

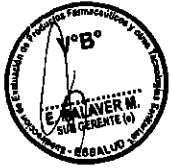


PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN – IETSI**



**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA
SANITARIA N.º 031-DETS-IETSI-2023**

**EFICACIA Y SEGURIDAD DE SOLUCIÓN ISOTÓNICA BALANCEADA
EN PACIENTES ADULTOS CRÍTICOS QUE REQUIERAN
SUSTITUCIÓN DE PÉRDIDA DE FLUIDOS EXTRACELULARES
SOMETIDOS A TRASPLANTE DE ÓRGANOS SÓLIDOS**



Documento elaborado según Resolución de Institución de Evaluación de Tecnologías
en Salud e Investigación N° 97-IETSI-ESSALUD-2022



**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y
OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS - SDEPFyOTS**

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS - DETS

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN - IETSI**

SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD

Junio, 2023



EQUIPO REDACTOR

1. Estela Yajaira Malaver Meza - gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
2. Estela Yajaira Malaver Meza - sub gerente (e), Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
3. Rubén Arturo Aguirre Ipenza - director, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias e Investigación. IETSI - EsSalud.
4. Silvia Bertha Arrieta Mendoza - equipo técnico evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.
5. Paola Andrea Rivera Ramírez - equipo técnico evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.



CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al medicamento evaluado.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

IETSI - EsSalud. Eficacia y seguridad de solución isotónica balanceada en pacientes adultos críticos que requieran sustitución de pérdida de fluidos extracelulares sometidos a trasplante de órganos sólidos. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 031-DETS-IETSI-2023. Lima, Perú. 2023.

RESUMEN

I. ANTECEDENTES

En el marco de la metodología *ad hoc* para evaluar solicitudes de tecnologías sanitarias, aprobada mediante Resolución del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N° 111-IETSI-ESSALUD-2021, y ampliada mediante Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N° 97-IETSI-ESSALUD-2022, se ha elaborado el presente dictamen, el cual expone la evaluación de la eficacia y seguridad de la solución isotónica balanceada en pacientes adultos críticos que requieran sustitución de pérdida de fluidos extracelulares, sometidos a trasplante de órganos sólidos. Así, la Dra. Heidi Grescia Sotomayor Palacios, médica especialista en anestesiología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM), siguiendo la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016, envió al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de autorización de uso del producto farmacéutico solución isotónica balanceada no incluido en el Petitorio Farmacológico del EsSalud.

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO, se llevó a cabo una reunión técnica con la médico especialista en anestesiología, la Dra. Heidi Grescia Sotomayor Palacios y la Dra. Katia del Pilar Diaz Coronado, además de los representantes del equipo técnico del IETSI, estableciéndose como pregunta PICO final, la siguiente:

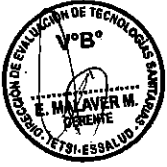
Tabla 1. Pregunta PICO validada con especialista

Población	Pacientes adultos críticos que requieran sustitución de pérdida de fluidos extracelulares, sometidos a trasplante de órganos sólidos
Intervención	Solución Isotónica Balanceada*
Comparador	Solución salina (Cloruro de sodio 0,9%) L-HES (Hidróxietil Almidón 6%)
Desenlace	Mortalidad Sobrevida Global Injuria Renal Aguda Retraso en la función del injerto Calidad de vida Eventos adversos

*Solución para perfusión Intravenosa. Dosis 500 mL – 3 Litros / 24 horas, dosis según indica la ficha técnica aprobada por DIGEMID del producto solución para perfusión, un uso excesivo o una administración demasiado rápida pueden producir una sobrecarga de sodio y agua con riesgo de edema. Cada 1 000 mL de solución contiene: Cloruro sódico 6,80g, Cloruro potásico 0,30g, Cloruro magnésico hexahidratado 0,20g, Cloruro cálcico dihidratado 0,37g, Acetato sódico trihidratado 3,27g y L-Ácido málico 0,67g.

II. ASPECTOS GENERALES

El trasplante de órganos es un procedimiento común en la práctica médica actual y ha contribuido a prolongar la supervivencia y mejorar la calidad de vida de los pacientes. Los órganos sólidos comúnmente trasplantados son el riñón, hígado, corazón, pulmón, páncreas e intestino. Estos trasplantes se realizan con éxito debido al desarrollo tecnológico, el uso de técnicas quirúrgicas avanzadas y la administración de medicamentos inmunosupresores para reducir el rechazo del órgano trasplantado. Durante los trasplantes de órganos sólidos, como el riñón y el hígado, se requiere una cirugía mayor que involucra el uso de líquidos intraoperatorios, como cristaloides, albúmina al 5 % y productos sanguíneos (Daga et al., 2008).



En los Estados Unidos, los trasplantes de órganos sólidos son procedimientos quirúrgicos casi rutinarios en los hospitales. En el año 2012, se realizaron 18,048 trasplantes de riñón en Estados Unidos, y también se llevaron a cabo trasplantes de otros órganos sólidos, como el hígado (6,781), corazón (2,407), pulmón (1,795), páncreas (1,043) e intestino (106) (AJMC, 2015). En el año 2019, se realizaron 23,401 trasplantes de riñón en el país. Se estima que para el año 2030, un millón de personas en los Estados Unidos tendrán enfermedad renal en etapa terminal, lo que destaca la importancia crítica del trasplante renal para mejorar la supervivencia, la calidad de vida y los costos de atención médica en comparación con la diálisis de mantenimiento (Wijeyesundera et al., 2021).




En el Perú, los órganos sólidos que se trasplantan son: riñón, corazón, hígado y pulmón. Entre los años 2010 y 2013, se realizaron un promedio anual de 185 trasplantes de riñón, 28 trasplantes de hígado, 7 trasplantes de corazón y 3 trasplantes de pulmón. Las instituciones encargadas de llevar a cabo los trasplantes de órganos en el Perú son EsSalud, MINSA, el Instituto de Trasplante de Órganos y Tejido de las Fuerzas Armadas (ITOT) y clínicas privadas (DIDP, 2018). Actualmente, en EsSalud se reportan anualmente un total de 59 trasplantes de hígado y 155 trasplantes de riñón.




Durante los trasplantes de órganos sólidos, es necesario mantener un equilibrio hidroelectrolítico adecuado para asegurar la perfusión renal y estabilizar el sistema circulatorio, así como preservar la función de los órganos. Se requiere una evaluación regular del equilibrio hídrico y la monitorización de muestras de plasma y orina en el laboratorio para garantizar el equilibrio electrolítico.


El uso de fluidos es común en pacientes críticos, y existe controversia en relación con los posibles efectos adversos de la acidosis hiperclorémica. Algunos consideran que esta condición es benigna y autolimitada, mientras que otros sostienen que puede deteriorar la perfusión renal y esplácnica e incluso aumentar la mortalidad (Ugalde et al., 2020).



La solución salina (cloruro de sodio 0,9 %) ha sido la solución cristaloides intravenosa administrada con mayor frecuencia. Sin embargo, cada vez más se utilizan soluciones cristaloides balanceadas o equilibradas, como el lactato de Ringer, el Plasma-Lyte y el Isofundin/Sterofundin, como alternativas a la solución salina. Estos cristaloides balanceados tienen un contenido de sodio, potasio y cloruro más similar al líquido extracelular y, cuando se administran por vía intravenosa, pueden tener menos efectos adversos sobre el equilibrio ácido-base, según lo descrito en la literatura (Semler et al., 2019).



La solución salina normal (SSN) es el fluido más utilizado en los trasplantes, pero existen otras alternativas de fluidos, como la solución de hidroxietil almidón al 6 % (L-HES), que es un coloide sintético utilizado como alternativa en casos de hipovolemia causada por hemorragia aguda cuando el tratamiento solo con cristaloides resulta insuficiente, y las soluciones cristaloides balanceadas con potasio. Por tanto, se han realizado estudios comparativos entre la solución salina y los fluidos balanceados para abordar los problemas derivados de la hipercloremia causada por la infusión de SSN. En estos estudios, se ha considerado seguro el uso de las soluciones balanceadas, que contienen potasio en su formulación, en el periodo perioperatorio del trasplante renal. Según lo descrito en la literatura, estas soluciones no provocan una alteración del potasio sérico mayor que la provocada por la SSN y mantienen mejor el equilibrio ácido-base en estos pacientes (Gonzales et al., 2017).



La solución isotónica balanceada es una solución electrolítica isotónica con concentraciones adaptadas a las concentraciones electrolíticas plasmáticas. Se utiliza para corregir las pérdidas proporcionales de agua y electrolitos en el espacio extracelular y restablecer las condiciones osmóticas normales. Esta solución cuenta con un equilibrio aniónico que contrarresta la acidosis metabólica, siendo su administración por vía intravenosa con una biodisponibilidad del 100 %. Está indicada para la sustitución de pérdidas de fluidos extracelulares en casos de deshidratación isotónica, especialmente cuando la acidosis está presente o es inminente (ficha técnica del producto farmacéutico Isofundin solución para perfusión). La solución isotónica balanceada, conocida comercialmente como Isofundin solución para perfusión, tiene registro sanitario otorgado por la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID), este producto no forma parte del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) (MINSa 2018) ni del Petitorio Farmacológico de EsSalud (EsSalud 2022).

Tabla 2. Registro sanitario de soluciones cristaloides y coloides en el Perú

Nombre	Registro sanitario	Titular del registro	Presentación	Costo unitario	Costo por día de tratamiento (**)
ISOFUNDIN	EN-06484 (F.Vcto. 27/11/2023)	BBRAUN MEDICAL PERU S.A.	Frasco x 500 mL	(*) S/ 8.00	S/ 48.00
NACL 0.9%	EN-02537 (F.Vcto. 16/11/2025)	MEDIFARMA S.A.	Frasco x 500 mL	S/ 2.28	S/ 13.68
HES 6%	E22886 (F.Vcto. 27/09/2017)	HANAI S.C.R.L.	Bolsa x 500 mL	S/ 14.36	S/ 86.16

(*) Según Anexo N°1 del expediente 5823-2022.

(**) Considerando un esquema de tratamiento de un día, según lo recomendado en la ficha técnica del producto aprobada por la DIGEMID.

Así, el objetivo del presente dictamen preliminar es evaluar la eficacia y seguridad de la solución isotónica balanceada en pacientes adultos críticos que requieran sustitución de pérdida de fluidos extracelulares, sometidos a trasplante de órganos sólidos.

III. METODOLOGÍA

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica exhaustiva con el objetivo de identificar la mejor evidencia sobre la eficacia y seguridad de la solución isotónica balanceada en pacientes adultos críticos que requieran sustitución de pérdida de fluidos extracelulares sometidos a trasplante de órganos sólidos. La búsqueda bibliográfica se realizó en las bases de datos PubMed, The Cochrane Library, Web of Science y LILACS. Asimismo, se realizó una búsqueda manual dentro de las páginas web pertenecientes a grupos que realizan evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC) incluyendo el National Institute for Health and Care Excellence (NICE), la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), el Scottish Medicines Consortium (SMC), el Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), el Institute for Quality and Efficiency in Healthcare (IQWiG por sus siglas en alemán), la International Database of GRADE Guideline, el Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), la Guidelines International Network (GIN), el National Health and Medical Research Council (NHMRC), el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud de Colombia (IETS), el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS), la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), la Organización Mundial de la Salud, el Ministerio de Salud del Perú (MINSA) y el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI). Además, se revisa la página web de registro de ensayos clínicos (EC) www.clinicaltrials.gov, para identificar EC en curso o que no hayan sido publicados aún.



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 031-DETS-IETSI-2023
EFICACIA Y SEGURIDAD DE SOLUCIÓN ISOTÓNICA BALANCEADA EN PACIENTES ADULTOS CRÍTICOS QUE REQUIERAN
SUSTITUCIÓN DE PÉRDIDA DE FLUIDOS EXTRACELULARES SOMETIDOS A TRASPLANTE DE ÓRGANOS SÓLIDOS



La selección de documentos se realizó en dos fases. En la primera, se realizó la revisión de títulos y resúmenes de las publicaciones, a través del aplicativo web Rayyan (<https://www.rayyan.ai/>), por parte de dos evaluadores independientes. En la segunda, uno de los evaluadores revisó los documentos a texto completo incluidos en la primera fase y realizó la selección final de los estudios.

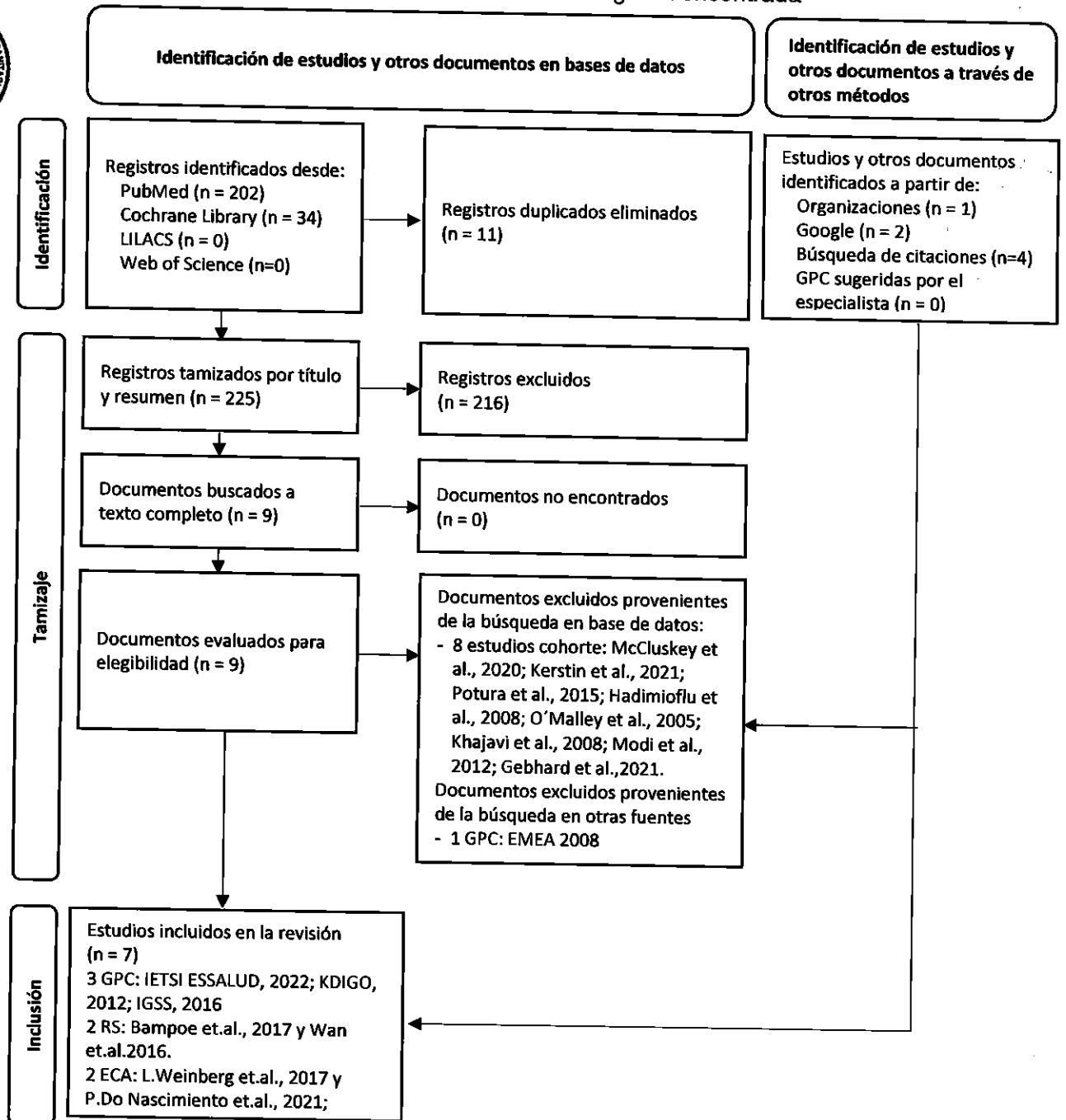


Los términos utilizados en la estrategia de búsqueda en las diferentes bases de datos fueron con relación a la pregunta PICO, empleándose términos MeSH¹ y términos de libre lenguaje, junto a operadores booleanos, y acorde a las bases de datos elegidas. Las estrategias de búsqueda se presentan en las Tablas del Material Suplementario. El proceso de selección de la evidencia incluida en el presente dictamen se muestra en la Figura 1 de la sección de resultados.

¹ Los términos MeSH (Medical Subject Headings, en castellano "encabezados de temas médicos") es un vocabulario controlado de términos de la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos (NLM, por sus siglas en inglés), los cuales permiten indexar artículos según temas de interés. Por lo tanto, suponen una herramienta fundamental para la búsqueda de artículos publicado.

IV. RESULTADOS

Figura 1. Flujograma de selección de bibliografía encontrada



GPC: guía de práctica clínica; ECA: ensayo clínico aleatorizado; LILACS: Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud; EMEA: European Medicines Agency and IGSS Instituto Guatemalteco de Seguridad Social.

V. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA

Se identificaron tres guías prácticas clínicas: de IETSI-ESSALUD 2022, KDIGO 2012 y IGSS 2016, dos revisiones sistemáticas: de Bampoe et al., 2017 y Wan et al., 2016, y dos ensayos clínicos aleatorizados (ECA): de L.Weinberg et al., 2017 y P.Do Nascimento et al., 2021.



EVALUACION N° 01: Trasplante Renal

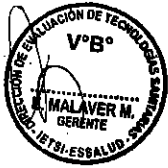
En las GPC encontradas, se evaluaron una de las reacciones adversas del procedimiento de trasplante de riñón que es la Injuria Renal Aguda (siglas en inglés AKI). Así tenemos, la GPC N°:56, 2022 de IETSI ESSALUD, que recomienda administrar cloruro de sodio 0,9 % en lugar de cristaloideos balanceados para prevenir el desarrollo de AKI, sustentando la evidencia con la revisión sistemática de Dong et al., 2022, estudio que comparó los cristaloideos balanceados y la solución salina normal en pacientes UCI, en la cual no hubo diferencia significativa en el desenlace primario de mortalidad; así como, en los desenlaces secundarios de incidencia de lesión renal aguda (AKI) y nueva terapia de reemplazo renal (TRR). Asimismo, la GPC de KDIGO, 2012 recomienda para el tratamiento de AKI el uso de cristaloideos isotónicos en lugar de coloides, basado en el ECA de Finfer et al., 2004, que comparó albúmina con solución salina isotónica en un entorno de cuidados intensivos, que no encontró diferencias en los resultados. Además, KDIGO describe el metaanálisis de Wiedermann et al., 2010 que mostró que ciertas preparaciones de coloides, como el almidón hiperoncótico, estarían asociadas con AKI. Finalmente, la guía GPC-BE N°34, IGSS 2016, para el tratamiento del AKI recomienda la administración de cristaloideos para una optimización hemodinámica con adecuada hidratación y mantenimiento de una presión de perfusión adecuada. Además, se menciona que no existe una solución intravenosa óptima que se pueda utilizar para el soporte hídrico en los pacientes con compromiso hemodinámico (principalmente aquellos que cursan con sepsis), pero se sugiere el uso de soluciones balanceadas como solución Hartmann o lactato Ringer. Esto porque de acuerdo a los autores la utilización de solución salina al 0,9 % se asociaría con hipercloremia, acidosis metabólica y mayor riesgo de AKI (no se cita la evidencia). De manera similar, la guía refiere que el uso de coloides puede favorecer el apareamiento de AKI o empeorarla si el paciente ya se encuentra cursándola; por lo que, no se recomienda su uso. Así, de las dos guías que comparan la solución salina (cristaloide no balanceado) versus cristaloide balanceado, una recomienda el uso de solución salina sobre cristaloideos balanceados y la otra el uso de los cristaloideos balanceados sobre la solución salina. Además, una guía que compara solución salina versus coloides (como albumina, preparaciones de almidón), recomienda el uso de solución salina sobre coloides, mientras que otra guía no recomienda el uso de coloides.




La revisión sistemática de Wan et al., 2016, tuvo como objetivo ver el efecto de las soluciones bajas en cloruro (incluyendo los cristaloideos balanceados) frente a la solución



salina normal sobre la función retrasada del injerto, la hiperpotasemia y el estado ácido-base en los receptores de trasplante renal. En esta revisión se incluyeron seis estudios los cuales corresponden a ensayos controlados aleatorios (477 participantes). Todos los participantes fueron adultos receptores de trasplante de riñón y el 70 % de los participantes se sometieron a un trasplante de riñón de donante vivo. No hubo diferencias en el riesgo relativo (RR) de retraso en la función del injerto (tres estudios, 298 participantes: RR 1,03, IC del 95 %: 0,62 a 1,70) y en la hiperpotasemia (dos estudios, 199 participantes: RR 0,48, IC del 95 %: 0,04 a 6,10) para los participantes que recibieron soluciones electrolíticas equilibradas en comparación con los participantes que recibieron la solución salina normal. No se realizó un metaanálisis de eventos adversos, pero se mencionó que un estudio reportó dos casos de pérdida del injerto en el grupo de solución salina normal (n = 26) y uno en el grupo de solución electrolítica balanceada (n = 25). El estudio determinó que las soluciones electrolíticas balanceadas se asocian con menos acidosis metabólica hiperclorémica en comparación con la solución salina normal; sin embargo, aún no se sabe si las soluciones con menos cloruro conducen a mejores resultados del injerto en comparación con la solución salina normal. La principal limitación de esta revisión es el bajo número de estudios identificados y el tamaño de muestra pequeño resultante y la baja tasa de eventos. No se puede excluir un sesgo de publicación significativo y es difícil de evaluar debido al pequeño número de estudios.

La revisión sistemática de Bampoe et al., 2017 evaluó los efectos de la administración de líquidos intravenosos cristaloides balanceados vs no balanceados sobre los resultados clínicos en adultos sometidos a todo tipo de cirugía. Se incluyeron 19 publicaciones, que informaron los resultados de 18 ECA con un total de 1096 participantes. Cinco estudios incluyeron pacientes con trasplante renal. Los resultados muestran ausencia de diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en la mortalidad (OR 1,85; IC del 95 %: 0,37 a 9,33; 3 ensayos, 276 participantes) y la disfunción orgánica posoperatoria (definida como insuficiencia renal que lleva a la terapia de reemplazo renal) (OR 0,82, IC del 95 %: 0,34 a 1,98; cuatro ensayos, 276 participantes). La revisión concluye que las evidencias actuales son insuficientes para demostrar los efectos de la administración perioperatoria de líquidos cristaloides tamponados frente a los no tamponados sobre la mortalidad y la función de los sistemas orgánicos en pacientes adultos tras una intervención quirúrgica. Además, se describe que los beneficios de los líquidos tamponados fueron medibles en términos bioquímicos, en particular una reducción significativa de la hipercloremia postoperatoria y la acidosis metabólica. Por último, se refiere que se necesitan estudios más amplios para evaluar estos resultados clínicos relevantes. Una de las limitaciones clave de estos estudios, que tiene consecuencias para la generalización de los hallazgos de esta revisión, fue la heterogeneidad de los protocolos para la administración de líquidos, incluida una amplia variación en los volúmenes de líquido administrados entre los estudios y en los objetivos utilizados para impulsar la administración de líquidos.





El ECA doble ciego de Weinberg et.al., 2017 comparó los efectos del tratamiento intraoperatorio y posoperatorio temprano con solución cristalóide balanceada (Plasma-Lyte) vs solución salina en pacientes adultos sometidos a trasplante renal de donante cadáver. Se seleccionaron 24 pacientes con administración de solución balanceada y 25 pacientes con solución salina. Los desenlaces secundarios incluyeron necesidad de diálisis dentro de los 7 días posteriores al trasplante, retraso en la función del injerto (hemodiálisis dentro de los 7 días posteriores al trasplante), y complicaciones posoperatorias. Como resultado no hubo necesidad de diálisis para controlar la hiperpotasemia en ninguno de los grupos (solución salina: 68 % vs solución balanceada: 71 %, $p > 0.99$). No hubo diferencia significativa en la incidencia de retraso en la función del injerto (solución salina: 68 % vs solución balanceada: 71 %, $p = 0.83$). La incidencia de complicaciones fue similar entre los grupos. Dos sujetos de cada grupo fueron ingresados en cuidados intensivos después de la cirugía para monitoreo cardiovascular, optimización del estado de líquidos y terapia vasoactiva. Además, siete sujetos en el grupo de solución salina y nueve sujetos en el grupo de solución balanceada requirieron transfusión de sangre perioperatoria. Las limitaciones del estudio incluyen un poder estadístico inadecuado para comparar los efectos de solución salina y solución balanceada sobre la función del injerto y otras complicaciones posoperatorias; abordar esto requerirá un estudio multicéntrico más grande. Dado el pequeño tamaño de muestra, estos hallazgos deben interpretarse con cautela y pueden reflejar un error de tipo 2.



El ECA simple ciego de Do Nascimento et al., 2021, evaluó los efectos de la solución cristalóide balanceada (Plasma-Lyte) vs la solución salina en la incidencia del retraso en la función del injerto. Se incluyeron 104 pacientes de 18 a 65 años de ambos sexos que se sometieron a un trasplante de riñón de donante fallecido bajo anestesia general. Se consideró dos grupos, se administró solución balanceada a 52 pacientes y solución salina a 52 pacientes. El desenlace primario fue el retraso en la función del injerto, definida como la necesidad de diálisis posoperatoria dentro de los siete días posteriores al trasplante, evaluada de forma dicotómica (es decir, sí/no). Los desenlaces secundarios incluyeron la duración del retraso en la función del injerto del injerto (en días, evaluada como el tiempo transcurrido desde el trasplante hasta la última sesión de diálisis posoperatoria antes del alta hospitalaria) y el número de sesiones de diálisis después del trasplante. Como resultado se tiene que no hubo diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de retraso en la función del injerto entre los dos grupos. La incidencia de retraso en la función del injerto en los grupos de solución balanceada y solución salina fue del 60,0 % (intervalo de confianza del 95 % [IC del 95 %: 46,2-72,4]) y del 74,5 % (IC del 95 %: 61,1-84,4), respectivamente ($p = 0.140$). El número de sesiones de diálisis postoperatorias hasta el alta del paciente no fue diferente entre grupos siendo 3 sesiones para la solución salina y 3 sesiones para la solución balanceada, valor $p = 0.719$, como tampoco lo fue el número de días transcurridos hasta la última sesión de diálisis postoperatoria, antes del alta hospitalaria siendo 7 días para la solución salina y 6 días para la solución balanceada, valor

$p = 0.433$. alguna de las limitaciones del presente estudio fue el reducido tamaño muestral y el hecho de que se haya realizado en un único centro, lo cual permite la generalización de los resultados a la población de pacientes sometidos a trasplante renal. Otra limitación fue la incapacidad de analizar algunas muestras de sangre debido a la coagulación o sangre insuficiente.



ESCENARIO N° 02: Trasplante de hígado, corazón, pulmón, páncreas e intestino

No se encontró evidencia del uso de solución isotónica balanceada en el trasplante de hígado, corazón, pulmón, páncreas e intestino.

En síntesis, con todo lo mencionado previamente, se tomaron en cuenta los siguientes aspectos: 1) No hay consenso entre las recomendaciones de las guías sobre el uso de soluciones balanceadas versus la solución salina en pacientes con riesgo de AKI, como los pacientes sometidos a trasplante. La única guía que evalúa los beneficios en términos de desenlaces clínicos (mortalidad, incidencia de IRA, uso de terapia de reemplazo renal), es la guía del IETSI, la cual concluye que no hay diferencias entre ambos tipos de soluciones, y recomienda el uso de solución salina sobre el uso de soluciones balanceadas. 2) En general, las guías refieren una preferencia de los cristaloides (soluciones balanceadas o solución salina) sobre los coloides (lo que incluye HES, también comparador en esta evaluación) o no recomiendan el uso de coloides. 3) Las RS en pacientes sometidos a trasplante renal o sometidos a cualquier tipo de cirugía (incluyendo pacientes sometidos a trasplante renal) concluyen que no hay diferencias significativas entre las soluciones balanceadas y solución salina en desenlaces clínicos como retraso en la función del injerto, mortalidad, y disfunción orgánica posoperatoria. 4) Los dos ECA identificados evaluaron los efectos de la solución balanceada versus la solución salina en pacientes sometidos a trasplante renal y no encontraron diferencias en el retraso de la función del injerto, diálisis, u otros desenlaces clínicos adversos. 5) En general, las RS y ECA encuentran diferencias en desenlaces bioquímicos que no se traducen en cambios en desenlaces clínicos relevantes para el paciente, como mortalidad, diálisis, o retraso de la función del injerto. Con todo, la evidencia sugiere que ambas soluciones son alternativas con similar eficacia y seguridad en pacientes sometidos a trasplante y requerimiento de reemplazo de líquidos. 6) La evidencia disponible para la población de interés evalúa principalmente las soluciones balanceadas Plasma-Lyte y Lactated Ringer's. No hay evidencia disponible para Isonfundin/Sterofundin ISO, la única opción disponible en la actualidad en el mercado nacional. 7) La población objetivo de evaluación tiene una alternativa de solución cristaloides en EsSalud que es cloruro de sodio 0.9 % y que es fuertemente recomendada en la GPC del IETSI con base en evidencia científica, además de tener amplia experiencia de uso en la institución. 8) El costo de oportunidad que resultaría de aprobar el uso de la solución isotónica balanceada en la institución sería desfavorable e injustificable técnicamente ya que implicaría dejar de financiar otras tecnologías sanitarias con beneficios clínicos demostrados a cambio de financiar una intervención que hasta el momento no ha demostrado ser más eficaz o segura que la solución salina.





VI. CONCLUSIÓN

Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación no aprueba el uso de solución isotónica balanceada para pacientes adultos críticos que requieran sustitución de pérdida de fluidos extracelulares, sometidos a trasplante de órganos sólidos, como producto farmacéutico no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud.



VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Daga Ruiz, D., Fernández Aguirre, C., Segura González, F., & Carballo Ruiz, M. (2008). Indicaciones y resultados a largo plazo de los trasplantes de órganos sólidos: Calidad de vida en pacientes trasplantados. *Medicina Intensiva*, 32(6), 296-303.



Huang CJ, Cheng KW, Chen CL, Wu SC, Shih TH, Yang SC, Juang SE, Lee YE, Huang CE, Jawan B, Wang CH. Clinical Beneficial Effects of Using Crystalloid only in Recipients of Living Donor Liver Transplantation. *Int J Environ Res Public Health*. 2017 Nov 20;14(11):1418. doi: 10.3390/ijerph14111418. PMID: 29156640; PMCID: PMC5708057.

The American Journal of Managed Care (AJMC), Vol.21 No.1, 2015.

Wijeyesundera DN, McCluskey SA. Normal Saline for Kidney Transplantation Surgery: Less Is More. *Anesthesiology*. 2021 Oct 1;135(4):564-567. doi: 10.1097/ALN.0000000000003948. PMID: 34499144

Informe de Investigación, 2018 Donación de Órganos y Tejidos en el Perú del Departamento de Investigación y Documentación Parlamentaria (DIDP).

Ugalde D., Gacitúa I., Romero C., (2023). Soluciones Balanceadas en Pacientes Críticos. *Revista Chilena de Medicina Intensiva*, 0(0). Recuperado de <https://www.medicina-intensiva.cl/revista/articulo.php?id=14>.

Semler MW, Kellum JA. Balanced Crystalloid Solutions. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019 Apr 15;199(8):952-960. doi: 10.1164/rccm.201809-1677CI. PMID: 30407838; PMCID: PMC6467313.

Brown RM, Wang L, Coston TD, Krishnan NI, Casey JD, Wanderer JP, Ehrenfeld JM, Byrne DW, Stollings JL, Siew ED, Bernard GR, Self WH, Rice TW, Semler MW. Balanced Crystalloids versus Saline in Sepsis. A Secondary Analysis of the SMART Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019 Dec 15;200(12):1487-1495. doi: 10.1164/rccm.201903-0557OC. PMID: 31454263; PMCID: PMC6909845.

Voldby AW, Brandstrup B. Fluid therapy in the perioperative setting-a clinical review. *J Intensive Care*. 2016 Apr 16;4:27. doi: 10.1186/s40560-016-0154-3. PMID: 27087980; PMCID: PMC4833950.

Gonzalez-Castro, Alejandro, Ortiz-Lasa, María, Peñasco, Yhivian, González, Camilo, Blanco, Carmen, & Rodriguez-Borregan, Juan Carlos. (2017). Elección de fluidos en el periodo perioperatorio del trasplante renal. *Nefrología (Madrid)*, 37(6), 572-578. <https://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2017.03.022>

GPC N°56, 2022 Guía Práctica Clínica para la Prevención y Manejo de la Injuria Renal Aguda



Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract.* 2012;120(4):c179-84. doi: 10.1159/000339789. Epub 2012 Aug 7. PMID: 22890468.

GUIA PRACTICA CLINICA BASADA EN EVIDENCIA (GPC-BE) N°34 MANEJO DE LA LESION RENAL IGSS-Guatemala 2016



Bampoe S, Odor PM, Dushianthan A, Bennett-Guerrero E, Cro S, Gan TJ, Grocott MP, James MF, Mythen MG, O'Malley CM, Roche AM, Rowan K, Burdett E. Perioperative administration of buffered versus non-buffered crystalloid intravenous fluid to improve outcomes following adult surgical procedures. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Sep 21;9(9):CD004089. doi: 10.1002/14651858.CD004089.pub3. PMID: 28933805; PMCID: PMC6483610.



Wan S, Roberts MA, Mount P. Normal saline versus lower-chloride solutions for kidney transplantation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 8. Art. No.: CD010741. DOI: 10.1002/14651858.CD010741.pub2.

Guía para la Calidad y la Seguridad de Órganos para el trasplante. European Committee (Partial Agreement) on Organ Transplantation (CD-P-TO). EDQM European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare 6ta Edición 2016.

Arslantas R, Dogu Z, Cevik BE. Normal Saline Versus Balanced Crystalloid Solutions for Kidney Transplantation. *Transplant Proc.* 2019 Sep;51(7):2262-2264. doi: 10.1016/j.transproceed.2019.03.050. Epub 2019 Aug 8. PMID: 31400980.

Wijeyesundera DN, McCluskey SA. Normal Saline for Kidney Transplantation Surgery: Less Is More. *Anesthesiology.* 2021 Oct 1;135(4):564-567. doi: 10.1097/ALN.0000000000003948. PMID: 34499144.

do Nascimento Junior P, Dohler LE, Ogawa CMU, de Andrade LÍGM, Braz LG, M Dolo NSP. Effects of Plasma-Lyte.1/2 and 0,9% saline in renal function after deceased-donor kidney transplant: a randomized controlled trial. *Braz J Anesthesiol.* 2022 Nov-Dec;72(6):711-719. doi: 10.1016/j.bjane.2021.08.015. Epub 2021 Sep 23. PMID: 34563559; PMCID: PMC9659989.

Jung S, Kim J, Lee J, Choi SY, Joo HJ, Koo BN. Effects of the Type of Intraoperative Fluid in Living Donor Kidney Transplantation: A Single-Center Retrospective Cohort Study. *Yonsei Med J.* 2022 Apr;63(4):380-388. doi: 10.3349/ymj.2022.63.4.380. PMID: 35352890; PMCID: PMC8965431.



Huang CJ, Cheng KW, Chen CL, Wu SC, Shih TH, Yang SC, Juang SE, Lee YE, Huang CE, Jawan B, Wang CH. Clinical Beneficial Effects of Using Crystalloid only in Recipients of Living Donor Liver Transplantation. *Int J Environ Res Public Health*. 2017 Nov 20;14(11):1418. doi: 10.3390/ijerph14111418. PMID: 29156640; PMCID: PMC5708057.



Weinberg L, Harris L, Bellomo R, Ierino FL, Story D, Eastwood G, Collins M, Churilov L, Mount PF. Effects of intraoperative and early postoperative normal saline or Plasma-Lyte 148® on hyperkalaemia in deceased donor renal transplantation: a double-blind randomized trial. *Br J Anaesth*. 2017 Oct 1;119(4):606-615. doi: 10.1093/bja/aex163. PMID: 29121282.



Pascoe EM, Chadban SJ, Fahim MA, Hawley CM, Johnson DW, Collins MG; BEST-fluids Investigators and the Australasian Kidney Trials Network. Statistical analysis plan for Better Evidence for Selecting Transplant Fluids (BEST-Fluids): a randomised controlled trial of the effect of intravenous fluid therapy with balanced crystalloid versus saline on the incidence of delayed graft function in deceased donor kidney transplantation. *Trials*. 2022 Jan 18;23(1):52. doi: 10.1186/s13063-021-05989-w. Erratum in: *Trials*. 2022 Feb 7;23(1):123. PMID: 35042554; PMCID: PMC8764824.

Dong WH, Yan WQ, Song X, Zhou WQ, Chen Z. Fluid resuscitation with balanced crystalloids versus normal saline in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2022 Apr 18;30(1):28.

VIII. MATERIAL SUPLEMENTARIO:

ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA



Tabla 1. Búsqueda en PubMed

Base de datos	PubMed Fecha de búsqueda: 2 de marzo de 2023	Resultado
Estrategia	#1 ("organ transplantation"[MeSH Terms] OR "organ transplant*"[Title/Abstract] OR "organ grafting*"[Title/Abstract]) AND ("isotonic solutions"[MeSH Terms] OR "isotonic solution*"[Title/Abstract] OR "crystalloid solutions"[MeSH Terms] OR "crystalloid solution*"[Title/Abstract] OR "balanced crystalloid*"[Title/Abstract])	202



Tabla 2. Búsqueda en Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library Fecha de búsqueda: 2 de marzo de 2023	Resultado
Estrategia	#1 MeSH descriptor: [Organ Transplantation] explode all trees	6602
	#2 (organ transplant*):ti,ab,kw	4443
	#3 (organ grafting*):ti,ab,kw	325
	#4 #1 OR #2 OR #3	10392
	#5 MeSH descriptor: [Isotonic Solutions] explode all trees	1289
	#6 (isotonic solution*):ti,ab,kw	1878
	#7 MeSH descriptor: [Crystalloid Solutions] explode all trees	859
	#8 (crystalloid solution*):ti,ab,kw	1166
	#9 (balanced crystalloid*):ti,ab,kw	273
	#10 #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	2420
	#11 #4 AND #10	33

Tabla 3. Búsqueda en LILACS

Base de datos	LILACS Fecha de búsqueda: 2 de marzo de 2023	Resultado
Estrategia	#1 (mh:(organ transplantation)) AND (mh:(Isotonic Solutions)) OR (crystalloid\$) OR (isotonic\$)	0

