PERÚ | Ministerio de Salud | Viceministerio de Salud Pública | Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

REVISIÓN RÁPIDA N° 004-2022

ALBUMINA 20 -25%

TRATAMIENTO DE SHOCK Y SÍNDROME HEPATORENAL

(Proceso de actualización del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales-PNUME)

Lima, enero de 2022

Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso ***- DFAU***
Equipo de Uso Racional de Medicamentos - ***EURM***

Ministerio de Salud (MINSA). Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas

Carmen Teresa Ponce Fernandez
Directora General de la Direccion General de Medicamentos Insumos y Drogas DIGEMID

Maruja Crisante Núñez
Director Ejecutivo de la Direccion de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - DFAU

Jenner Iván Solis Ricra
Jefe del Equipo de Uso Racional de Medicamentos - EURM

Equipo Técnico Decisor - PNUME: Representantes de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública (DGIESP), el Seguro Integral de Salud (SIS), el Seguro Social de Salud (ESSALUD), de la Superintendencia Nacional de Salud (SUSALUD), del Ministerio de Defensa (MINDEF), del Ministerio del Interior (MININTER) y la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID).

Equipo Técnico Facilitador: Equipo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Uso Racional de Medicamentos.

Fuente de financiación:

Direccion General de Medicamentos Insumos y Drogas-MINSA, en el marco del Plan Operativo Institucional del Pliego 011-Ministerio de Salud.

Conflicto de intereses:

Los participantes en la elaboración de este documento declaran, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que afecte el desarrollo de la evaluación de la tecnología.

Citación:

Este documento deberá citarse de la siguiente manera:

DIGEMID-MINSA. Albumina al 20 -25% inyectable, para el tratamiento de shock y síndrome hepatorenal. Evaluación de Tecnología Sanitaria. Revisión Rápida N° 004-2022. Lima, Perú. Enero 2022.

Correspondencia:

Para enviar sus comentarios sobre esta evaluación, escriba a: eurm.digemid@minsa.gob.pe

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas – DIGEMID
Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso-DFAU
Av. Parque de las Leyendas N°240
Torre B Of. 803 - Urbanización Pando
San Miguel. Lima 32, Perú
https://www.digemid.minsa.gob.pe/

TABLA DE CONTENIDO

I. ANTECEDENTES 3

II. DATOS DEL MEDICAMENTO 3

III. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN 3

a. PREGUNTA CLÍNICA 3

b. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN 3

IV. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA 4

a. Epidemiología 4

b. Características generales 4

V. DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO A EVALUAR 6

VI. TRATAMIENTO 7

a. SUMARIOS 7

b. GUÍAS DE PRACTICA CLÍNICA O PROTOCOLOS (INTERNACIONALES) 11

c. Evaluaciones de Tecnología Sanitaria 15

VII. EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFECTIVIDAD 15

VIII. EVIDENCIA EN SEGURIDAD 20

IX. RESUMEN DE LA EVIDENCIA DE CONSUMO 21

X. RESUMEN DE LA EVIDENCIA DE COSTO 21

XI. ESTATUS REGULATORIO 21

XII. RESUMEN DE LOS ASPECTOS MAS SIGNIFICATIVOS 22

XIII. CONCLUSIONES 23

La presente Evaluación de Tecnología Sanitaria - Revisión Rápida fue elaborada por el área de Selección y Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ASETS)-EURM-DIGEMID-MINSA, a solicitud del Equipo Técnico del Proceso de Revisión y actualización del PNUME.

I. ANTECEDENTES

El Seguro Social de Salud- EsSalud solicita la inclusión del medicamento Albumina al 20 - 25% inyectable, para el tratamiento de shock y síndrome hepatorenal.

II. DATOS DEL MEDICAMENTO

Denominación Común Internacional:	Albumina 20% -25%
Formulación propuesta para revisión	Albumina humana 20 -25% frasco ampolla (uso endovenoso)
Verificación de Registro Sanitario (RS)[1]:	5 registro sanitario
Alternativas de PNUME[2]	Solución salina

III. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

a. PREGUNTA CLÍNICA

En pacientes adultos que presentan shock, el uso inicial de albúmina es más efectivo y seguro comparado con solución salina?

P	Pacientes con shock en UCI
I	Albumina 20% IV
C	Solución salina poligelina
O	Reposición del shock Evento adverso Morbilidad (complicaciones de shock) Mortalidad

En pacientes adultos que presentan sindome hepatorenal , el uso inicial de albúmina es más efectivo y seguro comparado con solución salina?

P	Pacientes con síndrome hepatorenal
I	Albumina 20- 25% IV
C	Poligelina Otros expansores
O	Resolución del síndrome hepatorrenal (definido como una caída en la creatinina sérica por debajo de 1.5mg/dL [133 micromol/L]) Evento adverso Morbilidad

b. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

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 Haynes[3] y se consideró los siguientes estudios:

[1] SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso marzo 2021
[2] Resolución Ministerial N° 1361-2018-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2018. Fecha de acceso marzo 2021.
[3]Alper BS, Haynes RB. EBHC pyramid 5.0 for accessing preappraised evidence and guidance. Evid Based Med. 2016;21(4):123-5.

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

Fecha de búsqueda: la búsqueda sistemática se limitó a estudios publicados hasta enero 2022.

IV. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA

a. Epidemiología

El shock séptico es la forma más común de shock en los pacientes de la unidad de cuidados intensivos. La incidencia anual de shock séptico en adultos se estima en 0,3 a 0,7 por 1000. El shock también complica el infarto de miocardio en 7% a 9% de los pacientes (shock cardiogénico)[4].

El shock hipovolémico es la forma más común de shock en los niños de todo el mundo, debido a la tasa de enfermedades diarreicas en el mundo en desarrollo, especialmente entre los lactantes. El trauma, una causa común de shock hipovolémico en todo el mundo, es la principal causa de muerte en personas de 1 a 44 años en los EE. UU.

En cuanto a la epidemiología del síndrome hepatorrenal (SHR) notificaron[5]:

- En aproximadamente el 4% de los pacientes con cirrosis descompensada
  - 18% de probabilidad acumulada de desarrollar SHR a 1 año.
  - 39% de probabilidad acumulada de desarrollar SHR a los 5 años.
- Aproximadamente el 30% de los pacientes con cirrosis y peritonitis bacteriana espontánea.

El 45.8% de los pacientes con cirrosis e insuficiencia renal pueden tener síndrome hepatorrenal.

b. Características generales

El shock[6] es un estado de hipoxia de las células y tejido debido a un aporte reducido de oxigeno y/o incremento de consumo de oxigeno o utilización inadecuada de oxígeno. Esto

[4] BestPractice [base de datos en Internet]. British Medical Journal. Schock. [actualizada el 08/06/2021; consultado el 10/01/22]. Disponible en: http://bestpractice.bmj.

[5] Hepatorenal syndrome. DynaMed powered by EBSCOhost® [En línea]. [Updated May 2018]. [Fecha de consulta: enero 2022]. URL disponible en: http://dynamed.ebscohost.com

ocurre más comúnmente cuando hay una falla circulatoria manifestada como hipotensión (es decir reducción de la perfusión tisular). El shock es inicialmente reversible, pero debe ser reconocido y tratado inmediatamente para prevenir la progresión de daño funcional irreversible. Se reconocen cuatro tipos de shock: Distributivo, cardiogénico, hipovolémico y obstructivo. Uno o más de estos tipos de shock pueden coexistir en muchos pacientes con falla circulatoria. El shock séptico definido como respuesta del huésped desproporcional a la infección resultando una disfunción orgánica amenazante para la vida, siendo la causa más común de shock distributivo.

Las directrices internacionales actuales sobre sepsis recomiendan los cristaloides para la reanimación inicial y el reemplazo de volumen posterior con albúmina cuando los pacientes requieren cantidades sustanciales de cristaloides debido a la insuficiencia, es decir, la imposibilidad de alcanzar los criterios de valoración hemodinámicos predefinidos, como la presión venosa central (PVC) adecuada. Es importante destacar que existe una variabilidad considerable en los criterios de valoración utilizados para controlar la suficiencia de la reanimación con líquidos . Una encuesta de 2017 realizada por Miller et al. encontró que los tres indicadores preferidos eran la presión arterial, la PVC y la diuresis; sin embargo, las prácticas de reanimación con líquidos variaron según las características de los pacientes y las especialidades clínicas de los médicos tratantes[7].

La albúmina sérica es una proteína plasmática hidrófila e hidrosoluble que constituye la mitad de la masa proteica intravascular. Sin embargo, gran parte del contenido corporal total de albúmina es extravascular, circula normalmente entre ambos espacios según su gradiente de concentración y la permeabilidad capilar, y actúa como reserva limitada ante una caída de la albúmina circulante por pérdidas, stress o depleción crónica[8].

Entre las funciones de la albúmina la más importante es ser la principal responsable de mantener la PCO del plasma, por lo que su deficiencia marcada provoca pérdida de agua hacia el intersticio y edema. También cumple un rol antioxidante y antiinflamatorio, y de transporte para numerosas sustancias endógenas poco hidrosolubles (bilirrubina, colesterol, ácidos grasos, hormonas, vitamina D y minerales como calcio, magnesio y hierro) y diversas drogas (antiepilépticos, anticoagulantes y sedantes), por lo que su deficiencia puede promover el aumento de toxicidad de éstas al aumentar la cantidad de sustancia activa disponible

En el síndrome hepatorrenal (SHR) es el desarrollo de insuficiencia renal en pacientes con hepatopatía grave (aguda o crónica) en ausencia de cualquier otra causa identificable de patología renal.[9]

El SHR se desarrolla de forma espontánea en pacientes con cirrosis que no reúnen los criterios objetivos para un evento desencadenante, salvo insuficiencia hepática progresiva. Si bien el SHR se presenta predominantemente en la cirrosis avanzada, también se puede desarrollar en otras hepatopatías crónicas asociadas con insuficiencia hepática grave e hipertensión portal, como la hepatitis alcohólica o una insuficiencia hepática aguda. La cirrosis es, generalmente, una consecuencia de la hepatitis infecciosa o del alcoholismo crónico.

El síndrome hepatorrenal (SHR) se subdivide en SHR tipo 1 y tipo 2. La clasificación en dos tipos se realiza simplemente para asegurarse que los investigadores puedan distinguir

[6] Definition, classification, etiology, and pathophysiology of shock in adults**.** UpToDate® [Internet]. URL disponible en: http://www.uptodate.com/. Fecha de acceso : enero 2022.
[7] Martin GS, Bassett P. Crystalloids vs. colloids for fluid resuscitation in the Intensive Care Unit: A systematic review and meta-analysis. J Crit Care. 2019 Apr;50:144-154. doi: 10.1016/j.jcrc.2018.11.031. Epub 2018 Nov 30. PMID: 30540968
[8] Demirdjian G..Guías De Atención Pediátrica 2009. Uso De Albumina En Pediatria – Actualización 2016
[9] Best Practice. Hepatorenal Syndrome [En línea]. [Fecha de consulta: enero 2022]. URL disponible en: http://bestpractice.bmj.com

un grupo de otro, dado que existe mucha confusión en la bibliografía, con diversas publicaciones de investigaciones en las que ambos grupos aparecen mezclados, cuando se trata, claramente, de dos formas totalmente distintas de desarrollar insuficiencia renal en la cirrosis.

Tipo 1

- Daño renal agudo que avanza rápidamente al duplicarse la creatinina sérica inicial hasta alcanzar un valor de más de 221 micromol/L (2.5mg/dL) en menos de 2 semanas.
- Puede aparecer de forma espontánea, pero suele desarrollarse tras un evento desencadenante, especialmente luego de una peritonitis bacteriana espontánea (PBE).
- Asociada con alteración de las funciones hepática y cardíaca, así como también con encefalopatías.
- Mal pronóstico.

Tipo 2

- Insuficiencia renal moderada, que no reúne los criterios para el tipo 1 que tiende a fluctuar con el transcurso del tiempo y puede transformarse en SHR tipo 1 si se producen más lesiones, como el desarrollo de PBE.
- Asociada con la ascitis refractaria o ascitis resistente a diuréticos.
- Evolución de progresión lenta o sostenida.

V. DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO A EVALUAR[10]

Las soluciones de albúmina se utilizan en diversas condiciones mórbidas en pacientes hospitalizados con gran variabilidad en las indicaciones, contraindicaciones, dosis, diluciones y formas de administración.[11]

La albúmina humana que es separada del plasma se ofrece en el mercado como soluciones al 20-25% que son marcadamente hiperoncóticas, por lo que suelen administrarse en diluciones al 4-5% para volverlas isooncóticas con el plasma. Como no existen en la literatura ensayos clínicos que comparen ambas soluciones, la elección requiere considerar el poder expansor y la carga de sodio: ambas tienen la misma carga de sodio por mililitro, pero la albúmina al 20% tiene mayor poder expansor que al 5%, por lo que con soluciones más concentradas a igual poder expansor se asocia menor aporte de sodio[12].

FARMACOCINÉTICA:

En condiciones normales, el contenido de albúmina total intercambiable es de 4-5 g/kg de peso corporal del cual el 40-45% está presente intra vascularmente y el 55-60% se encuentra en el espacio extravascular. La permeabilidad capilar aumentada alterará la cinética de la albúmina y puede producir una distribución anormal en casos tales como quemaduras graves o shock séptico.

En condiciones normales, la semi-vida media de la albúmina es alrededor de 19 días. El equilibrio entre la síntesis y el catabolismo se consigue normalmente por retroalimentación. La eliminación es primordialmente intracelular y se debe a las proteasas lisosómicas.

[10] Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. (albumina humana). [Fecha de consulta: enero 2022]. Disponible: http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar
[11] Demirdjian G..Guías De Atención Pediátrica 2009. Uso De Albumina En Pediatria – Actualización 2016
[12] Demirdjian G..Guías De Atención Pediátrica 2009. Uso De Albumina En Pediatria – Actualización 2016

En individuos sanos, menos del 10% de la albúmina perfundida abandona el compartimento intravascular durante las 2 primeras horas tras la perfusión. Existe una variabilidad individual considerable en el efecto sobre el volumen plasmático. En algunos pacientes el volumen plasmático puede permanecer aumentado durante algunas horas. Sin embargo, en enfermos críticos, la albúmina puede abandonar el espacio vascular en cantidades notables a una velocidad impredecible.

FARMACODINAMIA:

Grupo farmacoterapéutico: Sustitutos del plasma y fracciones proteicas plasmáticas.
Código ATC: B05AA01

La albúmina humana es cuantitativamente más de la mitad de la proteína total del plasma y representa cerca del 10% de la actividad de síntesis proteica del hígado.

La solución de albúmina humana al 200-250 g/l tiene el correspondiente efecto hiperoncótico respecto del plasma. Las funciones fisiológicas más importantes de la albúmina resultan de su contribución a la presión oncótica de la sangre y a su función transportadora. La albúmina estabiliza el volumen sanguíneo circulante y es un transportador de hormonas, enzimas, medicamentos y toxinas.

VI. TRATAMIENTO

1. SHOCK

a. SUMARIOS

DYNAMED[13] - Coloides

Las organizaciones profesionales generalmente recomiendan soluciones de cristaloides como terapia de primera línea en pacientes críticamente enfermos y no recomiendan el uso rutinario de coloides (como albúmina al 20% -25%, almidones de hidroxietilo o dextranos) debido al riesgo de lesión renal.

Las soluciones coloides contienen moléculas de gran peso molecular que en gran medida no pueden atravesar las membranas capilares suspendidas en la solución portadora. Además es más caro y menos disponible que los cristaloides los coloides permanecen dentro del espacio intravascular y mantienen la presión oncótica. Teóricamente es más eficaz para expandir el volumen intravascular que los cristaloides, puede ser necesario menos volumen para mantener el volumen intravascular.

Existe evidencia contradictoria sobre el efecto de la albúmina sobre la mortalidad en pacientes críticamente enfermos. Esto puede deberse a las diferentes poblaciones estudiadas con diferente gravedad de la enfermedad. Si bien algunos estudios sugieren que la albúmina puede no ser superior a los cristaloides en pacientes que requieren reanimación de volumen en la unidad de cuidados intensivos en general, otros estudios sugieren que los pacientes con sepsis pueden tener una mortalidad reducida cuando se les administra albúmina para reanimación, y otros estudios sugieren una mayor mortalidad en pacientes con quemaduras resucitados con albúmina.

[13] Fluid selection for IV fluid resuscitation DynaMed Plus powered by EBSCOhost® [En línea]. [Fecha de consulta:enero 2022]. URL disponible en: http://www.dynamed.com/topics/dmp~AN~T906227/Fluid-selection-for-IV-fluid-resuscitation#Overview

UPTODATE - Evaluación de intervención inicial en el paciente adulto con hipotensión indiferenciada y shock[14]

Los fluidos endovenosos son los agentes de primera línea en el tratamiento de pacientes con hipotensión no diferenciada y shock. En Uptodate recomienda administrar fluidos endovenosos con bolos bien definidos (500 a 1000 mL) que pueden ser repetidos hasta que la presión sanguínea y la perfusión tisular sea aceptable, se presente edema pulmonar o hipertensión intraabdominal, o los fluidos fallen en aumentar la perfusión.

La elección del fluido óptimo es desconocido. Sin embargo, se ha extrapolado las recomendaciones de los pacientes con shock séptico, la mayoría de pacientes son tratados con cristaloides (lactato de ringer o solución salina normal) y aquellos con shock hemorrágico deberían ser tratados preferiblemente con productos sanguíneos. En uptodate recomiendan evitar la administración de penta- almidón o hidroxietil- almidón debido a que los ensayos clínicos de los pacientes con shock han identificado daño potencial en su uso.

En pacientes con shock no hemorrágico, los cristaloides isotónicos o casi isotónicos (p. Ej., Soluciones salinas al 0,9% con o sin dextrosa, cristaloides tamponados [p. Ej., Ringer lactato , Plasma-Lyte, solución salina tamponada con bicarbonato al 0,45%]) y coloides (p. ej., solución de albúmina , almidón hiperoncótico, dextrano, gelatina) son útiles para reemplazar eficazmente el déficit de líquido extracelular.

En general, para los pacientes con depleción de volumen grave o shock hipovolémico no debido a hemorragia, los cristaloides suelen preferirse a las soluciones que contienen coloides. Entre los cristaloides, la solución salina normal (0,9% de solución salina) es la solución más utilizada para la repleción inicial, ya que los datos no han demostrado una superioridad constante de los cristaloides tamponados en comparación con la solución salina, especialmente cuando se administran volúmenes ≤ 2 L.

Para la mayoría de los pacientes, la solución salina normal (solución salina al 0,9 por ciento), que contiene 154 mEq / L de cloruro de sodio, es un líquido de reanimación inicial eficaz y económico para el tratamiento de pacientes con hipovolemia y shock hipovolémico no debido a hemorragia. Esta evaluación se basa en varios ensayos y metanálisis que informan sistemáticamente que, aunque los coloides expanden el volumen plasmático de manera más eficaz que los cristaloides isotónicos, los resultados clínicamente significativos son similares. Las complicaciones de la solución salina al 0.9 por ciento incluyen acidosis hiperclorémica y edema periférico.

Algunos médicos abogan por la administración de soluciones coloides, particularmente albúmina, en aquellos con respuesta limitada a las soluciones cristaloides o en aquellos en quienes se cree que la hipoalbuminemia contribuye al shock, aunque los datos que respaldan estas indicaciones son limitados. La razón fundamental para la administración de coloide dan como resultado una expansión del volumen plasmático más rápido que la solución salina , ya que es más probable que la solución coloide permanezca en el espacio vascular (a diferencia de la solución salina, tres cuartas partes de la cual ingresa al intersticio). Aunque se puede lograr una expansión rápida del plasma con soluciones que contienen coloides, los ensayos aleatorizados y los metanálisis no han logrado demostrar de manera convincente un beneficio clínicamente significativo de las soluciones coloides, y consistente derivado de esta ventaja y algunos estudios más antiguos sugieren un posible daño.

[14] Evaluation of and initial approach to the adult patient with undifferentiated hypotension and shock. UpToDate® [Internet]. URL disponible en: http://www.uptodate.com/. Fecha de acceso : enero 2022.

El uso de albúmina hiperoncótica (20 a 25 por ciento) se ha utilizado en personas con depleción del volumen intravascular pero sobrecarga del volumen corporal total, como los pacientes con cirrosis. Sin embargo, existen pocos datos que respalden esta estrategia.

Se encuentran disponibles varias formulaciones de albúmina. La albúmina intravenosa puede expandir el volumen intravascular de manera efectiva, pero es costosa y los datos no han demostrado un beneficio consistente con su uso como líquido de reanimación inicial en comparación con los cristaloides. Aunque originalmente se pensó que la albúmina podría evitar la hipoalbuminemia por dilución que se observa típicamente con cristaloides isotónicos y, por lo tanto, protegería contra el efecto del edema pulmonar, esta ventaja no ha demostrado ser cierta.

BESTPRACTICE[15] - pacientes con sospecha o confirmación de shock cardiogénico, shock hemorrágico y shock obstructivo o distributivo o hipovolémico no hemorrágico

Administre reanimación temprana con líquidos en todos los pacientes, excepto en aquellos con evidencia de edema pulmonar cardiogénico. Esto es crucial para la estabilización de un paciente con shock. Use cristaloides que contengan sodio en el rango de 130-154 mmol/L, como solución salina normal (0.9 %) o solución de Hartmann (también conocida como solución de lactato de Ringer). En un paciente con insuficiencia cardíaca conocida, comience con un bolo de 250 ml administrado en menos de 15 minutos y controle de cerca. No administre líquidos claros a pacientes con shock hipovolémico secundario a una pérdida aguda de sangre, especialmente en traumatismos, a menos que los hemoderivados no estén disponibles de inmediato.

La última revisión Cochrane en 2018 encontró que el uso de coloides (almidones, dextranos, albúmina o FFP) en comparación con los cristaloides para el reemplazo de líquidos hizo poca o ninguna diferencia en cuanto a si las personas gravemente enfermas morían dentro de los 30 o 90 días, o al final del seguimiento del estudio. Tampoco mostró diferencias en la mortalidad entre gelatinas o cristaloides. Encontró evidencia de certeza moderada de que los almidones para el reemplazo de líquidos aumentaron ligeramente la necesidad de terapia de reemplazo renal. El uso de albúmina o FFP en comparación con cristaloides hizo poca o ninguna diferencia en la necesidad de terapia de reemplazo renal. Hubo poca o ninguna diferencia entre los almidones o los cristaloides en las reacciones alérgicas, pero menos participantes que recibieron cristaloides informaron picazón o erupciones cutáneas.

Para pacientes con lesión cerebral traumática, el uso de albúmina se asocia con una mayor mortalidad que los cristaloides. En 2004, un análisis post hoc de 7000 pacientes en un ensayo multicéntrico, aleatorizado y doble ciego comparó albúmina al 4 % con solución salina normal para la reanimación con líquidos intravasculares. A los 24 meses posteriores al estudio, el 33,2 % de los pacientes con albúmina habían muerto en comparación con el 20,4 % de los pacientes con cristaloides. El riesgo relativo fue de 1,88 para pacientes con una escala de coma de Glasgow (GCS) de 3-8 y de 0,74 para pacientes con una GCS de 9-12.

2. SÍNDROME HEPATORENAL (SHR)

DYNAMED[16]

[15] BestPractice [base de datos en Internet]. British Medical Journal. Schock. [actualizada el 08/06/2021; consultado el 10/01/22]. Disponible en: http://bestpractice.bmj.

[16] Fluid selection for IV fluid resuscitation DynaMed Plus powered by EBSCOhost® [En línea]. [Fecha de consulta:enero 2022]. URL disponible en: http://www.dynamed.com/topics/dmp~AN~T906227/Fluid-selection-for-IV-fluid-resuscitation#Overview

En pacientes con cirrosis descompensada y lesión renal aguda (LRA), reduzca o suspenda cualquier medicamento potencialmente nefrotóxico, incluidos los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos , los diuréticos , los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) y los antibióticos.

Las opciones terapéuticas para el manejo del síndrome hepatorrenal (SHR) incluyen:

- vasoconstrictores más albúmina
  - para pacientes con SHR tipo 1 (SHR-AKI)
    - ofrecer una combinación de vasoconstrictores más albúmina a cualquier paciente con SHR-AKI > etapa 1A (creatinina sérica < 1.5 mg/dL) (EASL Grado 1, Nivel III)
    - ofrecer terlipresina más albúmina como terapia de primera línea para pacientes con SHR-AKI (EASL Grado 1, Nivel I) (la terlipresina no está disponible en los Estados Unidos)
    - Considere la norepinefrina (noradrenalina) más albúmina como una alternativa a la terlipresina (EASL Grado 2, Nivel I)
    - Midodrine más octreotida más albúmina es una opción alternativa solo si no se dispone de terlipresina y norepinefrina, ya que la eficacia es menor en comparación con la terlipresina (EASL Grado 1, Nivel I)
- para pacientes con SHR sin LRA, no se recomiendan vasoconstrictores ni albúmina (EASL Grado 1, Nivel I); la combinación de terlipresina más albúmina puede ser eficaz en estos pacientes, pero la recurrencia después de completar el tratamiento es común

UPTODATE - Hepatorenal syndrome (2021)[17]

La terapia ideal para el síndrome hepatorrenal es la mejora de la función hepática por la recuperación de la hepatitis alcohólica, el tratamiento de la hepatitis B descompensada con una terapia antiviral eficaz, la recuperación de la insuficiencia hepática aguda o el trasplante hepático. La capacidad de la función hepática para mejorar con la abstinencia del alcohol y la terapia antiviral eficaz de la hepatitis B es notable.

Sin embargo, cuando la mejora de la función hepática no es posible a corto plazo, recomiendan que se inicie un tratamiento médico para tratar de revertir la lesión renal aguda asociada con el síndrome hepatorrenal. Sus sugerencias con respecto a la elección de la terapia médica dependen de varios factores, entre ellos: si el paciente ingresa en la unidad de cuidados intensivos; la disponibilidad de ciertos medicamentos, para los cuales existe variabilidad nacional y regional; y si el paciente es candidato para trasplante de hígado:

En pacientes con síndrome hepatorrenal que ingresan en la unidad de cuidados intensivos, sugieren un tratamiento inicial con norepinefrina en combinación con albúmina en lugar de otras terapias médicas.

BEST PRACTICE - en el Hepatorenal Syndrome (2021)[18]

La recuperación renal rara vez ocurre en ausencia de recuperación hepática. El objetivo clave es apoyar al paciente y revertir los cambios hemodinámicos hasta que los factores desencadenantes de la insuficiencia renal se corrijan, y la exacerbación hepática (como la

[17] Bruce A Runyon, MD. Hepatorenal syndrome. UpToDate® [Internet]. Actualizado Sep 2018 [Fecha de consulta: enero 2022]. URL disponible en: http://www.uptodate.com/
[18] Best Practice. Hepatorenal Syndrome [En línea]. [Fecha de consulta: enero 2022]. URL disponible en: http:// http://bestpractice.bmj.com

descompensación causada por exceso de alcohol) se supere o hasta que exista disponibilidad para un trasplante de hígado.

El tratamiento inicial, en los paciente con presunto síndrome hepatorrenal (SHR) deben someterse a un bolo de líquidos con hasta 1.5L de solución de albúmina humana o solución salina normal para evaluar la respuesta renal. Si la insuficiencia renal se debe a hipovolemia, mejorará tras el bolo de líquidos. No habrá mejoría en pacientes con SHR. También se administran antibióticos no nefrotóxicos de amplio espectro (como la ceftriaxona) hasta que se conozcan los resultados de los cultivos. Los cultivos negativos y la insuficiencia renal persistente indican SHR.

b. GUÍAS DE PRACTICA CLÍNICA O PROTOCOLOS (INTERNACIONALES)

1. SHOCK

EUROPA (2021)[19] - En la Surviving Sepsis Campaign Directrices internacionales sobre el manejo de la sepsis y el shock séptico

Tabla de recomendaciones actuales y cambios de recomendaciones anteriores de 2016

Recomendaciones 2021	Recomendación Fuerza y calidad de la evidencia	Cambios con respecto a las recomendaciones de 2016
GESTIÓN HEMODINÁMICA		
Para los adultos con sepsis o shock séptico , recomiendan el uso de cristaloides como líquido de primera línea para la reanimación.	**Fuerte** , moderada calidad de la evidencia	
Para adultos con sepsis o shock séptico , sugerimos usar cristaloides balanceados en lugar de solución salina normal para la reanimación	Evidencia **débil** y de baja calidad	CAMBIADO por recomendación débil , evidencia de baja calidad. "Sugerimos usar cristaloides balanceados o solución salina para la reanimación con líquidos de pacientes con sepsis o shock séptico "
Para adultos con sepsis o shock séptico , sugieren usar albúmina en pacientes que recibieron grandes volúmenes de cristaloides.	**Débil** , moderada calidad de la evidencia	
Para los adultos con sepsis y shock séptico , sugerimos no usar gelatina para reanimación	**Débil** , moderada calidad de la evidencia	ACTUALIZADO a partir de una recomendación débil , evidencia de baja calidad "Sugerimos usar cristaloides sobre gelatinas al resucitar a pacientes con sepsis o shock séptico ".

Aunque teóricamente es más probable que la albúmina mantenga la presión oncótica que los cristaloides, es más costosa y no hay un beneficio claro con su uso rutinario. La falta de beneficio comprobado y el mayor costo de la albúmina en comparación con los cristaloides contribuyeron a nuestra fuerte recomendación para el uso de cristaloides como líquido de primera línea para la reanimación en casos de sepsis y shock séptico . La sugerencia de considerar la albúmina en pacientes que recibieron grandes volúmenes de cristaloides se basa en la evidencia que muestra una presión arterial más alta en puntos de tiempo

[19] Evans L et al. Surviving Sepsis Campaign international guideline on management of sepsis and septic shock can be found in Crit Care Med 2021 Nov 1;49(11):e1063

tempranos y posteriores, presiones de llenado estáticas más altas y un balance neto de líquidos más bajo con albúmina.

SUIZA (2018)[20] - Guía Clínica y el Concenso sobre la Fluidoterapia en pacientes de cuidados neurointensivos

Un ECA multicéntrico en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico agudo (AIS) encontró resultados comparables a los 90 días para dosis altas de albúmina al 25% (n = 422) versus solución salina normal (NS) (n = 419). Un estudio observacional en pacientes con AIS (n = 82) encontró que la albúmina en dosis altas se asoció con un mejor resultado [OR 1,81 (IC del 95%: 1,11–2,94)]. GRADE para ambos estudios: evidencia de alta calidad (en contra).

Un análisis de subgrupos del ensayo SAFE encontró una mayor mortalidad (33,2% frente a 20,4%) para la albumina a dosis bajas (4%; osmolalidad 260 mOsm / l) (n = 214) frente a NS (n = 206) después de una lesión cerebral traumática (TBI). El exceso de mortalidad fue mayor en los pacientes con TBI grave [41,8% frente a 22,2%; RR 1,88 (IC del 95%: 1,31-2,70)], sin diferencia significativa en pacientes con TBI moderado. GRADE: evidencia de baja calidad (en contra).

Un estudio multicéntrico (n = 5400) y un estudio retrospectivo de un solo centro (n = 42) en pacientes con Hemorragia subaracnoidea (HSA) encontraron que la albúmina en dosis alta frente a los cristaloides se asoció con un mejor resultado neurológico. GRADE para ambos estudios: evidencia de muy baja calidad (a favor).

Recomendaciones:

1. Recomienda el uso de cristaloides como líquidos de mantenimiento preferidos en pacientes con cuidado neurointensivo (NIC) (recomendación fuerte)
2. No recomienda el uso de coloides, soluciones hipotónicas que contienen glucosa y otras soluciones hipotónicas, o albúmina como líquidos de mantenimiento en pacientes NIC (recomendación fuerte)
3. No recomienda el uso de dosis altas (20-25%) de albúmina en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico agudo (recomendación fuerte)
4. No recomienda el uso de albúmina en dosis bajas (4%) como líquido de reanimación en pacientes NIC con presión arterial baja. (Fuerte recomendación)
5. Sugieren en contra el uso de albúmina en dosis altas (20-25%) como líquido de reanimación en pacientes NIC con presión arterial baja (recomendación débil).
6. Sugieren en contra el uso de soluciones salinas hipertónicas como líquidos de reanimación en pacientes NIC con presión arterial baja (recomendación débil)

NICE 2013 (REVISADO 2017)[21]

La Guía de terapia de fluidos en adultos en pacientes hospitalizado realizado el 2013, con revisión en el 2017 en el que no refieren evidencia nueva que requiera realizar una nueva guía. La guía presenta las siguientes recomendaciones en el rubro de resucitación con fluidos:

- Si el paciente necesita resucitación de fluidos endovenoso, usar cristaloides que contengan sodio en el rango de 130-154 mmol/lt, con un bolo de 500mL en menos de 15 minutos.

[20] Oddo M et al. Fluid therapy in neurointensive care patients: ESICM consensus and clinical practice recommendations. Intensive Care Med. 2018 Apr;44(4):449-463. doi: 10.1007/s00134-018-5086-z. Epub 2018 Mar 2. PMID: 29500701.

[21] Intravenous fluid therapy in adult in hospital. Methods, Evidence and Recommendations. NICE(National Institute of Health and Care Excellence), 2013. Acceso enero 2022. Disponible en URL: https://www.nice.org.uk/guidance/cg174

- No usar tetra almidones para resucitación con fluidos.
- Considerar solución de albumina humana 4-5% para resucitación de fluido solo en pacientes con sepsis severa.

En el comentario de las evidencias clínicas refiere que no hay importante diferencia clínica de los resultados (mortalidad por todas las causas, morbilidad, lesión renal aguda, falla respiratoria, días de estancia en UCI y estancia total hospitalaria) identificado en el estudio de comparación de albumina al 4% vs cloruro de sodio 0.9%. Como se muestra en la tabla 2.

TABLA 2: Muestra el perfil de respuesta clínica: albumina vs cloruro de sodio (Revisión Sistemática Cochrane 2011) [22]

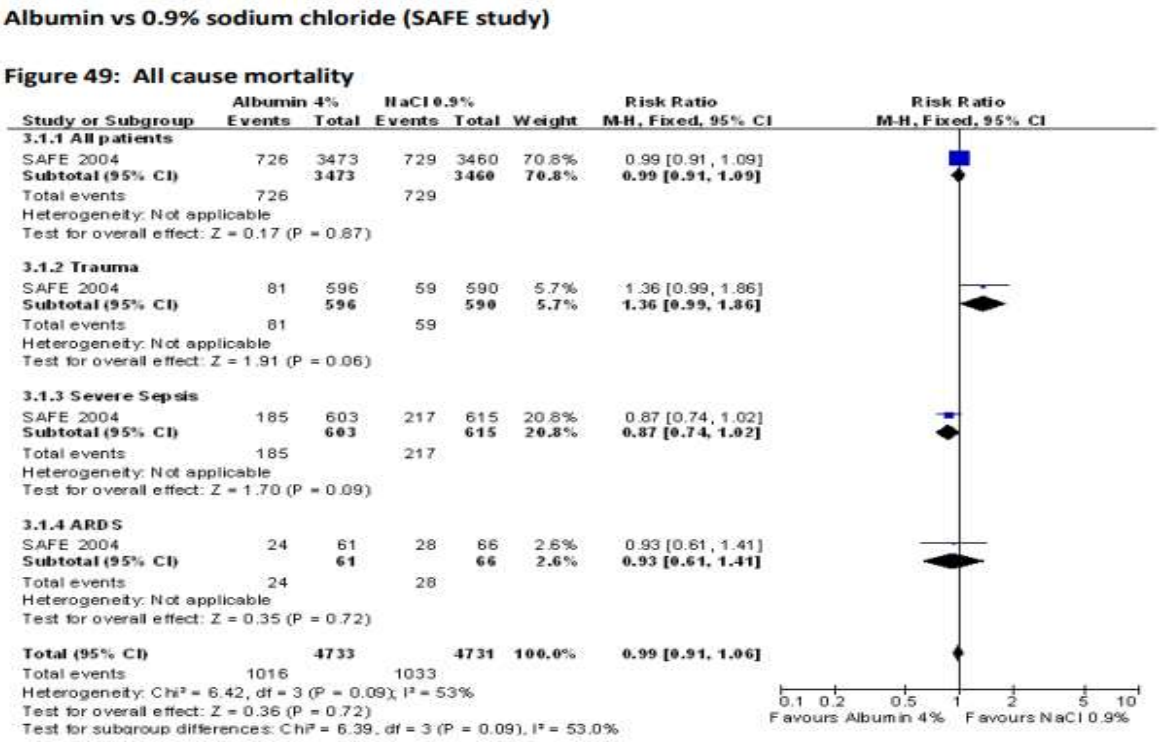
Quality assessment							No of patients		Effect			
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other	Albumin	Sodium chloride 0.9%	Relative (95% CI)	Absolute	Quality	Importance
Mortality – All studies available[1,124]												
2	randomised trials	no serious risk of bias (a)	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	727/3510 (20.7%)	729/3492 (20.9%)	OR 0.99 (0.88 to 1.11)	2 fewer per 1000 (from 20 fewer to 18 more)	HIGH	CRITICAL

(a) There were important differences in baseline risk across studies. Most of the information was from a large RCT in intensive care patients

Cuando analizaron datos de mortalidad del estudio SAFE23 de acuerdo al subgrupo pre especificado, puede haber una reducción clínicamente importante en la mortalidad del subgrupo sepsis en el brazo de tratamiento de albumina comparado con el brazo de tratamiento de cloruro de sodio al 0.9%. En el grupo de trauma puede haber un incremento en la mortalidad en el brazo de tratamiento de albumina comparado con el brazo de tratamiento de cloruro de sodio. Sin embargo, **ninguno de las diferencias en estos grupos alcanzó diferencias estadísticamente significativas aun sin corrección con múltiples pruebas**, ver Fig 1. El análisis en el grupo de trauma mostró que virtualmente el exceso de mortalidad fue en el grupo de pacientes con lesión traumática severa cerebral. La calidad de la evidencia fue alta para todos los resultados excepto para la mortalidad donde la evidencia fue de moderada calidad, ver Tabla 3. Además el Grupo Desarrollador de la Guía (GDG) reconoció que esta recomendación de uso de albúmina seria limitado para el uso en entornos especializados.

[22] Roberts I, Blackhall K, Alderson P, Bunn F, Schierhout G. Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2011; Issue 11:CD001208. DOI:10.1002/14651858.CD001208.pub4. (Guideline Ref ID ROBERTS2011)
[23] Finfer S, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J, Norton R; SAFE Study Investigators. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit.N Engl J Med. 2004 May 27;350(22):2247-56.

Figura 1. [24]**:** Forrest plot del Apéndice de la guía NICE mostrando RR de mortalidad por todas las causas del ensayo clínico SAFE.



2. SÍNDROME HEPATORENAL

EUROPA (2018) - European Association for the Study of the Liver,[25] en la farmacoterapia del síndrome hepatorenal señala:

- Recomiendan vasoconstrictores y albúmina en todos los pacientes que cumplan con la definición actual de AKI-SHR estadio >1A, deben ser tratados de manera expedita con vasoconstrictores y albúmina (III;1)
- La terlipresina más albúmina debe considerarse como la opción terapéutica de primera línea para el tratamiento del síndrome hepatorenal-lesón renal aguda SHR-AKI. (I;1)
- La solución de albúmina (20%) debe usarse a la dosis de 20-40 g/día. Idealmente, además de monitorear de forma rutinaria a los pacientes con SHR-AKI, la medición en serie de la PVC u otras medidas para evaluar el volumen sanguíneo central pueden ayudar a prevenir la sobrecarga circulatoria al optimizar el balance de líquidos y ayudar a titular la dosis de albúmina (II-2; 1) .
- De acuerdo con la nueva definición de SHR-AKI, la respuesta completa al tratamiento debe definirse por una SCr final dentro de 0,3 mg/dl (26,5 µmol/L) desde el valor inicial, mientras que la respuesta parcial debe definirse por la regresión del estadio AKI a una SCr final ≥0,3 mg/dl (26,5 µmol/L) desde el valor inicial (III;1)

[24] Appendice.Intravenous fluid therapy in adult in hospital. NICE(National Institute of Health and Care Excellence), 2013. Actualizado octubre 2016.Acceso enero 2022. Disponible en URL: https://www.nice.org.uk/guidance/cg174

[25] European Association for The Study of the Liver. (2018). EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *Journal of hepatology*, *69*(2), 406-460.

- La terlipresina más albúmina también es eficaz en el tratamiento del SHR fuera de los criterios de AKI (SHR-NAKI), antes conocido como SHR tipo II. Desafortunadamente, la recurrencia después de la suspensión del tratamiento es la norma, y existen datos controvertidos sobre el impacto del tratamiento en el resultado clínico a largo plazo, particularmente desde la perspectiva del transplante del hígado-TH. Por lo tanto, los vasoconstrictores y la albúmina no se recomiendan en este escenario clínico (I;1)
- Se debe administrar albúmina (1,5 g/kg en el momento del diagnóstico y 1 g/kg en el día tres) en pacientes con peritonitis bacteriana espontanea- PBE para prevenir la AKI (I;1) .

USA (2012) - American Association For The Study Of Liver Diseases (2012)[26]
Recomienda para el tratamiento de síndrome hepatorrenal (SHR):

- La infusión de albúmina más la administración de fármacos vasoactivos como octreotida y midodrina se deben considerar en el tratamiento del SHRl tipo 1. (Clase IIa, Nivel B)
- La infusión de albúmina más la administración de norepinefrina también debe considerarse en el tratamiento del SHR tipo 1, cuando el paciente se encuentra en la unidad de cuidados intensivos. (Clase IIa, Nivel A).
- Los pacientes con cirrosis, ascitis y SHR tipo 1 o tipo 2 deben tener una referencia expedita para el trasplante de hígado. (Clase I, Nivel B)

c. Evaluaciones de Tecnología Sanitaria

No se encontraron evaluaciones de tecnología sanitarias de albumina para el tratamiento de Shock y Sindrome hepatorenal.

VII. EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFECTIVIDAD

1. SHOCK

De las 8 revisiones sistemáticas se seleccionaron solo 03, las más actualizadas y respondan a nuestra pregunta clínica.

a. META-ANÁLISIS/REVISIONES SISTEMÁTICAS

Martins GS (2019)[27], realizaron una revisión sistemática de ECAS con el objetivo de evaluar la eficacia de los cristaloides en comparación con los coloides para la reanimación con líquidos en la UCI o en pacientes en estado crítico. Se realizaron búsquedas en PubMed y EMBASE para recuperar artículos publicados desde el inicio hasta el 5 de julio de 2018. Los principales tipos de resultados de interés fueron: eficacia del volumen, resultados centrados en el paciente, p. ej., mortalidad y resultados hemodinámicos/estabilización.El sesgo se evaluó de acuerdo con la herramienta de riesgo de sesgo de la Colaboración Cochrane.

[26] American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). Practice Guideline Management of Adult Patients With Ascites Due to Cirrhosis. Hepatology, Vol. 57, Nº4, April 2013.
[27] Martin GS, Bassett P. Crystalloids vs. colloids for fluid resuscitation in the Intensive Care Unit: A systematic review and meta-analysis. J Crit Care. 2019 Apr;50:144-154. doi: 10.1016/j.jcrc.2018.11.031. Epub 2018 Nov 30. PMID: 30540968

Cincuenta y cinco ECA (N = 27 036 pacientes) fueron elegibles. **La presión venosa central fue significativamente menor con cristaloides que con albúmina**, hidroxietil almidón (HES) o gelatina (todos p < 0.001).

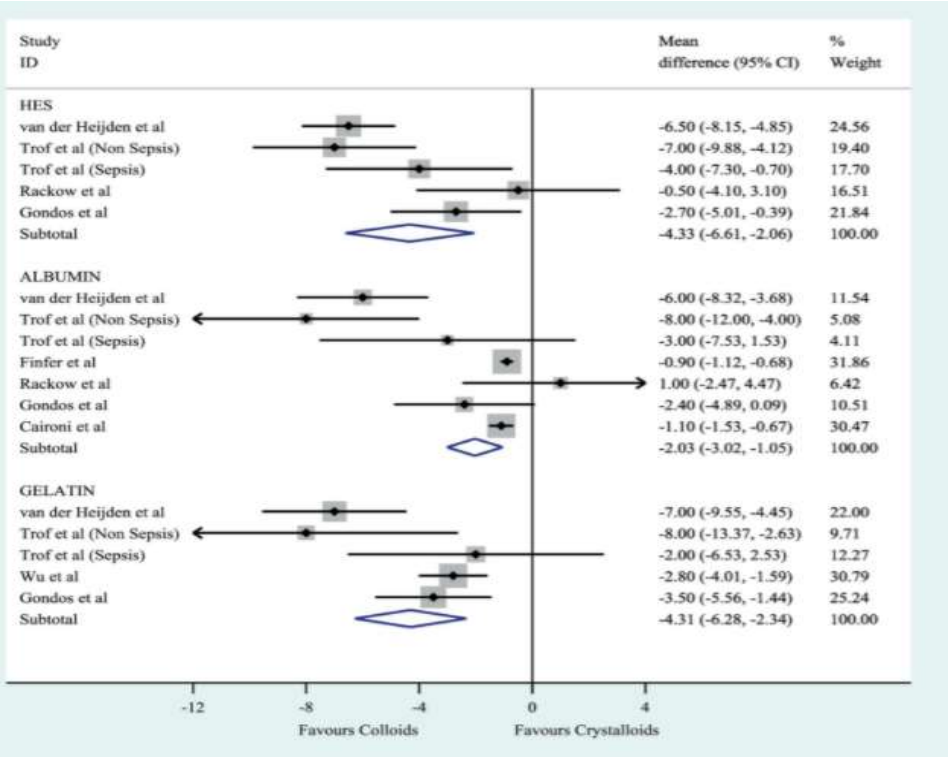


Fig 2 Comparación de los valores máximos de PVC

La presión arterial media fue significativamente menor con cristaloides frente a albúmina (diferencia de medias [DM]: −3,5 mm Hg; *p* = 0,03) o gelatina (DM: −9,2 mm Hg; *p* = 0,02). Fig.3

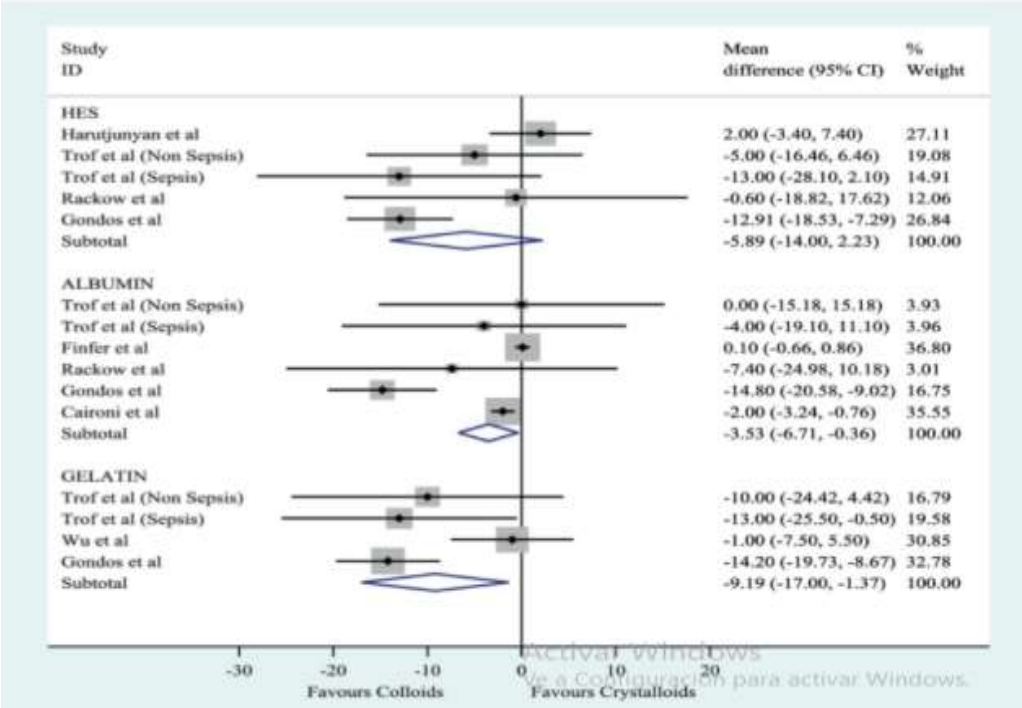


Fig 3. Comparación de los valores máximos de PAM

El volumen administrado fue significativamente mayor con cristaloides que con albúmina (DM: +1985 ml [−401,01, 4371,88]) aunque esta diferencia no alcanzó significación estadística. Ningún estudio elegible informó datos de volumen para la gelatina o el dextrano.

Los datos sobre la mortalidad estaban disponibles para 26 329 pacientes en 46 estudios. No hubo una diferencia significativa en la mortalidad de los pacientes tratados con albúmina, gelatina o dextrano, en comparación con los cristaloides.

Outcome	Colloid	Number studies	Heterogeneity		Treatment effect (crystalloids relative to colloids)	
			P-value	I^2	RR (95% CI) (+)	P-value
Mortality						
All	HES	18	0.82	0%	0.91 (0.84, 0.98)	**0.009**
	Albumin	14	0.60	0%	1.02 (0.96, 1.10)	0.49
	Gelatin	3	0.89	0%	1.19 (0.68, 2.08)	0.55
	Dextran	19	0.56	0%	1.02 (0.95, 1.10)	0.67
28 days	HES	7	0.98	0%	0.93 (0.85, 1.03)	0.15
	Albumin	3	0.51	0%	1.00 (0.93, 1.08)	0.95
	Dextran	3	0.51	0%	0.98 (0.90, 1.07)	0.67
90 days	HES	6	0.84	0%	0.90 (0.83, 0.97)	**0.005**
	Albumin	2	0.45	0%	1.07 (0.95, 1.18)	0.22

Tabla 4 . Resumen de metanálisis de mortalidad para cristaloides frente a coloides.

Lewis SR, et al (2018) [28], Cochrane realizaron una revisión sistemática con el objetivo de evaluar el efecto del uso de coloides versus cristaloides en personas en estado crítico que requieren reemplazo de volumen de líquido en la mortalidad, la necesidad de transfusión de sangre o terapia de reemplazo renal (TRR), y eventos adversos (específicamente: reacciones alérgicas, picazón, erupciones cutáneas).

Se realizaron búsquedas en CENTRAL, MEDLINE, Embase y otras dos bases de datos hasta el 23 de febrero de 2018 y registros de ensayos clínicos. Se incluyeron los ensayos controlados aleatorios (ECA) y los ensayos controlados cuasi aleatorios de personas en estado crítico que requirieron reemplazo de volumen de líquidos en hospital o emergencias fuera del hospital. Compararon un coloide (suspendido en cualquier solución cristaloide) versus un cristaloide (isotónica o hipertónica).Independientemente, dos revisores evaluaron los estudios para su inclusión, extrajeron los datos, evaluaron el riesgo de sesgo y sintetizaron los hallazgos. Se evaluó la certeza de la evidencia con GRADE.

[28] Lewis SR, Pritchard MW, Evans DJW, Butler AR, Alderson P, Smith AF, Roberts I.Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill people.Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 8. Art. No.: CD000567. DOI: 10.1002/14651858.CD000567.pub7.

Encontraron evidencia de certeza moderada de que **probablemente haya poca o ninguna diferencia entre usar albúmina o FFP o usar cristaloides en la mortalidad al final del seguimiento** (RR 0,98; IC del 95%: 0,92 a 1,06; 13,047 participantes; 20 estudios); dentro de 90 días (RR 0,98, IC del 95% 0.92 a 1.04; 12,492 participantes; 10 estudios); o dentro de los 30 días (RR 0,99; IC del 95%: 0,93 a 1,06; 12,506 participantes; 10 estudios). No se sabe si alguno de los dos tipos de líquido reduce la necesidad de transfusión de sangre (RR 1,31; IC del 95%: 0,95 a 1,80; 290 participantes; 3 estudios; evidencia de muy baja certeza). El uso de albúmina o FFP versus cristaloides puede hacer poca o ninguna diferencia a la necesidad de TRR (RR 1.11, IC del 95%: 0,96 a 1,27; 3028 participantes; 2 estudios; evidencia de muy baja certeza) o en reacciones alérgicas (RR 0,75; IC del 95%: 0,17 a 3,33; 2097 participantes, 1 estudio; evidencia de muy baja certeza).

Los autores disminuyeron un nivel por limitaciones del estudio, algunos estudios incluidos tienen sesgo de selección con riesgo no claro, y no a menudo no pudieron evaluar el riesgo del sesgo de reporte selectivo debido a que mucho de los estudios incluidos no tuvieron registros previos de ensayos clínicos.

Zou Y et al, (2018)[29], realizaron un metaanalisis con el objetivo de comparar los efectos sobre la mortalidad de la albúmina y los cristaloides, utilizados para la reanimación con líquidos entre pacientes adultos con shock séptico. Los datos fueron recopilados de varias bases de datos importantes, incluidas MEDLINE, EMBASE, Clinical Trials.gov y el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados hasta febrero de 2017. Los ECA incluidos fueron los estudios de reposición de líquidos comparando albúmina y solución cristaloide en pacientes adultos con shock séptico y estudios en los que se evaluó la tasa de mortalidad entre pacientes con shock séptico. El riesgo general de sesgo de los estudios individuales fueron de riesgo de sesgo incierto y alto riesgo de sesgo. a calidad de la evidencia se evaluó mediante la metodología Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE). Seleccionaron seis estudios representando a 3.088 pacientes con shock séptico se incluyeron en el metanálisis.

Tabla 5. Caracterìstica de los estudios

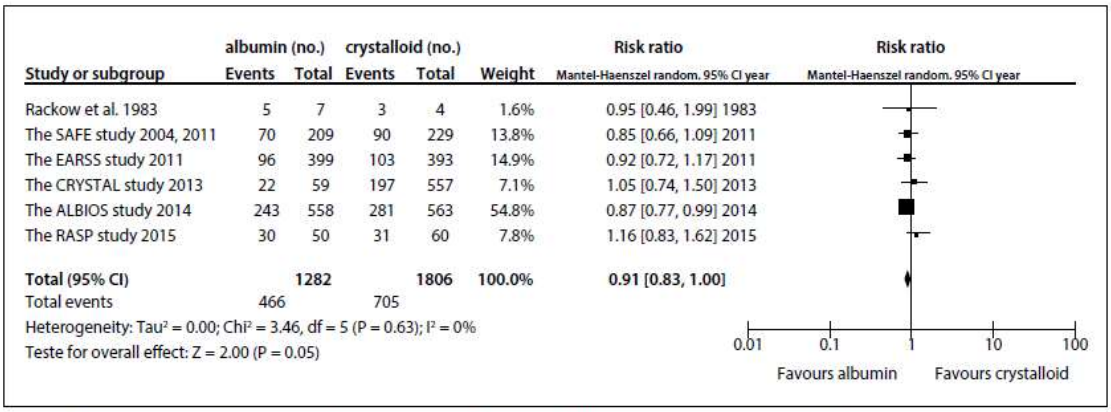
Table 4. Characteristics of studies included

Study name	Year	Country	Centers	Albumin concentration	Type of crystalloid	28-day mortality (albumin group)	28-day mortality (crystalloid group)	90-day mortality (albumin group)	90-day mortality (crystalloid group)	Final follow-up (albumin group)	Final follow-up (crystalloid group)
Rackow et al.[19]	1983	USA	1	5%	Normal saline	N/A*	N/A	N/A	N/A	5/7	3/4
SAFE study[20]	2004, 2011	Australia and New Zealand	16	4%	Normal saline	70/209	90/229	N/A	N/A	70/209	90/229
EARSS study[14]	2011	France	29	20%	Normal saline	96/399	103/393	N/A	N/A	96/399	103/393
CRYSTAL study[21]	2013	France, Belgium, Canada, Algeria and Tunisia	57	5% or 20%	Normal saline	19/59	157/557	22/59	197/557	22/59	197/557
ALBIOS study[15]	2014	Italy	100	20%	Crystalloid	N/A	N/A	243/558	281/563	243/558	281/563
RASP study[18]	2015	Brazil	1	4%	Lactated Ringer	30/50**	31/60**	N/A	N/A	30/50	31/60

*N/A = not applicable; **we assumed that 30 days was roughly equivalent to 28 days in the RASP study.

[29] Zou Y, Ma K, Xiong JB, Xi CH, Deng XJ. Comparison of the effects of albumin and crystalloid on mortality among patients with septic shock: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. Sao Paulo Med J. 2018 Sep-Oct;136(5):421-432. doi: 10.1590/1516-3180.2017.0285281017. PMID: 30570093

En comparación con las soluciones cristaloides, **la albúmina humana no mostró ningún beneficio con respecto a la mortalidad por todas las causas al final del seguimiento** (RR: 0,91; IC 95 %: 0,83-1,00; P = 0,05; I 2 = 0 %;Fig. 5).



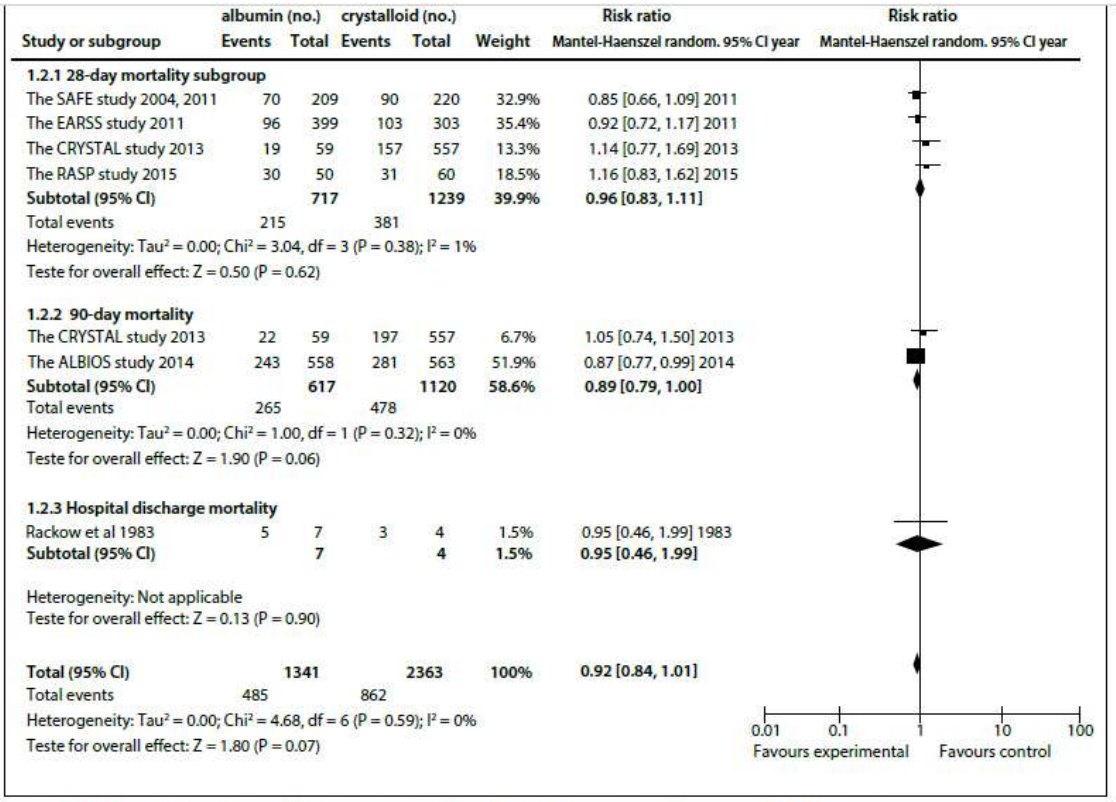
Study or subgroup	albumin (no.) Events	albumin (no.) Total	crystalloid (no.) Events	crystalloid (no.) Total	Weight	Risk ratio Mantel-Haenszel random. 95% CI year
Rackow et al. 1983	5	7	3	4	1.6%	0.95 [0.46, 1.99] 1983
The SAFE study 2004, 2011	70	209	90	229	13.8%	0.85 [0.66, 1.09] 2011
The EARSS study 2011	96	399	103	393	14.9%	0.92 [0.72, 1.17] 2011
The CRYSTAL study 2013	22	59	197	557	7.1%	1.05 [0.74, 1.50] 2013
The ALBIOS study 2014	243	558	281	563	54.8%	0.87 [0.77, 0.99] 2014
The RASP study 2015	30	50	31	60	7.8%	1.16 [0.83, 1.62] 2015
Total (95% CI)		**1282**		**1806**	**100.0%**	**0.91 [0.83, 1.00]**
Total events	466		705			

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 3.46, df = 5 (P = 0.63); I² = 0%
Teste for overall effect: Z = 2.00 (P = 0.05)

Figure 3. All-cause mortality ascertained at final follow-up, after use of albumin, compared with crystalloid.

Fig. 5 Mortalidad por todas lascausas al final del seguimiento despùes del uso de albumina comparado con un cristaloide

De manera similar, **no se encontró que el uso de albúmina haya disminuido la mortalidad a los 28 días** (RR 0,96; IC 95%: 0,83-1,11; I 2 = 1%) o 90 días mortalidad (RR: 0,89; IC 95%: 0,79-1,00; P = 0,06; I 2 = 0%). Fig.6



Study or subgroup	albumin (no.) Events	albumin (no.) Total	crystalloid (no.) Events	crystalloid (no.) Total	Weight	Risk ratio Mantel-Haenszel random. 95% CI year
1.2.1 28-day mortality subgroup						
The SAFE study 2004, 2011	70	209	90	220	32.9%	0.85 [0.66, 1.09] 2011
The EARSS study 2011	96	399	103	303	35.4%	0.92 [0.72, 1.17] 2011
The CRYSTAL study 2013	19	59	157	557	13.3%	1.14 [0.77, 1.69] 2013
The RASP study 2015	30	50	31	60	18.5%	1.16 [0.83, 1.62] 2015
Subtotal (95% CI)		**717**		**1239**	**39.9%**	**0.96 [0.83, 1.11]**
Total events	215		381			
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 3.04, df = 3 (P = 0.38); I² = 1%						
Teste for overall effect: Z = 0.50 (P = 0.62)						
1.2.2 90-day mortality						
The CRYSTAL study 2013	22	59	197	557	6.7%	1.05 [0.74, 1.50] 2013
The ALBIOS study 2014	243	558	281	563	51.9%	0.87 [0.77, 0.99] 2014
Subtotal (95% CI)		**617**		**1120**	**58.6%**	**0.89 [0.79, 1.00]**
Total events	265		478			
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 1.00, df = 1 (P = 0.32); I² = 0%						
Teste for overall effect: Z = 1.90 (P = 0.06)						
1.2.3 Hospital discharge mortality						
Rackow et al 1983	5	7	3	4	1.5%	0.95 [0.46, 1.99] 1983
Subtotal (95% CI)		**7**		**4**	**1.5%**	**0.95 [0.46, 1.99]**
Heterogeneity: Not applicable						
Teste for overall effect: Z = 0.13 (P = 0.90)						
Total (95% CI)		**1341**		**2363**	**100%**	**0.92 [0.84, 1.01]**
Total events	485		862			
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 4.68, df = 6 (P = 0.59); I² = 0%						
Teste for overall effect: Z = 1.80 (P = 0.07)						

Figure 4. All-cause mortality ascertained at different follow-ups, after use of albumin, compared with crystalloid.

Fig. 6 Mortalidad por todas las causas, evaluado en diferentes fechas, después del uso de albumina, comparado con cristaloide.

En comparación con los cristaloides, concentraciones bajas de albúmina (4%-5%) no encontraron que hayan reducido la mortalidad por todas las causas al final del seguimiento (RR: 0,96; IC 95%: 0,78-1,18; p = 0,68; I^2 = 8%). Los subgrupos de albúmina de alta concentración (20%) se encontró que tenían una mortalidad por todas las causas ligeramente reducida (RR: 0,88, IC del 95 %: 0,79-0,99, p = 0,03; I^2 = 0 %) .Fig.7

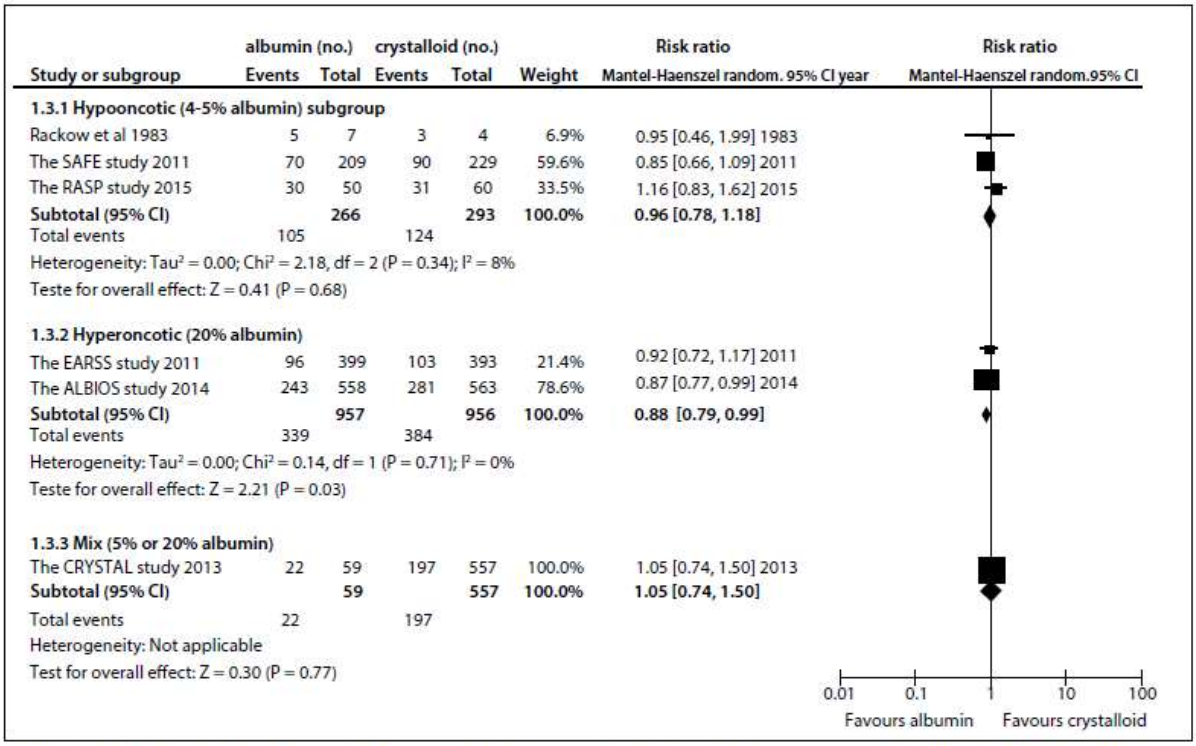


Figure 6. All-cause mortality ascertained at final follow-up, after use of different albumin concentrations, compared with crystalloid.

Fig. 7 Mortalidad por todas las causas, evaluado en diferentes fechas, después del uso de albumina, comparado con cristaloide

2. Síndrome hepatorenal

No se encontró revisiones sistemáticas y ensayos clínicos que compara albumina con otros expansores de volúmenes en pacientes con siíndrome hepatorenal; solo se encontró estudios de terlipresina más albumina vs albumina o terlipresina más albumina versus otros vasoconstrictores más albumina.

VIII. EVIDENCIA EN SEGURIDAD

b. REVISIONES SISTEMÁTICAS

Lewis SR, et al (2018) realizaron una revisión sitematica con el objetivo de comparar los dextranos, gelatinas y albúmina o FFP a cristaloides, encontraron poca o ninguna diferencia en la necesidad de transfusión de hemoderivados pero la certeza de esta evidencia fue muy baja.

Se encontraron evidencia de baja certeza de dos estudios que la albúmina o FFP versus cristaloides puede hacer poca o ninguna diferencia en la necesidad de terapia de reemplazo renal.

La evidencia de eventos adversos (reacciones alérgicas, picazón o erupciones) es de certeza muy baja porque los estudios a menudo no informaron eventos. En reacciones alérgicas en tres estudios, pero encontramos más incidencias de picazón y erupciones en dos estudios. Para dextranos, gelatinas, y para albúmina o FFP, se encontró poca o ninguna diferencia entre los grupos.

c. MICROMEDEX[30]

Evento adverso Serio de la Albúmina
Metabólico endocrino: Hipovolemia
Inmunológico: reacción de hipersensibilidad

d. AEMPS[31]

Raramente se producen reacciones leves como rubor, urticaria, fiebre y nauseas. Normalmente, estas reacciones desaparecen rápidamente cuando disminuye la velocidad de perfusión o al interrumpirla. En muy raras ocasiones, pueden producirse reacciones graves como shock anafiláctico. En estos casos, la perfusión debe detenerse y se debe iniciar un tratamiento adecuado.

IX. RESUMEN DE LA EVIDENCIA DE CONSUMO[32]

Datos de consumo de albumina 20% inyectable desde febrero 2020 a enero del 2021 refiere que se consumió **24544 unidades** de ALBUMINA HUMANA 20 G/100 ML INYECTABLE 50 ML.

X. RESUMEN DE LA EVIDENCIA DE COSTO[33]

Medicamento	Institución	Precio
Albumna humana 20%- frasco	Gobierno Regional De San Martín-Salud Alto Mayo	S/.224
Albumina huma 20% -frasco	Instituto Nacional De Ciencias Neurologicas – INCN	S/.150

EsSalud[34]

Denominación Común Internacional (DCI)	Forma Farmacética	Concentración	Vía de Administra-ción	Dosis Diario	Costo Diario	Duración del tto.	Costo del tto.
Albumina Humana	Frasco	20 a 25%x 50 mL	EV	1 -2 fcos	S/.113.49	1 -7 días	s/ 1,588.9

XI. ESTATUS REGULATORIO

e. AGENCIAS REGULADORAS

[30] Micromedex Drug Summary Information. ALBUMIN. Micromedex® (version 2,0). [Internet]. [Fecha de consulta: Enero 2022]. URL disponible en: http://www.micromedexsolutions.com/
[31] Albúmina Humana (Albiomin 200 g/l solución para perfusión). AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.). Acceso Enero 2022. Disponible en URL https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/79048/FT_79048.html
[32] MINSA/DIGEMID. Reporte de Consumo de los establecimiento de Minsa desde febrero 2020- enero 2021
[33] SEACE. Reporte de otorgamiento de buena PRO. Adquisición de albumina humana para el Gobierno Regional De San Martín-Salud Alto Mayo. Noviembre 2021
[34] Informe Técnico. IETSI-EsSalud. Perú.

AEMPS[35]

- Restablecimiento y mantenimiento del volumen circulatorio sanguíneo cuando se haya demostrado un déficit de volumen y el uso de un coloide se considere apropiado.
- La elección de albúmina en vez de un coloide artificial dependerá de la situación clínica del paciente y estará basada en recomendaciones oficiales.
- La posología en niños y adolescentes (0-18 años) no se prevé que sea distinta a la de los adultos.

Food and Drug Administration (FDA)[36]

- Restablecimiento y mantenimiento del volumen sanguíneo circulatorio cuando se haya demostrado un déficit de volumen y el uso de un coloide se considere apropiado.
- La elección de albúmina en vez de un coloide artificial dependerá de la situación clínica del paciente, y estará basada en recomendaciones oficiales.

Health Canada[37]

- Aprobado 2005, pero no se encuentra disponible su monografía electrónicamente.

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

En la 22° Lista Modelo de Medicamentos Esenciales para adultos[38] , no se encuentra incluido la albumina humana inyectable.

g. PETITORIO NACIONAL UNICO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES

En el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)[39] no se encuentra incluido el medicamento albumina inyectable.

XII. RESUMEN DE LOS ASPECTOS MAS SIGNIFICATIVOS

El Seguro Social de Salud- EsSalud solicita la inclusión del medicamento Albumina al 20 - 25% inyectable, para el tratamiento de shock y síndrome hepatorenal.

. El shock es un estado de hipoxia de las células y tejido debido a un aporte reducido de oxigeno y/o incremento de consumo de oxigeno o utilización inadecuada de oxígeno. En el síndrome hepatorrenal (SHR) es el desarrollo de insuficiencia renal en pacientes con hepatopatía grave (aguda o crónica) en ausencia de cualquier otra causa identificable de patología renal.

Los sumarios y las guía clínicas para el tratamiento de shock en pacientes con depleción de volumen grave o shock hipovolémico no debido a hemorragia, recomiendan a los cristaloides como primera elección en lugar a los coloides (albumina). Respecto a

[35] Albúmina Humana (Albiomin 200 g/l solución para perfusión). AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.). Acceso Enero 2022. Disponible en URL https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/79048/FT_79048.html
[36] Food and Drug Administration (FDA). albumina [En línea]. [Fecha de consulta: enero 2022]. URL disponible en: http://www.accessdata.fda.gov.
[37] Health Canada. HUMAN ALBUMIN GRIFOLS 20% [En línea]. [Fecha de consulta octubre 2022]. URL disponible en: https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/index-eng.jsp
[38] World Health Organization (WHO) WHO model list of essential medicines – 22th edition. 2021; Available: http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/20th_EML2017.pdf?ua=1
[39] Resolución Ministerial N° 1361-2018-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2018. Fecha de acceso: enero 2022

pacientes con síndrome hepatorenal recomiendan vasoconstrictores asociados a la albúmina como tratamiento farmacológico para la reversión de la lesión renal aguda con una supervivencia a corto plazo.

En cuanto a la revisión y análisis de la información sobre la eficacia de los cristaloides en comparación con los coloides para la reanimación con líquidos en la UCI o en pacientes en estado crítico se encontró tres metaanalisis. Una revisión ha presentado la presión venosa central y la presión arterial media fue significativamente menor con cristaloides que con albúmina. En los tres revisiones no encontraron diferencia significativa en la mortalidad de los pacientes cuando compara albúmina con los cristaloides.

Asimismo, cuando se evalua la eficacia en pacientes con síndrome hepatorenal, no se encontraron revisiones sistemáticas, ni ensayos clínicos aleatorizados que evalue la eficacia y seguridad de albúmina comparada con otros expansores de volumen.

En cuanto seguridad se presentaron con poca frecuencia reacciones leves como rubor, urticaria, fiebre y nauseas. En muy raras ocasiones, pueden producirse reacciones graves como shock anafiláctico.

La albumina inyectable no se encuentra incluido en la 22° Lista Modelo de Medicamentos Esenciales para adultos, ni en el PNUME.

XIII. CONCLUSIONES

En base a la revisión y análisis de la evidencia científica respecto al medicamento albumina 20 – 25 % inyectable en pacientes para el tratamiento de shock y síndrome hepatorenal , el Equipo Técnico acuerda **no incluirlo** en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME).

ANEXO 01: 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:

1. Tratamiento de Shock

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado
PubMed	((((colloid*[tiab] OR albumin*[tiab] OR albumen*[tiab] OR "Serum Albumin"[Mesh]) AND (plasma volumen[tiab] OR "fluid therapy"[tiab] OR resuscitation[tiab]))) AND (("Shock"[Mesh]) OR shock[Title/Abstract]) Filters applied: Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Systematic Review, in the last 10 years	De los 40 artículos encontrados con los términos de búsqueda se seleccionaron para el análisis: **Revisiones Sistemáticas: 06** Martins GS, et al (2019) Zou Y et al, (2018) Navickis RJ, et al (2016) Annane D , et al (2013) Xu JY, et al (2014) Patel A, et al (2014)
Cochrane library	'serum albumin or albumin* or albumen* or colloid* or haemaccel* or gelatin* or cristalloid in Title Abstract Keyword AND fluid volume* or resuscita* or therapy in Title Abstract Keyword	De los 71 artículos encontrados con los términos de búsqueda se seleccionaron para el análisis. **Revisiones Sistemáticas: 02** Roberts I, et al (2011) Lewis SR, et al (2018)

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado
PubMed	((("Albumins"[Mesh]) OR ("serum Albumin"[MeSH Terms])) AND ("Polygeline"[Mesh])) OR ((Albumin*) AND (sindrome hepatorrenal)) Filters applied: Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Systematic Review,	De los 15 artículos encontrados con los términos de búsqueda se seleccionaron para el análisis. Estudio observacional =01 Umgelter et al (2008)