95%: 0.80 a 1.32) y la cantidad de pérdida de sangre (diferencia de medias ponderadas, 7.56mL; IC 95%: 18.75 a 33.87) no fueron significativamente diferentes entre los pacientes quienes fueron tratados con soluciones de gelatina u otros tipos de fluidos intravenosos.

En comparación con los almidones, las soluciones de gelatinas se asociaron con un menor riesgo de insuficiencia renal aguda (odds ratio [OR] 0.43; IC 95%: 0,20 a 0,92; p = 0,03). Cuando las soluciones de gelatina fueron comparadas con albúmina isotónica, los pacientes quienes fueron tratados con soluciones de gelatina requirieron una pequeña, pero significativa mayor cantidad de transfusión sanguínea (diferencia de medias ponderadas, 180mL; IC 95%: 8,1 a 353,6; p = 0,04). Estos hallazgos sugieren que el uso de soluciones de gelatina está asociado con un bajo riesgo de falla renal aguda comparado con almidones. El uso de gelatina como un expansor de plasma parece no tener ventajas significativas sobre los cristaloides o la albúmina isotónica sobre la mortalidad y puede tener un riesgo ligeramente mayor de requerir transfusión de sangre alogénica en pacientes perioperatorios y en estado crítico.

BUNN F., (2012)¹⁷ (Cohrane) realizaron un meta-análisis cuyo objetivo fue comparar los efectos de las diferentes soluciones coloides en pacientes que se cree necesitan reemplazo de volumen.

Los criterios de selección incluyeron estudios controlados aleatorizados que compararon soluciones coloides en pacientes críticamente enfermos y pacientes quirúrgicos que se creen que necesitan reemplazo de volumen.

Los resultados buscados fueron muerte, cantidad de sangre completa transfundida, y la incidencia de reacciones adversas. Los resultados principales mostraron lo siguiente:

- 86 estudios con un total de 5484 participantes, cumplieron los criterios de inclusión. La calidad de la ocultación de la asignación se consideró como adecuado en 33 ensayos y pobre o incierto en el resto.

¹⁶ Saw M., Chandler B., Ho K., Benefits and risks of using gelatin solution as a plasma expander for perioperative and critically ill patients: a meta-analysis, *Anaesth Intensive Care* 2012; 40: 17-32.

¹⁷ Bunn F., Trivedi D. Colloid solutions for fluid resuscitation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 7. Art. No.: CD001319. DOI: 10.1002/14651858.CD001319.pub5.

- Las muertes fueron reportadas en 57 estudios:
 - o Para albumina o proteína plasmática fraccionada vs gelatina, nueve estudios (n=824) reportaron mortalidad. El RR fue 0.89 (95% IC 0.65 – 1.21).
 - o Para gelatina vs HES, 22 estudios (n=1612) reportaron mortalidad y el RR fue 1.02 (95% IC 0.84 – 1.26).
 - o El RR no fue estimable en la gelatina vs dextran y HES vs dextran (no reportaron mortalidad).

Comparison 2. Albumin or PPF versus gelatin

Outcome or subgroup title	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
1 Death	9	824	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.89 [0.65, 1.21]
2 Blood/red cells transfused (skewed or inadequate data)			Other data	No numeric data

Comparison 4. Modified gelatin versus HES

Outcome or subgroup title	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
1 Death	22	1612	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1.02 [0.84, 1.26]
2 Blood/red cells transfused (skewed or inadequate data)			Other data	No numeric data

Comparison 5. Modified gelatin versus dextran

Outcome or subgroup title	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
1 Death	3	82	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.0 [0.0, 0.0]
2 Blood/red cells transfused (skewed or inadequate data)			Other data	No numeric data

Los autores concluyeron en que no hay evidencia que una solución coloidal sea más efectiva o segura que cualquier otra, aunque los IC fueron amplios y no excluyen las diferencias clínicamente significativas entre los coloides.

VIII. **RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD**

a. REVISIONES SISTEMATICAS / META-ANALISIS

MOELLER C., (2016)¹⁸ realizaron una revisión sistemática y un meta-análisis de efectos adversos en estudios aleatorizados y no aleatorizados que comparaban la gelatina con cristaloides o albúmina para el tratamiento de la hipovolemia.

Se realizaron búsquedas sistemáticas en múltiples bases de datos sin restricciones de idioma hasta agosto de 2015. Se evaluó el riesgo de sesgo de los estudios individuales y la certeza en la evaluación de la evidencia mediante el enfoque GRADE. Las soluciones de gelatina incluidas fueron gelatina unida a urea (ULG), también llamada poligelina; gelatina modificada o gelatina succinilada y oxipoligelina (OPG).

60 estudios fueron elegibles, incluidos 30 ECAs con 3629 pacientes, 8 estudios no aleatorizados y 22 estudios con animales.

¹⁸ Moeller Claudia, Fleischmann Carolin, Thomas-Rueddel Daniel, Vlasakov Vlasislav, Rochweg Bram, Theurer Philip, Gattinoni Luciano, Reinhart Konrad, Hartog Christiane S., How safe is gelatin? a systematic review and metaanalysis of gelatin-containing plasma expanders versus crystalloids and albumin, Journal of Critical Care (2016), doi: 10.1016/j.jcrc.2016.04.011

Evidencia para ECAs:

30 ECAs con 3629 pacientes y conducidos entre 1976 y 2012 fueron incluidos. Para aquellos que recibieron gelatina:

- El RR de mortalidad fue 1.15 (IC 95% 0.96 a 1.38; 16 ECA, 2525 pacientes).
- El RR para requerir transfusión sanguínea alogénica fue 1.10 (0.86 a 1.41; 8 ECA, 744 pacientes).
- El RR para AKI fue 1.35 (0.58 a 3.14; 3 ECA, 212 pacientes).
- El RR para anafilaxia fue 3.01 (1.27 a 7.14; 3 ECA, 606 pacientes).

Evidencia de estudios no aleatorizados:

Ocho estudios no aleatorizados fueron incluidos. Cinco estudios observacionales (10827 pacientes en sepsis, cirugía cardíaca y pacientes en UCI proporcionaron datos sobre falla renal o mortalidad.

- La mortalidad fue reportada en cuatro estudios (9257 pacientes). Un estudio con 6478 pacientes con cirugía cardíaca identificó un incremento en el riesgo para mortalidad hospitalaria en el período con gelatina (OR 1.72, IC 95% 1.15-2.58, $p=0.008$, bajo riesgo de sesgo). Otro estudio encontró que no había diferencia entre los grupos.
- La falla renal fue reportada en 4 estudios (9403 pacientes, bajo riesgo de sesgo). Todos estos ensayos informaron riesgos significativamente aumentados de insuficiencia renal en el período de gelatina:
 - o En pacientes con sepsis, el OR para AKI fue 3.65 (IC 95% 1.81-7.35; 346 pacientes) y 1.85 (IC 95% 1.31-2.62; 1046 pacientes).
 - o En pacientes críticamente enfermos, el OR para incidencia de lesión y falla en las etapas de RIFLE fue de 0.52 (IC 95%, 0.37-0.75).

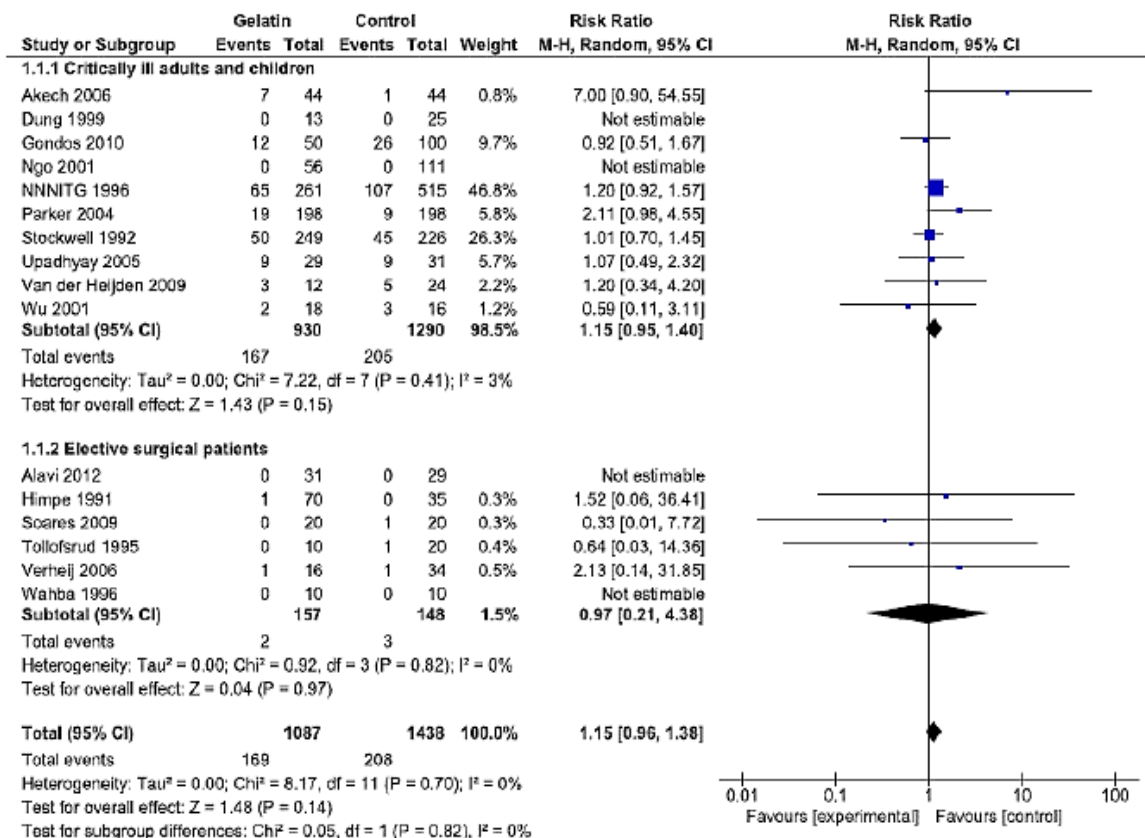
Figure 1 Mortality in patients receiving gelatin fluids versus albumin or crystalloid solutions


Figure 2 Exposure to allogeneic blood transfusion in patients receiving gelatin fluids versus albumin or crystalloid solutions

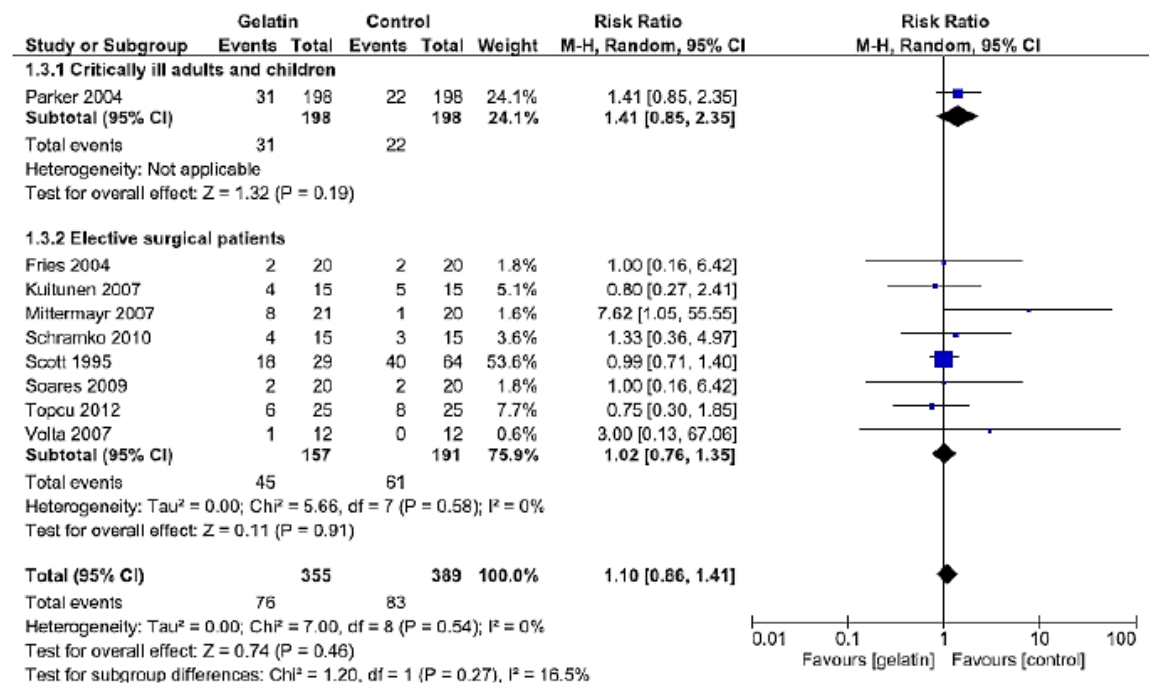


Figure 3 Acute kidney injury in patients receiving gelatin fluids versus albumin or crystalloid solutions

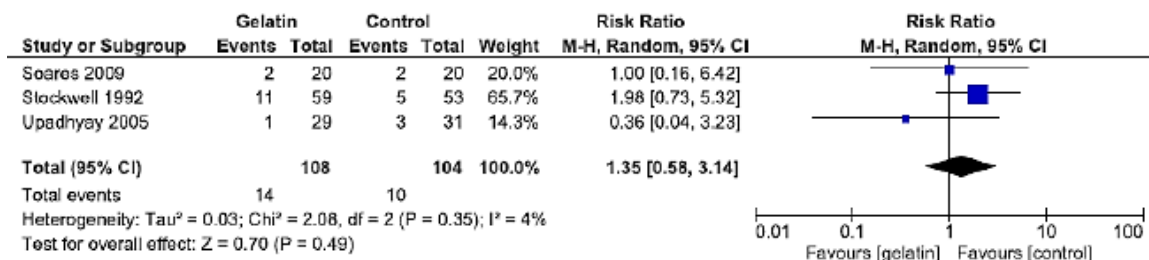
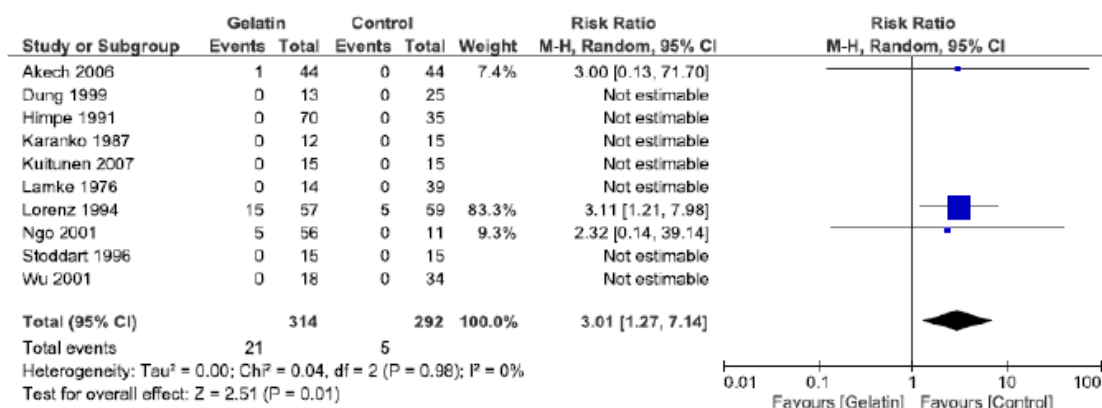


Figure 4 Anaphylaxis in patients receiving gelatin fluids versus albumin or crystalloid solutions



Los autores concluyeron que las soluciones de gelatina aumentan el riesgo de anafilaxis y pueden ser perjudiciales al aumentar la mortalidad, la insuficiencia renal y el sangrado, posiblemente debido a la absorción extravascular y al deterioro de la coagulación. Hasta que los ECAs bien diseñados muestren que la gelatina es segura, advertimos contra el uso de gelatinas, ya que existen alternativas de fluidos más baratas y más seguras.



BARRON M., (2004)¹⁹ realizaron una revisión sistemática para evaluar las diferencias en la seguridad de los coloides, debido a que existen diferencias de seguridad entre los coloides ampliamente utilizados para el manejo de fluidos en pacientes con enfermedades agudas, según se juzga de acuerdo con la incidencia comparativa de eventos adversos.

Realizaron una búsqueda sistemática de todos los estudios de pacientes con enfermedades agudas con datos sobre la seguridad del coloide natural albúmina y los coloides artificiales (HES, dextranso, y gelatina). Estudios aleatorizados controlados, estudios no aleatorizados, estudios cohorte, estudios de farmacovigilancia y meta-análisis fueron elegibles para la inclusión.

Los resultados de los estudios fueron generalmente evaluados cualitativamente; sin embargo, una evaluación cuantitativa fue realizada para dos resultados finales: reacciones anafilactoides y prurito asociado a hidroxietil almidón (HES).

De 189 estudios candidatos inicialmente identificados, 113 estudios publicados desde 1944 hasta 2002 fueron incluidos.

Los resultados fueron los siguientes:

Todos los eventos adversos: en estudios de farmacovigilancia de gran escala, se informó que la incidencia de eventos adversos de cualquier gravedad en los receptores de albúmina era de 6.1 a 6.8 por 10^5 infusiones de albúmina al 5% y 3.1 a 8.6 por 10^5 infusiones de albúmina al 20% al 25%. Para eventos adversos serios una incidencia de 1.29 por 10^6 infusiones fue reportada. Los estudios de farmacovigilancia están basados generalmente en el reporte de eventos adversos espontáneos y son sujetos a un subreporte. Uno de estos estudios de farmacovigilancia también incluyó datos para gelatina, y los reportes de incidencia de eventos adversos fueron similares a los de albúmina. En una cohorte de 379 pacientes, la incidencia de todos los efectos adversos asociados a HES fue de 4.5%.

Mortalidad: un meta-análisis de estudios controlados aleatorizados (ECAs) indicó una peor supervivencia en pacientes críticamente enfermos que recibieron albúmina versus los que recibieron cristaloides o los que no recibieron albúmina. Sin embargo, autores de subsecuentes meta-análisis consideraron evidencia de ECAs aproximadamente 3 veces más extensa que las del primer meta-análisis, y no hubo evidencia de un incremento de mortalidad asociada a albúmina. Los resultados de estudios de alta calidad sugieren un potencial beneficio de sobrevida de albúmina. Por lo tanto, en un análisis multivariado de grandes ECAs cegados, muestra que la mortalidad se redujo significativamente con la albúmina (odds ratio, 0.78; 95% CI, 0.76-0.81). Un estudio de farmacovigilancia a gran escala proporcionó evidencia que las muertes después la administración de albúmina son raras (5.24 por 10^8 infusiones). La hemodilución con HES se investigó en un ECA de pacientes con accidente cerebrovascular isquémico agudo. La prueba se detuvo prematuramente debido a un aumento significativo en la mortalidad relacionada con edema cerebral entre los receptores de HES.

Reacciones anafilactoides: en 9 estudios, se informaron datos sobre reacciones anafilactoides después de 3.63×10^6 infusiones de coloides. La incidencia agrupada de reacciones anafilactoides después de la administración de albúmina fue de 9.44 por 10^5 infusiones (95% IC 5.04-17.7 $\times 10^6$ infusiones). Infusiones de tres coloides artificiales, comparadas con albúmina, fueron asociadas con incremento significativo de reacciones anafilactoides.

¹⁹ Barron M., Wilkes M., Navickis R., A Systematic Review of the Comparative Safety of Colloids, Arch Surg. 2004;139:552-563

**Table 4. Pooled Incidence Rate Ratios
for Anaphylactoid Reactions**

Colloid	Pooled Incidence Rate Ratio*	95% Confidence Interval
Hydroxyethyl starch	4.51	2.06-9.89
Dextran†	2.32	1.21-4.45
Gelatin	12.4	6.40-24.0

*Relative to albumin: 1 study¹² was excluded from pooled incidence rate ratio calculation because reported data were restricted to severe anaphylactoid reactions only.

†Includes data from 2 dextran studies^{57,75} in which some patients received hapten inhibition and others did not; use of hapten inhibition in the remaining 2 dextran studies^{2,26} was unspecified.

Prurito: en un estudio, hubo evidencia de prurito asociado con dextrano en algunos pacientes; sin embargo, los informes de este efecto adverso se limitaron a HES exclusivamente. El prurito asociado con HES se informó en 14 estudios con un total de 2598 pacientes, de los cuales 2173 (83.6%) recibieron HES y 425 (16.4%) no lo hicieron. Las probabilidades de prurito aumentaron significativamente por la exposición al HES. El efecto del HES en la aparición de prurito depende de la dosis. Ni el peso molecular del HES ni la sustitución molar del HES ejercieron un efecto estadísticamente significativo sobre el prurito. En un estudio de pacientes que recibieron cuidados intensivos, el 44% de los pacientes que desarrollaron prurito experimentaron una forma grave, persistente y refractaria de la afección. El prurito asociado con HES generalmente se retrasó en el inicio y se manifestó como crisis pruriginosa, lo que llevó a los pacientes a buscar atención médica y perjudicar seriamente su calidad de vida.

Coagulopatía: Los resultados de numerosos estudios indican que la administración de HES puede reducir los niveles de factor VIII circulante y factor de von Willebrand, deterioro de la función plaquetaria, prolongación del tiempo de tromboplastina parcial y tiempo de tromboplastina parcial activada, y aumento de las complicaciones hemorrágicas.

Falla renal: Los 3 coloides artificiales se han asociado con insuficiencia renal y se ha demostrado que el HES aumenta los marcadores sensibles del daño del túbulo renal en pacientes quirúrgicos. En un ECA de pacientes con sepsis, la exposición a HES mostró ser un factor de riesgo independiente para falla renal aguda. En un estudio de cohortes de pacientes con ACV isquémico agudo, el 4.7% experimentó falla renal aguda asociada con infusión de dextran. La gelatina, comparado con albúmina como bomba principal en cirugía cardíaca, elevó los niveles de creatinina.

Disfunción circulatoria: Se ha investigado la aparición de disfunción circulatoria marcada por el aumento de la actividad de la renina plasmática y la aldosterona en pacientes que tienen ascitis y que están siendo sometidos a paracentesis de gran volumen. La incidencia de disfunción circulatoria fue significativamente más alta después de la infusión de dextrano que de la albúmina en 2 ECAs pero no en un tercero. La disfunción circulatoria también fue más frecuente en los pacientes que recibieron gelatina que en los que recibieron albúmina.

b. ESTUDIOS

LAXENAIRE M., (1994)²⁰ realizaron un estudio multicéntrico, prospectivo, francés, sobre las acciones anafilácticas con sustitutos plasmáticos coloides con el objetivo de evaluar la incidencia y la gravedad de las reacciones según los tipos de sustitutos disponibles en Francia, para buscar posibles factores de riesgo y determinar el mecanismo de las reacciones.

La encuesta fue prospectiva, realizada en 49 hospitales públicos y privados esparcidos por toda Francia, y duró 15 meses (desde junio de 1991 hasta octubre de 1992). Una hoja de recopilación de datos era válida para cualquier paciente que tuviera un sustituto administrado, independientemente de si había o no un incidente. El grupo de estudio incluyó a 19593 pacientes que recibieron gelatina (48.1%), almidones (26.7%), albúmina (15.7%) y dextrans (9.5%).

Hubo 43 reacciones anafilactoides con una incidencia global de reacciones de 0.219%, es decir una (1) reacción para 456 pacientes tratados. La incidencia fue diferente según los sustitutos: gelatina: 0,345%, dextrans: 0,273%, albúmina: 0,099%, almidones: 0,058%. En el 20% de los casos, estas reacciones fueron graves, grado III o IV.

Incidencia de reacciones anafilactoides según el tipo de sustituto del plasma (el tipo de sustituto no se especificó para 324 pacientes que no tuvieron un accidente)

Tableau II. — Incidence des réactions anaphylactoïdes suivant le type de substitut plasmatique (le type de substitut n'était pas spécifié pour 324 patients n'ayant pas fait d'accident).

Substituts plasmatiques	Nombre de patients	Nombre d'accidents	Incidence	
			Par patient	(%)
Total général	19 593	43	456	0,219
<i>Gélatines</i>				
A pont d'urée : Haemaccel®	352	3	1/117	0,852
Fluide modifiée : Plasmagel®	916	2	1/458	0,218
Fluide modifiée : Plasmion®	7 991	27	1/296	0,338
Total	9 259	32	1/289	0,345
<i>Dextrans</i>				
PM 60 000 : Hémodex®	350	1	1/350	0,286
PM 40 000 : Rhéomacrodex®	668	0	0	0
PM 40 000 : Plasmacair®	816	4	1/204	0,490
Total	1 834	5	1/367	0,273
<i>Hydroxyéthylamidon</i>				
HEA 200 10 % : Lomol®	873	1	1/873	0,115
HEA 200 6 % : Elohes®	4 271	2	1/2136	0,047
Total	5 144	3	1/1715	0,058
<i>Albumines</i>				
Albumine 20 %	651	0	0	0
Albumine 4 %	2 381	3	1/777	0,129
Total	3 032	3	1/1 010	0,099

²⁰ Laxenaire M., Charoentier C., Feldman L., Réactions anaphylactoïdes aux substituts colloïdaux du plasma: incidence, facteurs de risque, mécanismes: Enquête prospective multicentrique française, Ann Fr Anesth Reanim, 13:301-310, 1994.

Grados de severidad clínica de las 43 reacciones anafilactoides que ocurren después de la inyección de sustitutos del plasma

	Degrés de sévérité clinique					Total
	Ia	Ib	II	III	IV	
<i>Gélatines</i>						
Plasmion®	7	9	6	5		27
Haemacel®		2		1		3
Plasmagel®			2			2
<i>Dextrans</i>						
Plasmacair®	1	1*	1	1*		4
Hémodex®			1			1
<i>Amidons</i>						
Elohes®	1			1		2
Lomol®			1			1
<i>Albumines</i>						
	1	1			1	3
Total	10	13	11	8	1	43

* Réaction en début d'administration de dextrans malgré l'injection au préalable de Promit®.

Por análisis multivariado, se aislaron 4 factores de riesgo, independientes del otro: la administración de gelatina (Odds Ratio = OR: 4,81), dextranos (OR = 3,83); antecedentes de alergia a medicamentos (OR = 3.16), sexo masculino (OR = 1.98).

La estimación del riesgo relativo de reacción anafilactoide de un sustituto en relación con el otro mostró que con los almidones el riesgo era 6 veces menor que con la gelatina, 4.7 veces mayor que con los dextranos. El riesgo representado por las albúminas era 3.4 veces inferiores que con la gelatina y prácticamente idéntico al de los almidones.

La evaluación inmunoalérgica solo se pudo realizar en 15 pacientes que recibieron gelatina. La evidencia de anafilaxia IgE-dependiente se informó en 7 de ellos.

Los autores concluyeron que se ha encontrado que, para minimizar el riesgo de reacción anafilactoide, se debe evitar el uso de gelatinas y dextranos en caso de alergia al medicamento. Es necesario realizar una evaluación alergológica en caso de accidente porque este puede deberse a la presencia de anticuerpos, lo que estaría contraindicado la administración posterior.

c. AGENCIAS REGULADORAS

Las Fichas Técnicas de la Agencia Italiana del Fármaco²¹ y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Farmacéuticos^{22,23} señalan los siguientes contraindicaciones y reacciones adversas:

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad conocida a la gelatina.
- Hipervolemia.
- Insuficiencia cardíaca severa. Estados de sobrecarga circulatoria.
- Alteraciones severas de la coagulación sanguínea.

²¹ Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Gelofusine, soluzione per infusione [En línea]. [Fecha de consulta: Diciembre 2017]. URL disponible en: <https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/>

²² Agencia Española de Medicamentos y Productos Farmacéuticos (AEMPS), Gelaspan 40mg/mL solución para perfusión [En línea]. [Fecha de consulta: Diciembre 2017]. URL disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima/inicial.do>

²³ Agencia Española de Medicamentos y Productos Farmacéuticos (AEMPS), Gelafundina [En línea]. [Fecha de consulta: Diciembre 2017]. URL disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima/inicial.do>



- Hipercalcemias.
- Pacientes digitalizados.

Reacciones adversas:

Se ha descrito la aparición de posibles reacciones de tipo alérgico, con manifestaciones de tipo cutáneo (rash) y más raramente síntomas cardiovasculares (caída de presión sanguínea, shock, paro cardíaco), broncoespasmo y paro respiratorio.

Si se produjera una reacción anafiláctica, la infusión deberá detenerse inmediatamente.

	Poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)	Raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$)	Muy raras ($< 1/10000$)
Trastornos del sistema Inmunológico		Reacciones anafilactoides, todos los grados *	Reacciones anafilactoides graves *
Trastornos cardíacos			Taquicardia
Trastornos vasculares			Hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Dificultades respiratorias
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Reacciones alérgicas de la piel *	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Leve aumento transitorio de la temperatura corporal		Fiebre, escalofríos

Reacciones anafilactoides leves incluyen: Edema generalizado, urticaria, edema periorbital o angioedema.

Reacciones anafilactoides moderadas incluyen: Disnea, estridor, sibilancias, urticaria, náuseas, vómitos, mareos (presíncope), sudoración, opresión en el pecho o garganta o dolor abdominal.

Reacciones anafilactoides graves incluyen: Cianosis o $SaO_2 \leq 92\%$ en cualquier momento, hipotensión (presión arterial sistólica < 90 mm Hg en adultos), confusión, colapso, pérdida del conocimiento o incontinencia.

d. VIGIACCES²⁴

Adverse drug reactions (ADRs) GELAFUNDINA	N°
Skin and subcutaneous tissue disorders	9
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	5
Vascular disorders	5
Immune system disorders	4
Eye disorders	3
Gastrointestinal disorders	3
General disorders and administration site conditions	3
Cardiac disorders	2
Nervous system disorders	2
Renal and urinary disorders	2
Hepatobiliary disorders	1
Infections and infestations	1
Investigations	1
Psychiatric disorders	1

Adverse drug reactions (ADRs) POLIGELINA	N°
Skin and subcutaneous tissue disorders	586
Vascular disorders	541
General disorders and administration site conditions	509
Immune system disorders	396
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	253
Cardiac disorders	248
Gastrointestinal disorders	172
Nervous system disorders	102
Investigations	35
Eye disorders	27
Musculoskeletal and connective tissue disorders	27
Blood and lymphatic system disorders	19
Psychiatric disorders	19
Infections and infestations	7
Renal and urinary disorders	7
Ear and labyrinth disorders	6
Metabolism and nutrition disorders	5
Injury, poisoning and procedural complications	4
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	2
Reproductive system and breast disorders	2
Hepatobiliary disorders	1

²⁴ WHO. VigiAccess.UppsalaMonitoring Centre. [Internet]. [Fecha de consulta: Diciembre 2017]. URL disponible en: <http://www.vigiaccess.org/>



ADR REPORTSPER YEAR		GELAFUNDINA	
Year	Count	Percentage	
2017	3	17	
2016	3	17	
2015	1	6	
2014	0	0	
2013	3	17	
2012	1	6	
2011	0	0	
2010	6	33	
2009	0	0	
2008	0	0	
2007	0	0	
2006	0	0	
2005	0	0	
2004	0	0	
2003	1	6	
TOTAL	18		

ADR REPORTSPER YEAR		POLIGELINA	
Year	Count	Percentage	
2017	90	5	
2016	93	6	
2015	102	6	
2014	103	6	
2013	3	0	
2012	6	0	
2011	46	3	
2010	17	1	
2009	22	1	
2008	30	2	
2007	1	0	
2006	1	0	
2005	13	1	
2004	16	1	
2003	18	1	
2002	19	1	
2001	78	5	
2000	43	3	
1999	171	10	
1998	37	2	
1997	23	1	
1996	32	2	
1995	81	5	
1994	194	11	
1993	83	5	
1992	40	2	
1991	32	2	
1990	26	2	
1989	21	1	
1988	23	1	
1987	16	1	
1986	8	0	
1985	12	1	
1984	12	1	
1983	27	2	
1982	24	1	
1981	5	0	
1980	8	0	
1979	12	1	
1978	21	1	
1977	12	1	
1976	21	1	
1975	14	1	
1974	6	0	
1973	15	1	
1972	4	0	
1971	1	0	
1970	2	0	
1969	3	0	
TOTAL	1687		

IX. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN COSTO

a. COSTOS

Medicamento	Precio unitario (S/)
POLIGELINA CON ELECTROLITOS 4g/100mL inyectable x 500mL	12.50 – 41.87
POLIGELINA 3.5g/100mL (3.5%) inyectable x 500mL	12.50 – 79.75
POLIGELINA CON ELECTROLITOS 3.5g/100mL inyectable x 500mL	12.50 – 50.00
GELOFUSINE solución inyectable	37.50 – 268.12

**X. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO****a. AGENCIAS REGULADORAS**

MEDICAMENTO	INDICACIONES APROBADAS	
	AEMPS ²⁵	AIFA ²⁶
Gelatina fluida modificada - succinilgelatina	Sustituto del volumen plasmático coloidal en una solución isotónica electrolítica, completamente equilibrada para: <ul style="list-style-type: none"> - Profilaxis y tratamiento de hipovolemia relativa o absoluta, inminente o manifiesta y shock. 	Sustituto coloidal del volumen del plasma <ul style="list-style-type: none"> - Profilaxis y tratamiento de shock e hipovolemia inminente o parcialmente manifiesta o absoluta. - Procedimientos que involucran la circulación extracorpórea (maquina corazón – pulmon).

b. LISTA MODELO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD

En la 20° Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS para adultos²⁷, no se encuentra incluido el medicamento Gelatina succinilada 4% (gelatina enlazada a succinil 4%) inyectable.

c. PETITORIO NACIONAL UNICO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES (PNUME)

En el **Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)**²⁸ no se encuentra incluido el medicamento Gelatina succinilada 4% (gelatina enlazada a succinil 4%) inyectable.

XI. CONCLUSION

En base a la revisión y análisis de la evidencia científica respecto al medicamento Gelatina succinilada 4% (gelatina enlazada a succinil) inyectable para la indicación solicitada, el Equipo Técnico acuerda modificar y ampliar en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) la denominación común internacional y la concentración de Poligelina estableciéndose de la siguiente forma: Gelatina 3.5% – 4% inyectable debido a que la Gelatina succinilada es una alternativa adicional a la considerada en el PNUME.

²⁵ Agencia Española de Medicamentos y Productos farmacéuticos (AEMPS), Gelaspan 40 mg/ml solución para perfusión [En línea]. [Fecha de consulta: Diciembre 2017]. URL disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima/inicial.do>

²⁶ Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Gelofusine, soluzione per infusione [En línea]. [Fecha de consulta: Diciembre 2017]. URL disponible en: <https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/>

²⁷ World Health Organization (WHO) WHO model list of essential medicines - 20th edition. March 2017 [Fecha de consulta: Junio 2017]; URL disponible en: http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/20th_EML2017.pdf?ua=1

²⁸ Resolución Ministerial N° 399-2015-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2015. Fecha de acceso: Diciembre 2017