



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 030-DETS-IETSI-2023

EFICACIA Y SEGURIDAD DE SOLUCIÓN ISOTÓNICA BALANCEADA EN PACIENTES ADULTOS CRÍTICOS SEPTICOS SOMETIDOS A CIRUGÍA QUE REQUIERAN SUSTITUCIÓN DE PÉRDIDA DE FLUIDOS EXTRACELULARES



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 sépticos sometidos a cirugías que requieran sustitución de pérdida de fluidos extracelulares. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 030-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 de 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 sépticos sometidos a cirugía que requieran sustitución de pérdida de fluidos extracelulares. 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 médica 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 sépticos sometidos a cirugía que requieran sustitución de pérdida de fluidos extracelulares
Intervención	Solución Isotónica Balanceada*
Comparador	Solución salina (Cloruro de sodio 0,9 %) L-HES (Hidroxietil Almidón 6 %)
Desenlace	Mortalidad Sobrevida Global Injuria Renal Aguda 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



La sepsis es una complicación que ocurre cuando el organismo produce una respuesta inmunitaria desregulada frente a una infección. Es una urgencia médica que, si no se diagnostica y trata de forma temprana, puede ocasionar daño irreversible a los tejidos, choque séptico, insuficiencia orgánica múltiple y poner en riesgo la vida. El choque séptico es un tipo grave de sepsis en el cual las alteraciones circulatorias, celulares o metabólicas son tan graves que incrementan sustancialmente el riesgo de muerte («Sepsis - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud» s. f.).



La sepsis es una afección médica grave, causada por una respuesta inmunitaria fulminante a una infección. El cuerpo libera sustancias químicas inmunitarias en la sangre para combatir la infección. Estas sustancias químicas desencadenan una inflamación generalizada que produce coágulos de sangre y fugas en los vasos sanguíneos. Como resultado, se altera la circulación sanguínea lo que, a su vez, priva a los órganos de nutrientes y oxígeno, y causa daños en los órganos y en los casos más severos, la presión sanguínea disminuye, el corazón se debilita y el paciente entra en un estado de choque septicémico. En esta etapa, varios órganos como los pulmones, los riñones y el hígado pueden dejar de funcionar rápidamente, poniendo en riesgo la vida del paciente. La sepsis es uno de los mayores desafíos en los hospitales, siendo una de las principales causas de muerte y un motivo frecuente de ingreso hospitalario. Además, se presenta de manera imprevisible y puede progresar rápidamente («National Institute of General Medical Sciences» s. f.).



La reanimación con líquidos se ha considerado una intervención fundamental en el tratamiento de pacientes con sepsis y deterioro circulatorio. Las consecuencias hemodinámicas de la sepsis son complejas y varias características fisiopatológicas sirven como justificación para la administración de líquidos, incluida la deshidratación, el aumento de la permeabilidad vascular que conduce a una disminución del volumen de líquido intravascular y una disminución del tono vascular (Hjortrup et al. 2016).

Por lo tanto, la reposición de líquidos es necesaria para estabilizar el sistema circulatorio y mantener la función de los órganos. Se requiere una evaluación regular del equilibrio hídrico y la monitorización por el laboratorio de muestras (plasma y orina) para garantizar el equilibrio electrolítico.

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



La solución salina (cloruro de sodio al 0,9 %) ha sido la solución intravenosa más utilizada para la reposición de fluidos extracelulares. Otra opción es el hidroxietil almidón al 6 % (L-HES), que es un coloide sintético utilizado en el tratamiento de la hipovolemia causada por hemorragia aguda cuando el tratamiento con cristaloides no es suficiente. También se han utilizado cada vez más soluciones cristaloides balanceadas, como el lactato de Ringer, Plasma-Lyte e Isfundin/Sterofundin. 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 en el equilibrio ácido-base (Semler et al.,2019).



Cada año, más de 1.7 millones de adultos en Estados Unidos contraen sepsis y cerca de 170 000 de esas personas mueren como resultado de esta enfermedad. El número de casos de sepsis al año ha ido en aumento en los Estados Unidos, debido a factores como: mayor consciencia y seguimiento de la sepsis, las personas con enfermedades crónicas están viviendo más tiempo y la edad promedio en Estados Unidos está en aumento, algunas infecciones ya no se pueden curar con antibióticos; éstas infecciones resistentes a los antibióticos pueden causar sepsis y los avances médicos han hecho que los trasplantes de órganos sean más frecuentes y las personas tienen un riesgo más alto de presentar sepsis si se han sometido a trasplantes de órganos o a otros procedimientos en los que se necesiten medicamentos para inhibir el sistema inmunitario (NIH) («National Institute of General Medical Sciences» s. f.).



En EsSalud, los pacientes que presentan sepsis, choque no especificado, choque hipovolémico, operación quirúrgica con anastomosis, con derivación o injerto, insuficiencia renal y otros trastornos de líquidos de electrolitos y de equilibrio ácido base, tienen disponible el cloruro de sodio 0,9 % para el requerimiento de resucitación de fluidos asociado a trastornos del medio interno y alta mortalidad. El promedio anual es de 340 casos. Además, la morbilidad en el grupo de adultos mayores de 60 a 79 años estuvo conformada por el caso de sepsis en el 5,6 %, y en pacientes mayores de 80 años el 6,8 % las principales causas de mortalidad fueron las enfermedades infecciosas (Rojas, 2010).

La solución balanceada es una solución electrolítica isotónica con concentraciones electrolíticas adaptadas a las concentraciones electrolíticas plasmáticas. Se utiliza para corregir las pérdidas de fluidos extracelulares (e.g., pérdidas de agua y electrolitos en cantidades proporcionales). El aporte de solución permite restablecer, así como mantener las condiciones osmóticas normales en el espacio extracelular e intracelular. El patrón aniónico representa una combinación equilibrada de cloruros, acetato y malato que contrarresta la acidosis metabólica. Su administración es por vía intravenosa, y su biodisponibilidad es del 100 %. La solución isotónica balanceada está indicada para la sustitución de pérdida de fluidos extracelulares en caso de deshidratación isotónica, donde la acidosis esté presente o sea inminente (ficha técnica del producto farmacéutico Isfundin solución para perfusión). La solución isotónica cuenta con registro sanitario

otorgado por la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID) bajo el nombre comercial de Isofundin solución para perfusión, descrito en la Tabla 2; 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 de solicitud.

(**) 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 sépticos sometidos a cirugía que requieran sustitución de pérdida de fluidos extracelulares.

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 sépticos sometidos a cirugía que requieran sustitución de pérdida de fluidos extracelulares. 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 (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). Finalmente, se realizó una búsqueda en la página web de registro de ensayos clínicos (EC) www.clinicaltrials.gov, para identificar EC en curso o que no hayan sido publicados aún.



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.

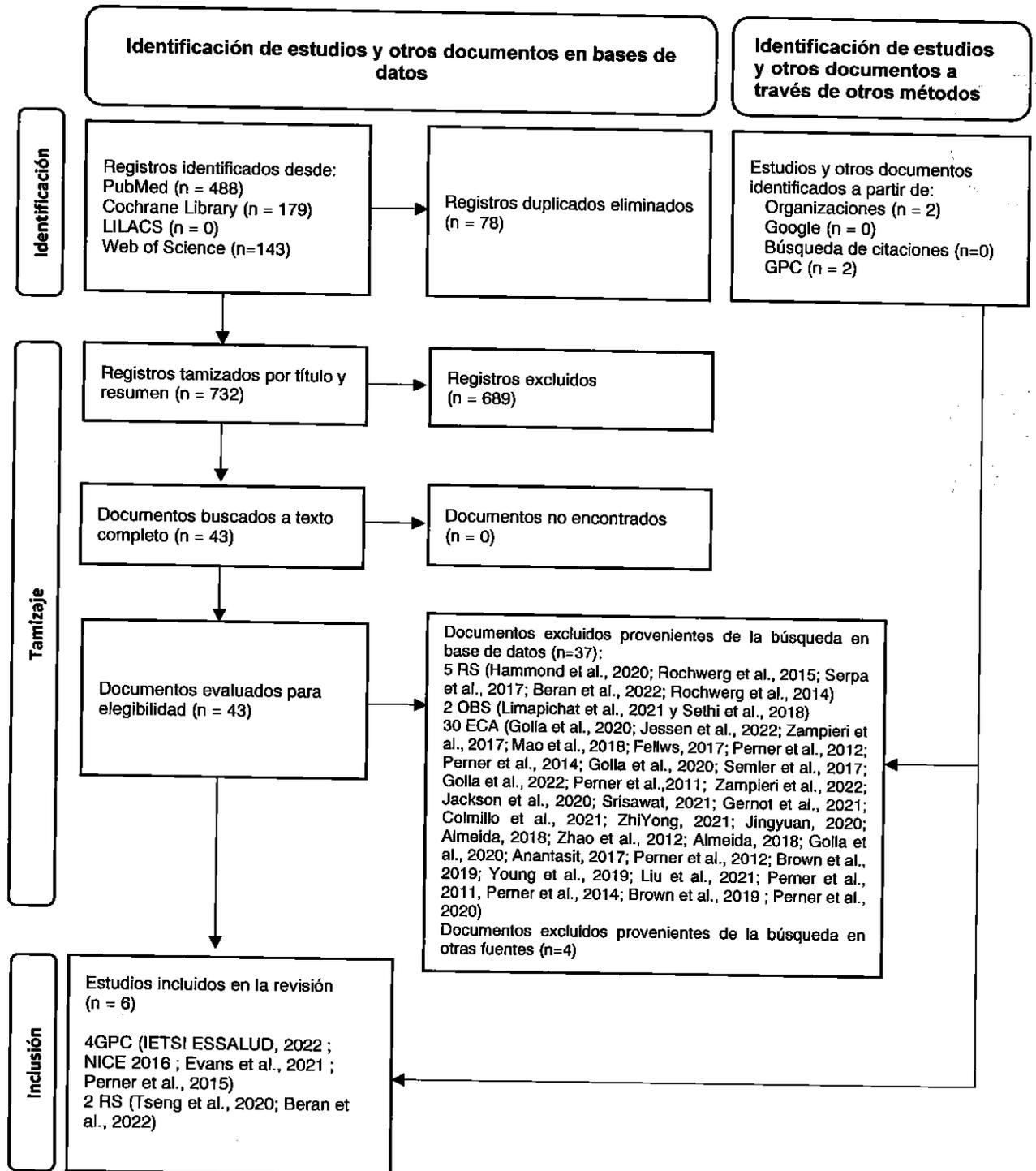


Los términos utilizados en la estrategia de búsqueda en las diferentes bases de datos fueron con relación a la pregunta PICO, empleándose términos MeSH¹ y términos de libre lenguaje, junto a operadores booleanos, y acorde a las bases de datos elegidas. Las estrategias de búsqueda se presentan en las 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. Flujoograma 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 NICE: National Institute for Health and Care Excellence; GIN: Guidelines International Network

V. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA

Se identificaron cuatro guías prácticas clínicas: IETSI ESSALUD 2022, NICE 2016, Scandinavian Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine (SSAI) (Perner et al., 2015) y European Society of Intensive Care Medicine and the Society of Critical Care Medicine (ESICM) (Evans, et al., 2021), y dos revisiones sistemáticas (RS): Tseng et al., 2020 y Beran et al., 2022.

Se identificó una GPC para pacientes en riesgo de Injuria Renal Aguda (siglas en inglés AKI), incluyendo el grupo de pacientes con sepsis que serán sometidos a cirugía de emergencia. La GPC N°56, 2022 de IETSI ESSALUD recomienda administrar cloruro de sodio 0,9 % en lugar de cristaloides balanceados para prevenir el desarrollo de AKI, basado en una RS con MA de ECA (Dong et al., 2022), que comparó cristaloides balanceados y la solución salina normal en pacientes UCI. Esta RS mostró ausencia de diferencias estadísticas en el desenlace primario de mortalidad, así como en los desenlaces secundarios de incidencia de AKI y nueva terapia de reemplazo renal (TRR). Similares resultados se observaron en el subgrupo de pacientes con sepsis. Asimismo, la GPC de NICE 2016 recomienda para la resucitación de los pacientes sépticos el uso de cristaloides que contengan sodio en el rango de 130-154 mmol/l. Según la tabla elaborada por los miembros de Guideline Development Group están incluidos la solución de cloruro de sodio 0.9 %, la solución Hartmann's, Lactato Ringer, Acetato Ringer y soluciones balanceadas bajo la característica de diferentes marcas y composición. Si bien la evidencia encontrada (un ECA grande de Myburgh 2012) no mostraba diferencias entre los diferentes líquidos intravenosos, incluido los cristaloides y HES, NICE optó por recomendar el uso de cristaloides por sobre otros líquidos basado en una probable mejor rentabilidad (se menciona que los cristaloides tienen el costo de adquisición más bajo de todos los fluidos). Además, la GPC de ESICM basada en una RS con MA de ECA (Rochweg et al., 2014) sugiere usar cristaloides balanceados en lugar de solución salina normal para la reanimación (recomendación débil, baja calidad de la evidencia). Según lo descrito en la guía, este MA en red de pacientes con sepsis mostró en una comparación indirecta que los cristaloides equilibrados se asociaron con una disminución de la mortalidad, en comparación con la solución salina. Sin embargo, los resultados no fueron estadísticamente significativos. Finalmente, la GPC de SSAI recomienda que los cristaloides se utilicen para la reanimación en pacientes con sepsis en lugar de HES, la recomendación es fuerte y calidad de la evidencia moderada. Además, esta guía no recomienda el uso de HES. La recomendación se basó en dos RS con MA (Haase et al. 2013; Patel et al. 2013) de cristaloides frente a HES en pacientes sépticos en estado crítico. En la guía se menciona que estos MA mostraron que los HES aumentaron la mortalidad a largo plazo (> 28 días), el uso de TRR y las tasas de eventos adversos serios en comparación con los cristaloides. Así, existe discordancia en las recomendaciones de las guías que comparan solución salina (cristaloide no balanceado) versus cristaloides balanceados, ya que una recomienda el uso de la solución salina sobre cristaloides balanceados, y otro cristaloides balanceados



sobre solución salina. Además, dos guías recomiendan el uso de cristaloides (balanceado o no balanceados) sobre otros fluidos, incluido HES.

La RS de Tseng et al., 2020 incluyó artículos publicados hasta enero 2020 y tuvo como objetivo comparar los efectos de siete tipos de fluidos en pacientes con sepsis, cirugía, traumatismo y lesión cerebral traumática basado en comparaciones indirectas (metaanálisis de red). Para el caso de sepsis se incluyeron 23 ensayos clínicos aleatorizados (ECA) con una población de 14 659 pacientes con sepsis, todos los pacientes fueron adultos en estado crítico que presentaron hipoperfusión sistémica y requirieron reanimación con algún tipo de fluido. Los cristaloides equilibrados redujeron significativamente la mortalidad en comparación con la solución salina y el L-HES, con *odds ratios* (OR) de 0,84 (IC 95 %: 0,74–0,95) y 0,81 (IC 95 %: 0,69–0,95), respectivamente. No hubo diferencia en la mortalidad entre solución salina y L-HES. Los cristaloides equilibrados también redujeron el riesgo de AKI en comparación con el L-HES (OR 0,80; IC 95 %: 0,65–0,99). No hubo diferencia en AKI entre solución salina y L-HES. La calidad de la evidencia se clasificó como moderada a alta en todos los análisis, menos para la comparación de cristaloides equilibrados vs solución salina para AKI, la cual se clasificó como baja.

Dentro de las limitaciones de la RS de Tseng et al. vemos que las estimaciones fueron imprecisas, debido a los amplios intervalos de confianza, con límites cercanos al valor de la no diferencia $OR = 1$. Además, los autores no reportaron los valores de heterogeneidad estadística, ni tampoco mostraron figuras para evaluar la consistencia de los resultados entre estudios. De manera adicional, este estudio basa sus resultados en comparaciones indirectas y no reporta resultados para las comparaciones directas identificadas. Lo antes mencionado reduce la certeza de las estimaciones observadas. El estudio fue financiado por el Ministerio de Ciencia y Tecnología de Taiwán. Los autores declararon no tener conflicto de interés.

La RS de Beran et al., 2022 incluyó artículos hasta el 22 de enero 2022, y tuvo como objetivo comparar los efectos de los cristaloides equilibrados versus la solución salina normal en adultos con sepsis basado en comparaciones directas. Se incluyó un total de 15 estudios (8 fueron ECA, 7 cohorte retrospectivo) con un total de 20 329 pacientes con sepsis. Así, 9 752 pacientes recibieron solución balanceada (SB) mientras que 10 577 pacientes recibieron solución salina (SN). Los cristaloides balanceados mostraron una reducción significativa en la mortalidad general (RR 0,88; IC 95 %: 0,81–0,96; $p = 0.005$; 15 estudios; $I^2 = 51\%$) y la AKI (RR 0,85, IC 95 %: 0,77–0,93; $p = 0.0006$; 7 estudios; $I^2 = 0$) pero no hubo diferencia en la necesidad de TRR (RR 0,91, IC 95 %: 0,76–1,08; $p = 0.28$; seis estudios; $I^2 = 0$) entre los dos grupos. Sin embargo, el análisis de subgrupos de ECA no mostró diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad general (RR 0,92; IC 95 %: 0,82–1,02; $p = 0.11$; ocho ECA; $I^2 = 41$), la AKI (RR 0,71, IC 95 %: 0,47–1,06; $p = 0.09$; dos ECA; $I^2 = 0$) y la necesidad de TRR (RR

0,71; IC 95 %: 0,36–1,41; $p = 0.33$; dos ECA; $I^2 = 0$). El riesgo de sesgo para todos los estudios se calificó como bajo.

En comparación con la RS de Tseng et al., la RS de Beran et al. tiene la ventaja de basar sus conclusiones en comparaciones directas de ECA de cristaloides balanceados vs solución salina. Por otro lado, se sabe que la evidencia de ECA con adecuada metodología proporcionan evidencia de mayor calidad con respecto a los estudios observacionales por lo que los resultados más confiables son los procedentes de los metaanálisis de ECA. Estos muestran que no hay diferencias en todos los desenlaces clínicamente relevantes, incluidos la mortalidad y AKI, entre los cristaloides balanceados y la solución salina. Se enfatiza que los estudios observacionales son propensos a reportar conclusiones sesgadas producto de la introducción de factores de confusión ya que, al no existir un proceso de aleatorización, no es posible asegurar que ambos grupos de comparación presentan un balance con respecto a los factores pronóstico. Entre las limitaciones de los análisis de ECA se encuentra el pequeño número de estudios incluidos en los análisis de AKI ($n = 2$) y TRR ($n = 2$), lo que se refleja en los amplios intervalos de confianza, y la heterogeneidad estadística moderada para el análisis de mortalidad general. Este estudio no recibió financiación externa. Los autores declararon no tener conflicto de interés.

Con todo lo mencionado previamente, se tomaron en cuenta los siguientes aspectos: 1) Existe discordancia en las recomendaciones de guías que comparan las soluciones balanceadas y solución salina. Una guía recomienda el uso de solución salina en lugar de las soluciones balanceadas, y otra recomienda el uso de soluciones balanceadas sobre el uso de solución salina. La primera basa su recomendación en una RS de ECA basada en comparaciones directas en pacientes en la UCI, que muestra ausencia de diferencias en desenlaces clínicos entre ambas soluciones (subgrupo con sepsis muestra similares resultados); la segunda basa su recomendación en una RS de ECA basada en comparaciones indirectas en pacientes con sepsis, que muestra diferencias numéricamente más favorables con soluciones salinas, pero que no fueron estadísticamente significativos. 2) En general, las guías refieren una preferencia por los cristaloides (soluciones balanceadas o solución salina) en lugar de HES. Mientras que una guía basa su preferencia en el menor costo de los cristaloides con respecto a HES, otra basa su preferencia (y recomendación de no uso de HES) en la evidencia de RS de ECA basadas en comparaciones directas que muestran un incremento modesto en la mortalidad con HES en comparación con los cristaloides. 3) La mejor evidencia científica para evaluar la eficacia y seguridad de las soluciones balanceadas vs solución salina proviene de una RS de ECA basada en comparaciones directas. Los resultados muestran que no hay diferencias significativas entre las soluciones balanceadas y solución salina en desenlaces clínicos como mortalidad general, AKI y necesidad de TRR, en pacientes críticos con sepsis. 4) Una RS de ECA basada en comparaciones indirectas (MA en red) concluye que existe una reducción significativa en el riesgo de mortalidad general y AKI con las soluciones balanceadas en comparación con la solución salina. Sin embargo, la calidad de esta evidencia se reduce debido a que este



tipo de análisis utiliza evidencia indirecta, lo que disminuye la certeza de las estimaciones. Además, al existir evidencia directa de ECA de buena calidad metodológica, no se justifica el utilizar evidencia indirecta para la toma de decisiones. Adicionalmente, se observó incertidumbre en los resultados, ya que los IC del 95% se aproximaron al valor de la no diferencia. 5) Así, la evidencia de múltiples ECA sugiere que las soluciones balanceadas y la solución salina son alternativas con similar eficacia y seguridad en pacientes sépticos que requieren reemplazo de líquidos extracelulares, mientras que se observa un balance de riesgo-beneficio desfavorable para HES. 6) La población objetivo de esta evaluación tiene una alternativa de solución cristaloides en EsSalud que es solución salina, la que es fuertemente recomendada en la GPC del IETSI con base en evidencia científica, además de tener amplia experiencia de uso en la institución. 7) 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 con evidencia sólida 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 sépticos sometidos a cirugía que requieran sustitución de pérdida de fluidos extracelulares, como producto farmacéutico no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Beran, Azizullah, Nehaya Altorok, Omar Srour, Saif-Eddin Malhas, Waleed Khokher, Mohammed Mhanna, Hazem Ayes, et al. 2022. «Balanced Crystalloids versus Normal Saline in Adults with Sepsis: A Comprehensive Systematic Review and Meta-Analysis». *Journal of Clinical Medicine* 11 (7): 1971. <https://doi.org/10.3390/jcm11071971>.
- Brown, Ryan M., Li Wang, Taylor D. Coston, Nathan I. Krishnan, Jonathan D. Casey, Jonathan P. Wanderer, Jesse M. Ehrenfeld, et al. 2019. «Balanced Crystalloids versus Saline in Sepsis. A Secondary Analysis of the SMART Clinical Trial». *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 200 (12): 1487-95. <https://doi.org/10.1164/rccm.201903-0557OC>.
- Evans, Laura, Andrew Rhodes, Waleed Alhazzani, Massimo Antonelli, Craig M. Coopersmith, Craig French, Flávia R. Machado, et al. 2021. «Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021». *Intensive Care Medicine* 47 (11): 1181-1247. <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06506-y>.
- «Fluid resuscitation with balanced crystalloids versus normal saline in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis | Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine | Full Text». s. f. Accedido 13 de junio de 2023. <https://sitrem.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13049-022-01015-3>.
- Hjortrup, Peter Buhl, Nicolai Haase, Jørn Wetterslev, y Anders Perner. 2016. «Associations of Hospital and Patient Characteristics with Fluid Resuscitation Volumes in Patients with Severe Sepsis: Post Hoc Analyses of Data from a Multicentre Randomised Clinical Trial». *PLOS ONE* 11 (5): e0155767. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0155767>.
- «National Institute of General Medical Sciences». s. f. National Institute of General Medical Sciences (NIGMS). Accedido 12 de junio de 2023. <https://nigms.nih.gov/>.
- «Overview | Intravenous Fluid Therapy in Adults in Hospital | Guidance | NICE». 2013. NICE. 10 de diciembre de 2013. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg174>.
- «Overview | Sepsis: Recognition, Diagnosis and Early Management | Guidance | NICE». 2016. NICE. 13 de julio de 2016. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng51>.
- Perner, A., E. Junttila, M. Haney, K. Hreinsson, R. Kvåle, P. O. Vandvik, M. H. Møller, y Scandinavian Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine. 2015. «Scandinavian Clinical Practice Guideline on Choice of Fluid in Resuscitation of Critically Ill Patients with Acute Circulatory Failure». *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 59 (3): 274-85. <https://doi.org/10.1111/aas.12429>.
- Perner, Anders, Nicolai Haase, Anne B. Guttormsen, Jyrki Tenhunen, Gudmundur Klemenzson, Anders Åneman, Kristian R. Madsen, et al. 2012. «Hydroxyethyl Starch 130/0.42 versus Ringer's Acetate in Severe Sepsis». *New England Journal of Medicine* 367 (2): 124-34. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1204242>.
- Rochweg, Bram, Waleed Alhazzani, Anees Sindi, Diane Heels-Ansdell, Lehana Thabane, Alison Fox-Robichaud, Lawrence Mbuagbaw, et al. 2014. «Fluid





Resuscitation in Sepsis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis». *Annals of Internal Medicine* 161 (5): 347-55. <https://doi.org/10.7326/M14-0178>.
Rojas, Dora V. 2010. «Morbilidad y mortalidad del adulto mayor en un servicio de medicina de un hospital general del Perú» 14 (2).

Semler, Matthew W., y John A. Kellum. 2019. «Balanced Crystalloid Solutions». *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 199 (8): 952-60. <https://doi.org/10.1164/rccm.201809-1677Cl>.

«Sepsis - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud». s. f. Accedido 12 de junio de 2023. <https://www.paho.org/es/temas/sepsis>.

Sethi, Monica, Clark G. Owyang, Chad Meyers, Ram Parekh, Kaushal H. Shah, y Alex F. Manini. 2018. «Choice of Resuscitative Fluids and Mortality in Emergency Department Patients with Sepsis». *The American Journal of Emergency Medicine* 36 (4): 625-29. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2017.09.042>.

Tseng, Chien-Hua, Tzu-Tao Chen, Mei-Yi Wu, Ming-Cheng Chan, Ming-Chieh Shih, y Yu-Kang Tu. 2020. «Resuscitation Fluid Types in Sepsis, Surgical, and Trauma Patients: A Systematic Review and Sequential Network Meta-Analyses». *Critical Care* 24 (1): 693. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03419-y>.

Ugalde D. 2023. «Rev. Chilena de Medicina Intensiva». Soluciones Balanceadas en pacientes críticos. 2023. <https://www.medicina-intensiva.cl/revista/articulo.php?id=14>.



VIII. MATERIAL SUPLEMENTARIO

ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Tabla 1. Búsqueda en PubMed

Base de datos	PubMed Fecha de búsqueda: 14 de abril de 2023	Resultado
Estrategia	#1 "sepsis"[MeSH Terms] OR "sepsis"[Title/Abstract] OR "bloodstream infection"[Title/Abstract] OR "pyemia"[Title/Abstract] OR "pyohemia"[Title/Abstract] OR "pyaemia"[Title/Abstract] OR "septicemia"[Title/Abstract] OR "blood poisoning"[Title/Abstract] OR "shock, septic"[MeSH Terms] OR "septic shock"[Title/Abstract] OR "toxic shock"[Title/Abstract] OR "endotoxin shock"[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]	488



Tabla 2. Búsqueda en Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library Fecha de búsqueda: 14 de abril de 2023	Resultado
Estrategia	#1 MeSH descriptor: [Sepsis] explode all trees	6710
	#2 (sepsis):ti,ab,kw	13041
	#3 (bloodstream infection*):ti,ab,kw	1361
	#4 (pyemia*):ti,ab,kw	8
	#5 (pyohemia*):ti,ab,kw	0
	#6 (pyaemia*):ti,ab,kw	0
	#7 (septicemia*):ti,ab,kw	724
	#8 (blood poisoning*):ti,ab,kw	798
	#9 MeSH descriptor: [Shock, Septic] explode all trees	1236
	#10 (septic shock):ti,ab,kw	3776
	#11 (toxic shock):ti,ab,kw	178
	#12 (endotoxin shock):ti,ab,kw	149
	#13 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	19229
	#14 MeSH descriptor: [Isotonic Solutions] explode all trees	1294
	#15 (isotonic solution*):ti,ab,kw	1881
	#16 MeSH descriptor: [Crystalloid Solutions] explode all trees	864
	#17 (crystalloid solution*):ti,ab,kw	1171
	#18 (balanced crystalloid):ti,ab,kw	244
	#19 #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	2982
	#20 #13 AND #19	179



Tabla 3. Búsqueda en LILACS

Base de datos	LILACS Fecha de búsqueda: 16 de abril de 2023	Resultado
Estrategia	#1 (mh:(sepsis)) AND (mh:(Isotonic Solutions)) OR (crystalloid\$) OR (isotonic\$)	0

