



informe

Utilización de soluciones de hidroxietil almidón (HEA) para perfusión

Mejora de la adecuación de la práctica asistencial y clínica (MAPAC)

AUTORES

Leire Leache
Luis Carlos Saiz
Juan Erviti

Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación con el tema objeto del informe.

2020

VOL. 1 – NÚM. 5

Fecha del documento: 31 de mayo de 2019

Índice

Soluciones para la resucitación con fluidos

Consumo de soluciones de HEA en el Servicio Navarro de Salud /Osasunbidea (SNS-O)

Condiciones para el tratamiento con soluciones de HEA

Irregularidades detectadas

Recomendaciones de instituciones y organizaciones internacionales sobre la resucitación con fluidos

Pregunta de investigación

Estrategia de búsqueda

Evidencia acerca de la eficacia y seguridad del empleo de soluciones de HEA en diferentes situaciones

Pacientes sometidos a intervención quirúrgica

Pacientes con hemorragia aguda debida a traumatismo

Pacientes pediátricos

Mujeres con hemorragia postparto

Resección endoscópica de pólipos intestinales

Conclusiones generales

Propuesta Grupo MAPAC

Bibliografía

Utilización de soluciones de hidroxietilalmidón (HEA) para perfusión

SOLUCIONES PARA LA RESUCITACIÓN CON FLUIDOS

Las soluciones actualmente disponibles para el reemplazo de volumen plasmático se clasifican en 2 grupos: cristaloides y coloides.

Los cristaloides son soluciones que contienen electrolitos y otros solutos como glucosa. Estas soluciones pueden ser hipotónicas, isotónicas o hipertónicas con respecto al plasma. Su capacidad de expandir la volemia está relacionada con la concentración de sodio, que es el factor determinante del gradiente osmótico entre los compartimentos extra e intracelulares. Algunos ejemplos de soluciones cristaloides son los siguientes: NaCl 0,9%, manitol, Ringer simple, Ringer acetato, Ringer lactato, Plasmalyte® 148, Isofundin®, solución de Hartman®^{1,2}. Estas soluciones están asociadas a un mayor riesgo de edema en comparación con los coloides³.

Las soluciones coloides se componen de moléculas de alto peso molecular que atraviesan con dificultad las membranas capilares, de forma que son capaces de aumentar la presión oncótica plasmática y retener agua en el espacio intracelular. Los coloides se dividen a su vez en sintéticos (gelatinas, almidones

y dextransos) y naturales (albúmina). Las soluciones de hidroxietilalmidón (HEA) se encuentran incluidas dentro del grupo de los coloides. Los coloides producen efectos hemodinámicos más rápidos y sostenidos que los cristaloides, precisándose un menor volumen que con las soluciones cristaloides. Sin embargo, estas soluciones tienen un mayor riesgo de inducir reacciones alérgicas, coagulopatías y fallo renal^{2,3}.

Las soluciones coloides comercializadas en España son las siguientes^{4,5}:

Albúmina humana (ATC: B05AA01) Albúmina@ 50 mg/ml y 200 mg/ml solución para perfusión

INDICACIONES: Restablecimiento y mantenimiento del volumen 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.

CONTRAINDICACIONES: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

SIGLAS Y ACRÓNIMOS **AEMPS** AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS. **CADTH** CANADIAN AGENCY FOR DRUGS AND TECHNOLOGIES IN HEALTH. **CMDH** COORDINATION GROUP FOR MUTUAL RECOGNITION AND DECENTRALISED PROCEDURES-HUMAN. **DM** DIFERENCIA MEDIA. **DR** DIFERENCIA DE RIESGOS. **EMA** AGENCIA EUROPEA DEL MEDICAMENTO. **ECA** ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO. **HEA** HIDROXIETIL ALMIDÓN. **IC95%** INTERVALO DE CONFIANZA DEL 95%. **NICE** NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. **OMS** ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. **OR** ODDS RATIO. **PAC** PROGRAMA DE ACCESO CONTROLADO. **POMS** POST-OPERATIVE MORBIDITY SURVEY SCORE. **PRAC** PHARMACOVIGILANCE RISK ASSESSMENT. **RR** RIESGO RELATIVO. **SNS-O** SERVICIO NAVARRO DE SALUD-OSASUNBIDEA. **TTPa** TIEMPO DE TROMBOPLASTINA PARCIAL ACTIVADA. **UCI** UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS. **URPA** UNIDADES DE RECUPERACIÓN POSTANESTÉSICA.

Dextranos (ATC: B05AA92)**Rheomacrodex® 10% salino solución para perfusión 500 ml (CN 6144046)**

Contiene 10 g de dextrano 40 por cada 100 ml de solución.

INDICACIONES: Tratamiento de estados hipovolémicos secundarios al shock de distinto origen (shock hemorrágico, traumático, séptico) y en aquellas situaciones en las que mediante la reposición de volumen se pueda mejorar la perfusión tisular.

CONTRAINDICACIONES: Hipersensibilidad a los principios activos, tendencia hemorrágica grave (p.e. trombocitopenia), insuficiencia cardíaca congestiva grave, insuficiencia renal grave con anuria.

Gelatinas (ATC: BA05AA06)**Gelaspan® 40 mg/ml solución para perfusión 500 ml (CN 6060773)**

Contiene 40 g de gelatina succinilada (=gelatina fluida modificada) por cada 1000 ml de solución.

INDICACIONES: Profilaxis y tratamiento de hipovolemia relativa o absoluta, inminente o manifiesta y shock.

CONTRAINDICACIONES: Hipersensibilidad a las soluciones que contengan gelatina o a cualquiera de los excipientes, hipersensibilidad a la galactosa- α -1,3-galactosa (alfa-Gal) o alergia conocida a la carne roja (carne de mamífero) y despojos, hipervolemia, hiperhidratación, hiperkalemia.

Almidones (ATC: B05AA07)**Voluven® 6% solución para perfusión intravenosa 500 ml (CN 8949236)****Volulyte® 6% solución para perfusión intravenosa 500 ml (CN 6028261)****Isohes® 6% solución para perfusión intravenosa 500 ml (CN 6590805)**

Dichas presentaciones contienen 60 g de Poli (O-2-hidroxietil) almidón por cada 1000 ml de solución. El peso molecular medio del hidroxietil almidón (HEA) en dichas soluciones es de 130.000 Da y la sustitución molar es 0,38-0,45 (HEA 130/0,4).

El HEA consiste en polímeros formados por polisacáridos naturales modificados. Se obtiene a partir de almidón de maíz o patata, mediante la sustitución de los grupos hidroxilos por grupos hidroxietiléter en las moléculas de glucosa de la amilopectina. Las soluciones de HEA se clasifican en función de la concentración de HEA, del peso molecular y el grado de hidroxilación, que se mide a través del índice de sustitución molar. Este índice está determinado por el número de unidades de glucosa hidroxietiladas dividido por las unidades de glucosa presentes. A mayor número de unidades hidroxietiladas, mayor es el grado de sustitución y mayor la vida media de la molécula en el plasma^{2,6} ([Tabla 1](#)).

Las primeras generaciones de HEA se caracterizaban por un elevado peso molecular (450.000 Da) e índice de sustitución (0,7). Dichas características fisicoquímicas propiciaban su larga vida media y su acumulación en los tejidos, lo que contribuía a la elevada tasa de efectos adversos asociada a su empleo, especialmente fracaso renal².

Posteriormente aparecieron las nuevas generaciones de HEA, con un peso molecular medio de 130.000 Da y un índice de sustitución molar de 0,42 (HEA 130/0,4), lo que teóricamente conduciría a una menor acumulación en los tejidos y a una menor probabilidad de eventos adversos².



Tabla 1. Características de las diferentes soluciones HEA⁶

	Concentración y disolvente	Peso molecular medio, kDa	Sustitución molar	Ratio C ₂ /C ₆
HEA 670/0,75	6% solución balanceada	670	0,75	4,5:1
HEA 600/0,7	6% salina	600	0,7	5:1
HEA 450/0,7	6% salina	480	0,7	5:1
HEA 200/0,62	6% salina	200	0,62	9:1
HEA 200/0,5	6% salina 10% salina	200	0,5	5:1
HEA 130/0,42	6% salina 6% solución balanceada 10% solución balanceada	130	0,42	6:1
HEA 130/0,4	6% salina 10% salina	130	0,4	9:1
HEA 130/0,4	6% solución balanceada	130	0,4	9:1
HEA 70/0,5	6% solución balanceada	70	0,5	3:1

C Átomo de carbono. HEA Hidroxietil almidón.

CONSUMO DE SOLUCIONES DE HEA EN EL SERVICIO NAVARRO DE SALUD - OSASUNBIDEA (SNS-O)

En el año 2018 se consumieron un total de 2.214 unidades de Voluven[®]. Dicho consumo estuvo vinculado mayoritariamente a quirófanos, Unidades de Recuperación Postanestésica (URPA) y partos. Los servicios médicos más implicados fueron Anestesia y Reanimación, y Ginecología y Obstetricia.

Al margen de las indicaciones autorizadas, en el SNS-O se emplean también soluciones de HEA para la resección endoscópica de pólipos intestinales mediante administración submucosa.

CONDICIONES PARA EL TRATAMIENTO CON SOLUCIONES DE HEA

La indicación autorizada de las soluciones que contienen HEA es el tratamiento de la hipovolemia causada por hemorragia aguda cuando el tratamiento con cristaloides no se considere suficiente. En la ficha técnica se indica además que el uso de soluciones de HEA se debe restringir a la fase inicial de restauración del volumen y que no se debe utilizar durante más de 24 horas. La dosis diaria y la velocidad de perfusión dependen de la pérdida de sangre del paciente, del mantenimiento o restable-

cimiento de la hemodinámica y de la hemodilución, siendo la dosis máxima diaria de 30 ml/kg. El tratamiento debe ser guiado por una monitorización hemodinámica continua, para que la perfusión se detenga en cuanto se hayan alcanzado los objetivos hemodinámicos adecuados. No se recomienda el empleo de soluciones con HEA en población pediátrica debido a que la información en esta población es limitada⁷.

Las soluciones con HEA presentan las siguientes contraindicaciones: hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes, sepsis, pacientes quemados, insuficiencia renal o terapia de reemplazo renal, hemorragia intracraneal o cerebral, pacientes críticos, hiperhidratación, edema pulmonar, deshidratación, hipernatremia grave, hipercloremia grave, insuficiencia hepática grave, insuficiencia cardíaca congestiva, coagulopatía grave y pacientes trasplantados⁷.

Por otro lado, en la ficha técnica se indica que no dispone de datos robustos sobre la seguridad a largo plazo en pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos y en pacientes con traumatismo, por lo que se recomienda valorar cuidadosamente el beneficio esperado del tratamiento frente a la incertidumbre respecto a la seguridad a largo plazo y considerar otras opciones de tratamiento disponibles. Por otro lado, no se recomienda su uso en



pacientes sometidos a cirugía a corazón abierto en asociación con bypass cardiopulmonar, debido al riesgo de presentar hemorragia excesiva⁷.

En cuanto al uso de soluciones de HEA en pediatría, en la ficha técnica se indica que los datos sobre su utilización en esta población son limitados, por lo que no se recomienda su empleo en pacientes pediátricos⁷.

Del mismo modo, se añade que se ha notificado un incremento de la necesidad de terapias de reemplazo renal hasta 90 días después de la administración de HEA, por lo que se recomienda realizar un seguimiento de la función renal en los pacientes al menos durante los 90 días posteriores a la administración de soluciones de HEA⁷.

Debido a las notificaciones de daño renal y muerte asociadas al empleo de HEA en pacientes críticos y en pacientes con sepsis, en el año 2013 se introdujeron nuevas restricciones en relación a su uso en dichas situaciones. Sin embargo, dos estudios de utilización de soluciones de HEA mostraron que no se cumplía con dichas restricciones y que se seguían empleando soluciones de HEA en pacientes críticos y en pacientes con sepsis. En este momento, el Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) de la European Medicines Agency (EMA) planteó la retirada del mercado de las soluciones de HEA, pero creó un grupo de expertos fundamentalmente del ámbito de Anestesia a los que solicitó asesoramiento⁸⁻¹⁰. Este grupo se posicionó en contra de la retirada del mercado de las soluciones de HEA, alegando que los motivos para la suspensión de HEA no estaban fundamentados adecuadamente y que la decisión podría ser perjudicial para los pacientes, ya que conllevaría no disponer de alternativas adecuadas ante situaciones graves en las que los cristaloideos son insuficientes. Además, indicaron que la retirada de las soluciones de HEA contribuiría a un aumento del consumo de albúmina, con las implicaciones que ello tendría por tratarse de un derivado del plasma humano, además del mayor impacto económico que supondría su uso¹⁰. A pesar de la postura del grupo de expertos, en enero de 2018 el PRAC recomendó la suspensión de la autorización de comercialización de soluciones de HEA. Sin embargo, el grupo europeo de coordinación para el reconocimiento mutuo

y procedimientos descentralizados "Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures-Human" (CMDh), conformado por las agencias de medicamentos de los estados miembros, propuso la no suspensión de comercialización del medicamento y la implementación de una combinación de medidas de minimización de riesgos, que fue posteriormente aprobada por la Comisión Europea el 17 de julio de 2018 y cuya aplicación afecta a toda la Unión Europea^{8,9}. En ese momento, la EMA emitió una notificación en la que se incidía sobre las situaciones en la que el empleo de HEA se encuentra contraindicado y en la que se notificaba la instauración de medidas para la minimización de riesgos⁸.

En marzo de 2019 la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) emitió una Nota Informativa en la que se informaba sobre la implantación del programa de acceso controlado (PAC) para las soluciones de HEA que entró en vigor el pasado 16 de abril de 2019, fecha a partir de la cual el suministro de soluciones de HEA se realiza únicamente a los hospitales y centros sanitarios validados. Del mismo modo, se establece que cada centro sanitario debe nombrar un responsable o coordinador del PAC (validación del centro) para que los laboratorios titulares puedan suministrar soluciones de HEA al centro. Además, se establece que únicamente podrán prescribir soluciones de HEA aquellos médicos que hayan realizado una sesión formativa online, de manera que se garantice que los profesionales que lo prescriban conocen las condiciones de uso autorizadas, especialmente sus contraindicaciones, así como la dosificación y duración de tratamiento recomendadas.

El coordinador del PAC del centro se responsabilizará de facilitar la información sobre el programa de acceso controlado y trasladará la necesidad de realizar la sesión informativa a los servicios que utilicen estos medicamentos, trabajando de forma coordinada con el Servicio de Anestesia y Reanimación, el Servicio de Farmacia Hospitalaria y el Servicio de Farmacología Clínica.

Además, se recuerda la obligatoriedad de cumplir estrictamente con las condiciones de uso autorizadas para las soluciones de HEA, especificadas en la ficha técnica correspondiente¹¹.



IRREGULARIDADES DETECTADAS

La evidencia disponible en relación a la eficacia y seguridad del empleo de soluciones de HEA se encuentra rodeada de gran controversia. Esto en gran parte es debido a Joachim Boldt, un anestesiólogo alemán con un elevado prestigio en cuanto a manejo de fluidoterapia intravenosa y en concreto uno de los impulsores del uso de soluciones coloides, en particular de las soluciones de HEA. Se detectaron algunos indicios sobre irregularidades en los estudios en los que dicho investigador figuraba como autor que propiciaron el inicio de una larga investigación llevada a cabo entre 2009 y 2013. Ello concluyó en la retractación de 88 de los 102 estudios que dicho investigador había publicado desde 1999¹².

Los motivos de dichas retractaciones fueron la mala praxis y ausencia de aprobación de los ensayos clínicos por parte de un Comité Ético de Investigación, del consentimiento informado de los sujetos incluidos en los ensayos clínicos y la ausencia de aleatorización en ensayos clínicos que se describían como aleatorizados. Además, en otros casos se constató la falsificación de datos al identificarse que no existían datos originales de los sujetos ni datos de laboratorio que apoyasen los hallazgos notificados en los estudios. Incluso se confirmó que, en ciertos estudios, al contrario de lo que se indicaba, no se había empleado albúmina como comparador. Los resultados de estos estudios fraudulentos habían sido incluidos en numerosos metanálisis, llevando a resultados y conclusiones no basadas en datos reales¹².

Tras el conocimiento de la investigación llevada a cabo, en 2013 se realizaron al menos 2 revisiones sistemáticas excluyendo los estudios de este investigador, en las que se concluyó que el HEA estaba asociado a un incremento significativo del riesgo de muerte y fallo renal agudo en pacientes críticos. También contribuía a una mayor incidencia de eventos adversos graves en pacientes con sepsis, así como un riesgo incrementado de requerir terapia de reemplazo renal y transfusión de hemáties^{13,14}.

En el año 2017, los artículos del Dr. Boldt retractados ascendían a 94 según Retraction Watch¹⁵. Por otro lado, se ha tenido conocimiento de la existen-

cia de inconsistencias en otros ensayos clínicos relevantes en relación a soluciones de HEA en pacientes críticos como el ensayo VISEP ("Volume Substitution and Insulin Therapy in Severe Sepsis"), 6S ("Scandinavian Starch for Severe Sepsis/Septic Shock Trial") y CHEST ("Crystalloid versus Hydroxyethyl Starch Trial")⁶. Dichos estudios muestran resultados contradictorios y empleo de dosis extremadamente elevadas de HEA, entre otros aspectos. Además, sobre el estudio CHEST existen indicios de manipulación de datos y otros problemas, que han requerido un reanálisis y corrección de la información publicada. Sin embargo, el reanálisis del estudio CHEST no proporciona confianza en los datos, porque el reanálisis fue realizado por los autores originales del estudio^{6,16}.

RECOMENDACIONES DE INSTITUCIONES Y ORGANIZACIONES INTERNACIONALES SOBRE LA RESUCITACIÓN CON FLUIDOS

La actualización de la guía europea sobre el manejo de la hemorragia y la coagulopatía publicada en 2019 incluye las siguientes recomendaciones¹⁷:

- Se recomienda iniciar fluidoterapia con soluciones cristaloides isotónicas en pacientes con traumatismo que presenten hemorragia hipotensiva (Grado 1A).
- Se recomienda utilizar soluciones electrolíticas balanceadas y evitar soluciones salinas (Grado 1B).
- Se recomienda evitar el empleo de soluciones hipotónicas como Ringer lactato en paciente con traumatismo craneal grave (Grado 1B).
- Se recomienda restringir el uso de soluciones coloides debido a los eventos adversos sobre la hemostasia (Grado 1C).

Se indica que durante la fase inicial de la hemorragia debida a shock traumático se debe instaurar fluidoterapia a base de soluciones de cristaloides, ya que las soluciones coloides pueden alterar la hemostasia. Se añade que las soluciones de coloides representarían una opción, aunque controvertida, para restablecer la perfusión cuando la hemorragia sea excesiva y los cristaloides en combinación con vasopresores no sean capaces de mantener la perfusión tisular básica. Sin embargo, ponen de



manifiesto la existencia de dudas acerca de si se deberían emplear soluciones coloides cuando los cristaloides fallan en alcanzar el objetivo de tensión arterial establecido. Por otro lado, recomiendan evitar la utilización de soluciones hipotónicas, tanto cristaloides como coloides, en pacientes con traumatismo cerebral¹⁷.

El National Institute for Health and Care Excellence (NICE) del Reino Unido dispone de una guía sobre fluidoterapia intravenosa en adultos en el ámbito hospitalario actualizada en 2017. Dicha institución se posiciona a favor del uso de cristaloides en pacientes que requieren resucitación con fluidos. Del mismo modo, no recomiendan el empleo de HEA al 6% 130/0,4 para la resucitación con fluidos. Además, se recomienda valorar el empleo de soluciones de albúmina humana al 4-5% para la resucitación con fluidos únicamente en pacientes con sepsis grave¹⁸. Del mismo modo, esta misma institución en

2016 incluyó dentro de las recomendaciones “Do not do” la recomendación de no utilizar soluciones basadas en almidón para la resucitación con fluidos en pacientes con sepsis¹⁹.

En EEUU, la indicación para el empleo de soluciones de HEA 130/0,4 (Voluven®) incluye tanto el tratamiento como la profilaxis de hipovolemia en adultos y niños. En la ficha técnica del producto se incluye la contraindicación de su empleo en pacientes adultos en situación crítica, incluyendo aquellos con sepsis, debido a un incremento del riesgo de mortalidad y terapia de reemplazo renal. Además, se encuentra contraindicado en pacientes con enfermedad hepática grave, con alteración de la coagulación, en pacientes con fallo renal con oliguria o anuria no relacionada con hipovolemia, pacientes en diálisis, pacientes con hipernatremia o hipercloremia grave y pacientes con hemorragia intracraneal, entre otros²⁰.



PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

CRITERIOS PICO DE SELECCIÓN

P (población)	Pacientes sometidos a intervención quirúrgica Pacientes con hemorragia aguda debida a traumatismo Pacientes pediátricos Mujeres con hemorragia postparto	
I (intervención)	Soluciones de hidroxietil almidón (HEA)	
C (comparación)	Principal: Soluciones coloides diferentes a hidroxietil almidón Secundaria: Soluciones cristaloides	
O (outcomes)	Claves	Mortalidad por cualquier causa Mortalidad a los 30 y 90 días Terapia de reemplazo renal Alteración de la función renal Reacciones alérgicas graves
	Importantes	Requerimiento de vasopresores Coagulopatía Índice cardíaco* Insuficiencia hepática
	No importantes	Presión venosa central Presión arterial media Volumen sistólico Duración del episodio de hipotensión Pérdida sanguínea Transfusión sanguínea Reintervención quirúrgica

(*) Relación entre el volumen de sangre evacuado por el corazón cada minuto y los metros cuadrados de la superficie corporal.

Por otro lado, se analizará la evidencia acerca del empleo de soluciones de HEA por vía submucosa para la resección endoscópica de pólipos.



ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica en mayo de 2019 sobre soluciones de HEA en MedLine y The Cochrane Library, ampliada a guías de práctica clínica, publicaciones de la International Society of Drug Bulletins, bases de datos de agencias reguladoras y otras fuentes complementarias de información (posicionamientos de sociedades científicas e informes de evaluación de tecnologías sanitarias). Se priorizaron las revisiones sistemáticas de alta calidad. Cuando éstas no se encontraban disponibles, se priorizaron los ensayos clínicos aleatorizados y posteriormente los estudios observacionales por tratarse de evidencia de menor calidad.

EVIDENCIA ACERCA DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DEL EMPLEO DE SOLUCIONES DE HEA EN DIFERENTES SITUACIONES

Pacientes sometidos a intervención quirúrgica

Soluciones de HEA frente a otro tipo de soluciones coloides o cristaloides

Se dispone de una revisión publicada en 2014 acerca del empleo de soluciones de HEA al 6% frente a otro tipo de soluciones coloides o soluciones cristaloides en el riesgo de mortalidad y fallo renal agudo en pacientes adultos sometidos a intervención quirúrgica (excluyendo neurocirugía, trasplantes, quemados o cirugía obstétrica)²¹.

Se incluyeron 19 ensayos clínicos aleatorizados. Se excluyeron los estudios en los que Joachim Boldt figurase como autor. Las soluciones empleadas como comparador fueron: gelatina, albúmina, fracción proteica del plasma, Ringer lactato, suero fisiológico

o Jonosteril® (solución cristaloides balanceada), constituyendo las soluciones coloides un porcentaje superior sobre las cristaloides²¹.

No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en mortalidad [18 estudios, n=1.461, diferencia de riesgos (DR): 0,00 IC95% (-0,02, +0,02); I²=0%]. Tampoco se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en el subgrupo de pacientes sometidos a intervención cardiaca [10 estudios, n=872, DR: 0,00 IC95% (-0,02, +0,01); I²=0%] ni tampoco en el subgrupo de cirugías no cardiacas [8 estudios, n=589, DR: 0,00 IC95% (-0,12, +0,12); I²=0%]. No se hallaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la incidencia de fallo renal [5 estudios, n=401, DR: 0,02 IC95% (-0,02, +0,06); I²=0%]. Las diferencias tampoco resultaron estadísticamente significativas en el subgrupo de pacientes sometidos a cirugía cardiaca [2 estudios, n=196, DR: 0,01 IC95% (-0,02, +0,04); I²=0%] ni en los sometidos a cirugía no cardiaca [3 estudios, n=205, DR: 0,03 IC95% (-0,04, +0,10); I²=0%]²¹.

El riesgo de requerir terapia de reemplazo renal no mostró diferencias entre ambos brazos [6 estudios, n=445, DR: -0,01 IC95% (-0,04, 0,02); I²=0%], tampoco en el subgrupo de pacientes con cirugía cardiaca [2 estudios, n=196, DR: 0,01 IC95% (-0,02, +0,04); I²=0%] ni en el subgrupo con cirugía no cardiaca [4 estudios, n=249, DR: -0,02 IC95% (-0,08, +0,03); I²=4%]²¹.

Otra revisión sistemática publicada en 2016 analizó la eficacia y seguridad del uso de coloides (HEA, dextrano, albúmina) frente a cristaloides durante cirugías mayores programadas, tanto cardiovasculares como no cardiovasculares. También incluyó estudios que analizasen albúmina frente a HEA²². Los resultados de la comparación entre albúmina y HEA se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2. Resultados de la comparación entre albúmina y HEA

Variable de resultado	Nº de estudios	Resultado albúmina vs. HEA
Pérdida sanguínea	9	DM: -64,09 IC95% (-106,53, -21,65) I ² =75%
Coagulación. Máxima amplitud medida por tromboelastografía ^a	4	DM: 4,51 IC95% (2,14, 6,88) I ² =0%
Reintervención quirúrgica	4	OR: 0,37 IC95% (0,15, 0,92) I ² =0%

DM Diferencia de medias. IC95% Intervalo de confianza del 95%. OR Odds ratio.

(a) Refleja el grado de elasticidad del coágulo. Indica la amplitud máxima del coágulo y depende fundamentalmente de la interacción de la fibrina con las plaquetas. El valor es superior a medida que mejora la calidad de las plaquetas, del fibrinógeno y del factor XIII. Su valor normal es de 55-73 mm²³.



Se observa una elevada heterogeneidad al comparar los resultados de pérdida sanguínea ($I^2=75\%$), por lo que no es posible extraer conclusiones al respecto. Los resultados en relación a la coagulación y al riesgo de reintervención quirúrgica favorecen el uso de albúmina frente al uso de HEA. No se analizaron datos de mortalidad ni acerca del riesgo de requerir terapia de reemplazo renal²².

Soluciones de HEA frente a cristaloides

Los datos en relación a la comparación de HEA frente a cristaloides extraídos de la revisión de Rasmussen et al. comentada en el apartado anterior se muestran en la Tabla 3²²:

El HEA estuvo asociado a una pérdida sanguínea significativamente superior en comparación con cristaloides, aunque no se dispone de información acerca de la heterogeneidad en dicho análisis. Los resultados en relación a la coagulación favorecen mayoritariamente el uso de cristaloides frente al uso de HEA, aunque no se dispone de datos acerca de la magnitud de la diferencia. En cuanto al riesgo de reintervención quirúrgica, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los estudios²².

Al comparar el HEA con cristaloides diferenciando el tipo de cirugía, no hubo diferencias estadísticamente significativas en la pérdida sanguínea en el subgrupo de pacientes con cirugía cardiovascular. En el subgrupo con cirugía no cardiovascular, la pérdida sanguínea fue significativamente superior en el brazo de HEA [10 estudios, $n=538$, Diferencia media (DM): 26,39 mL IC95% (10,80 a 41,98);

$I^2=51\%$], aunque se observa cierta heterogeneidad. En relación a la coagulación, se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas a favor de cristaloides tanto en los pacientes sometidos a cirugía cardiovascular [3 estudios, $n=170$, DM: -2,68 IC95% (-4,94 a -0,41); $I^2=85\%$] como en los de cirugía no cardiovascular [6 estudios, $n=435$, DM: -5,23 IC95% (-6,56 a -3,90); $I^2=40\%$], aunque la elevada heterogeneidad no permite extraer conclusiones firmes²².

Otra revisión sistemática publicada en el mismo año analizó el impacto de HEA frente a cristaloides en pacientes sometidos a cirugía no cardíaca programada²⁴. Se identificaron 13 ensayos clínicos aleatorizados. Todos ellos excepto 2 estudios tenían un tamaño muestral total inferior a 100 sujetos y los 2 restantes incluían 115 y 202 sujetos.

No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en el riesgo de mortalidad durante los 90 días posteriores a la administración de soluciones para la resucitación [13 estudios, $n=741$, Riesgo relativo (RR): 2,97 IC95% (0,96 a 9,19), $I^2=0\%$] ni en el riesgo de fallo renal agudo o requerimiento de terapia de reemplazo renal [7 estudios, $n=518$, RR: 1,11 IC95% (0,26 a 4,69), $I^2=34\%$]²⁴.

Sin embargo, los resultados de esta revisión se deben tomar con cautela debido a que el tamaño muestral de los estudios era limitado y el número de pacientes bajo²⁴.

Se dispone de un ensayo clínico posterior, aleatorizado, doble ciego que comparaba coloides (Volulyte[®], que contiene Poli (O-2 hidroxietil) almidón 6%, peso molecular medio 130.000 Da, sustitución molar: 0,38-0,45) frente a cristaloides (Plasmalyte[®]) en

Tabla 3. Resultados de la comparación entre cristaloides y HEA

Variable de resultado	Nº de estudios	Resultado cristaloides vs. HEA
Pérdida sanguínea	12	DM: 21,8 mL IC95% (7,6, 36,1)
Coagulación. Máxima amplitud medida por tromboelastografía ^a	9	6 estudios diferencias estadísticamente significativas a favor de cristaloides. 3 estudios no diferencias estadísticamente significativas.
Reintervención quirúrgica	4	No diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los estudios.

DM Diferencia de medias. IC95% Intervalo de confianza del 95%.

(a) Refleja el grado de elasticidad del coágulo. Indica la amplitud máxima del coágulo y depende fundamentalmente de la interacción de la fibrina con las plaquetas. El valor es superior a medida que mejora la calidad de las plaquetas, del fibrinógeno y del factor XIII. Su valor normal es de 55-73 mm²³.



pacientes sometidos a cirugía mayor abdominal no urgente. Tras la inducción de la anestesia, a todos los sujetos se les administró una solución cristaloi-de (Plasmalyte®) mediante una bomba de infusión (3 ml/kg/h) durante la duración de la intervención. Adicionalmente, los pacientes recibieron un número variable de bolus de 100 ml de cristaloi-de (Plasmalyte®) o coloide (Volulyte®) según el brazo al que habían sido aleatorizados mediante un sistema de circuito cerrado para alcanzar el objetivo predefinido, dirigido por la variación del volumen sistólico. Se incluyeron 160 sujetos (80 en el brazo de cristaloides y 80 en el brazo de coloides)²⁵.

Tres pacientes fallecieron dentro de los 30 días tras la intervención, todos ellos en el brazo de cristaloides. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el volumen total estimado de pérdida sanguínea durante el intraoperatorio ni tampoco en el porcentaje de pacientes que requirió transfusión de componentes sanguíneos durante el intraoperatorio ni tampoco durante el postoperatorio. No hubo diferencias entre ambos grupos en el riesgo de fallo renal agudo durante el postoperatorio. Un sujeto en cada brazo requirió terapia de reemplazo renal durante el periodo postoperatorio. La incidencia de complicaciones graves fue significativamente inferior en el grupo con coloides (9% vs. 23%). Durante el intraoperatorio y postoperatorio, un número significativamente inferior de pacientes en el brazo de coloides precisó vasopresores (intraoperatorio: 55% vs. 89%; postoperatorio: 4% vs. 18%)²⁵.

Sin embargo, el estudio plantea dudas sobre la comparabilidad de los brazos de tratamiento, ya que se denotan diferencias en ciertas características basales como el tipo de cirugía, la duración de la cirugía, la duración de la anestesia y la duración de la ventilación mecánica, y no se proporciona información sobre si las diferencias son estadísticamente significativas o no. Esta importante incertidumbre pone en cuestión tanto los resultados obtenidos como las conclusiones que podemos extraer de ellos²⁵.

CONCLUSIONES

En pacientes sometidos a intervención quirúrgica que precisan resucitación con fluidos, al comparar HEA frente a soluciones coloides de otro tipo no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en mortalidad ni en el riesgo de requerir terapia de reemplazo renal, tampoco en el subgrupo de pacientes sometidos a cirugía cardíaca. En cuanto a la pérdida sanguínea no es posible extraer conclusiones firmes de acuerdo a los datos disponibles. Los resultados en relación a la coagulación y al riesgo de reintervención quirúrgica favorecerían el empleo de albúmina frente a HEA.

Al comparar HEA frente a cristaloides, no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en mortalidad ni en el riesgo de requerir terapia de reemplazo renal. En relación a la pérdida sanguínea y los parámetros de coagulación, la información obtenida a través de la revisión que incluye un mayor número de estudios apunta a resultados favorables a cristaloides frente a HEA. El ensayo clínico publicado posteriormente no obtuvo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a pérdida sanguínea, sin embargo dicho estudio plantea dudas sobre la comparabilidad de los brazos de tratamiento. No se detectaron diferencias en cuanto a la incidencia de reintervención quirúrgica.

Pacientes con hemorragia aguda debida a traumatismo

Soluciones de HEA frente a otras soluciones coloides

Se dispone de un pequeño ensayo clínico de 1999 que incluyó 45 pacientes con traumatismo contuso, los cuales fueron aleatorizados a recibir HEA (250 kDa/0,45) o gelatina para la resucitación durante las primeras 24 horas posteriores al traumatismo²⁶.

Los pacientes en el brazo de gelatina eran más jóvenes que los sujetos en el brazo de HEA (44 años (rango: 16-83) con HEA vs. 32 años (rango: 19-69) con gelatina, $p=0,02$), lo que se debe tener en cuenta para la interpretación de los resultados²⁶.



Tres pacientes del brazo de HEA fallecieron en las primeras 24 horas y un paciente adicional dentro del mismo grupo falleció dentro de los 5 días post-resucitación (13% de fallecimientos sobre el total de pacientes tratados con HEA), mientras que en el brazo de gelatina no hubo fallecimientos. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos brazos de tratamiento en los parámetros hematológicos (hemoglobina, leucocitos, plaquetas, tiempo de protrombina o TTPa) dentro de los 5 días posteriores a la resucitación con fluidos, excepto para la hemoglobina en el 5° día [$11,2 \pm 0,7$ g/dl con HEA vs. $10,4 \pm 0,6$ g/dl con gelatina] y el recuento leucocitario en el 4° día [$9,18 \pm 1,43$ con HEA vs. $7,39 \pm 1,01$ con gelatina], siendo ambos significativamente superiores para HEA según los autores, aunque existen dudas al respecto. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en la concentración sérica de creatinina durante los primeros 5 días tras la resucitación²⁶.

Soluciones de HEA frente a cristaloides

Se dispone de un ensayo clínico aleatorizado doble ciego publicado en 2011 que comparó la resucitación con fluidos con suero fisiológico frente a HEA 130/0,4 en pacientes con traumatismo grave (contuso o penetrante) que requerían más de 3 litros para volumen de fluidos para resucitación²⁷.

Se incluyeron 109 sujetos que fueron aleatorizados de forma separada en función del tipo de traumatismo (contuso o grave). Las características basales de los sujetos de ambos brazos de tratamiento fueron similares, excepto la gravedad de la lesión que dentro del grupo con traumatismo contuso fue significativamente superior para el brazo de tratamiento con HEA frente al tratado con suero fisiológico²⁷.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en mortalidad entre ambos brazos de tratamiento. En el grupo de sujetos con traumatismo contuso el requerimiento de concentrados de hematíes, plasma fresco congelado y plaquetas fue significativamente superior en el brazo de tratamiento con HEA frente a los tratados con suero fisiológico [concentrados de hematíes: 2.943 ml con HEA vs. 1.473 ml con suero fisiológico; plasma fres-

co congelado: 1.045 ml con HEA vs. 349 ml con suero fisiológico; plaquetas: 225 ml con HEA vs. 45 ml con suero fisiológico]. Sin embargo, se debe tener en cuenta que lo sujetos en el brazo de HEA tenían una gravedad mayor a nivel basal que los del brazo de suero fisiológico²⁷.

En el grupo de traumatismos penetrantes no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos brazos de tratamiento en cuanto al requerimiento de productos sanguíneos. Los sujetos en el grupo de traumatismo penetrante tratados con suero fisiológico tuvieron una incidencia significativamente superior de daño renal [16% vs. 0%], pero no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al requerimiento de diálisis [6% con suero fisiológico vs. 0% con HEA]. En el grupo de traumatismos contusos no hubo diferencias entre ambos brazos en el riesgo de daño renal ni el requerimiento de diálisis. Por otro lado, 17 sujetos presentaron eventos adversos graves (grupo de traumatismo contuso: 4 tratados con suero fisiológico vs. 3 con HEA; traumatismo penetrante: 8 con suero fisiológico vs. 2 con HEA). Tres sujetos en el grupo de traumatismo penetrante tratado con suero fisiológico presentaron síndrome compartimental abdominal frente a ninguno en el resto de grupos²⁷.

Se dispone de otro ensayo clínico aleatorizado publicado en 2016 que incluyó 100 sujetos con shock hemorrágico debido a trauma con afectación de tejidos que fueron aleatorizados a recibir HEA (Voluven®) o suero fisiológico para la resucitación inmediata, sin embargo, no se analizó ninguna de las variables de resultado predefinidas en la pregunta PICO como claves o importantes²⁸.

CONCLUSIONES

Al comparar el empleo de HEA frente a otro tipo de soluciones coloides en pacientes con traumatismo, en concreto frente a gelatina, los datos apuntan a un mayor riesgo de mortalidad con HEA, aunque en general no se obtuvieron diferencias significativas entre ambos brazos en cuanto a parámetros hematológicos ni tampoco en los valores de creatinina. Sin embargo, los resultados se deben tomar con cautela ya que provienen de un único ensayo



clínico de 1999 con un tamaño muestral reducido y en el que existen diferencias entre ambos brazos en cuanto a la edad de los pacientes.

En relación a la resucitación con HEA frente a soluciones cristaloides, en concreto suero fisiológico, no hubo diferencias relevantes en mortalidad ni en el riesgo de requerir terapia de reemplazo renal. En cuanto al requerimiento de transfusión, en los pacientes con traumatismo contuso se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas a favor de suero fisiológico, no hallando diferencias en el grupo con traumatismo penetrante. Sin embargo, los resultados en cuanto al grupo de sujetos con traumatismo contuso se deben interpretar con precaución debido a que existían diferencias reseñables entre los brazos de tratamiento en cuanto a la gravedad de los sujetos.

Pacientes pediátricos

Soluciones de HEA frente a otro tipo de soluciones coloides

Se dispone de un ensayo clínico doble ciego, aleatorizado, controlado y de grupos paralelos publicado en 2013 que incluye niños entre 2-12 años sometidos a cirugía programada a corazón abierto debido a enfermedad cardíaca congénita y bajo circulación extracorpórea pertenecientes a 2 centros²⁹.

Los sujetos fueron aleatorizados a recibir HEA 6% (Voluven®) o albúmina humana al 5% para el reemplazo de volumen intraoperatorio. Se trata de un estudio con un tamaño muestral reducido, ya que se analizaron 31 pacientes en el grupo de HEA y 30 (para ciertas variables 29) en el grupo de albúmina²⁹.

No hubo diferencias estadísticamente significativas en las características basales de los pacientes a excepción de la duración de la circulación extracorpórea y el pinzamiento de la aorta, que fueron superiores para el grupo de HEA. Ningún paciente falleció en ninguno de los grupos dentro de los 28 días postintervención. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en la hemostasia (hemoglobina, INR, TTPa, fibrinógeno, plaquetas), en el requerimiento de

transfusión ni en los parámetros hemodinámicos (tensión arterial sistólica y diastólica, frecuencia cardíaca, presión venosa central)²⁹.

Dos pacientes en el grupo de albúmina requirieron terapia de reemplazo renal durante el periodo de estudio frente a ningún paciente en el grupo de HEA. No hubo diferencias estadísticamente significativas en los valores de creatinina y urea entre ambos grupos a la llegada a UCI ni tampoco a la mañana siguiente a la intervención. Un total de 11 sujetos en el brazo de HEA y 7 sujetos en el brazo de albúmina presentaron eventos adversos graves (en total 16 eventos adversos graves con HEA vs. 20 eventos adversos graves con albúmina)²⁹. Sin embargo, se trata de un estudio pequeño, por lo que los datos se deben considerar con cautela. A esto se añade la existencia de desviaciones del protocolo que afectaron al menos a 5 sujetos (n=1 con HEA y n=4 con albúmina). Este hecho se debe tener en cuenta ya que la mayor parte de las variables de resultado se analizaron en la población por intención de tratar que incluía a dichos sujetos, lo que supone una limitación importante que se debe tener en consideración para la interpretación de los resultados²⁹.

Un estudio retrospectivo publicado en 2015 analizó la eficacia y seguridad de HEA 6% 130/0,4 en comparación con albúmina humana para el reemplazo de volumen intraoperatorio en niños sometidos a cirugía cardíaca³⁰.

Se incluyeron un total de 1.495 niños en el análisis con una edad media de 34-35 meses de edad. Se realizó emparejamiento por índice de propensión³⁰.

La mortalidad fue comparable en ambos grupos (2,1% con HEA vs. 2,3% con albúmina). El sangrado intraoperatorio (48,6±28,6 ml/kg con albúmina vs. 35,8±28,6 ml/kg con HEA) y total (87,1±77,2 ml/kg para albúmina vs. 70,3±55,2 ml/kg con HEA), así como la pérdida sanguínea (37,9±26,9 ml/kg para albúmina vs. 24,7±19,3 ml/kg para HEA) fueron significativamente inferiores en el grupo de HEA³⁰.

La cantidad de concentrados de hematíes y plasma fresco congelado transfundido durante el intraoperatorio y durante los 3 primeros días postoperatorios fue significativamente inferior en el brazo



de HEA. Las diferencias en el caso de transfusión de concentrados de plaquetas no fueron estadísticamente significativas. No hubo diferencias entre ambos brazos en el nivel de hemoglobina en el preoperatorio ni en el postoperatorio inmediato tras ajustar por factores de confusión³⁰.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de sujetos que precisó terapia de reemplazo renal, asistencia cardiaca postoperatoria o reintervención debido a sangrado³⁰.

Soluciones de HEA frente a otro tipo de soluciones coloides o cristaloides

Se dispone de una revisión publicada en 2015 que analiza la seguridad del empleo de HEA 6% de bajo peso molecular (130.000 Da y 200.000 Da) para la expansión de volumen en pacientes pediátricos³¹.

Se incluyeron 13 ensayos clínicos aleatorizados incluyendo un total de 1.156 sujetos. Los comparadores fueron albúmina 5%, dextrano 5-6%, Ringer acetato, Ringer lactato, plasma fresco congelado y gelatina 4%, siendo muy reducido el porcentaje de estudios que incluían soluciones cristaloides como comparador. La calidad de los estudios fue baja en 6 estudios³¹.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad total [4 estudios, n=310, DR: -0,01 IC95% (-0,05 a +0,03); I²=6%] ni en el valor de creatinina [3 estudios, n=205, DM: 1,81 IC95% (-0,35 a +3,98), I²=0%]³¹.

Las diferencias en cuanto a la pérdida sanguínea [4 estudios, n=292, DM: -9,12 IC95% (-31,06 a +12,82); I²=52%] y TTPa [8 estudios, n=521, DM: 0,01 IC95% (-1,05 a +1,07); I²=42%] no fueron estadísticamente significativas. Sin embargo, se observa cierta heterogeneidad para ambas variables, lo que podría reducir la confianza en los estimadores obtenidos³¹.

El brazo de HEA se asoció con un recuento plaquetario significativamente inferior [5 estudios, n=344, DM: -20,99 IC95% (-32,08 a -9,90); I²=28%]. Las diferencias entre ambos brazos en la presión arterial media [4 estudios, n=240, DM: -0,99 IC95% (-3,22 a

+1,25); I²=0%] y la frecuencia cardiaca [4 estudios, n=279, DM: 2,37 IC95% (-0,39 a +5,12); I²=0%] no fueron estadísticamente significativas³¹.

CONCLUSIONES

La información disponible en cuanto a la comparación de la administración de HEA frente a coloides en pacientes pediátricos se centra en pacientes sometidos a cirugía cardiaca. No se identificaron diferencias estadísticamente significativas en mortalidad, parámetros de coagulación ni en la función renal al comparar HEA frente a albúmina.

No es posible extraer conclusiones sobre la comparación entre HEA y cristaloides debido a que, en la revisión disponible, el brazo comparador incluye tanto soluciones cristaloides como soluciones coloides diferentes a HEA, constituyendo los estudios que incluyen cristaloides un porcentaje muy reducido sobre el total.

Mujeres con hemorragia postparto

La Organización Mundial de la Salud (OMS) elaboró en 2012 una guía de recomendaciones sobre el reemplazo con fluidos en el tratamiento de la hemorragia postparto³².

No se identificó ningún ensayo clínico que comparase de forma directa el uso de coloides frente a otros fluidos en la resucitación en situaciones de hemorragia postparto³².

Se evaluó la evidencia indirecta proveniente de 2 revisiones Cochrane llevadas a cabo en pacientes críticos. En base a ello recomendaron preferiblemente el uso de soluciones isotónicas cristaloides frente al uso de coloides para la resucitación inicial con fluidos intravenosos en hemorragia postparto³². Sin embargo, se debe tener en cuenta que las conclusiones se extrajeron a través de evidencia indirecta llevada a cabo en una población diferente.

Posteriormente, en el año 2014 la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) llevó a cabo una revisión sobre la utilización de HEA en hemorragia postparto³³. No se identificó



ningún estudio que analizase la eficacia clínica ni los riesgos asociados al uso de HEA en comparación con otros expansores de plasma en mujeres con hemorragia postparto. Únicamente se identificó la guía de práctica clínica elaborada por la OMS comentada anteriormente.

Por tanto, se concluye que no existe una evidencia sólida acerca del balance beneficio-riesgo de emplear HEA frente a otros expansores de plasma en la hemorragia postparto³³.

Hasta la fecha no se dispone de ningún ensayo clínico ni estudio comparativo que analice la eficacia y seguridad de HEA frente a otras alternativas específicamente en la hemorragia postparto.

Otras aplicaciones: resección endoscópica de pólipos intestinales

Las soluciones de HEA se administran por vía submucosa con el fin de conseguir la elevación de la capa submucosa de manera que se facilite la resección endoscópica de pólipos intestinales.

Se dispone de una revisión sistemática publicada en 2017 que analiza la eficacia y seguridad de la administración submucosa de suero fisiológico frente a otras soluciones viscosas para la resección endoscópica de la mucosa. Se incluyeron 5 estudios (504 sujetos). Las soluciones viscosas que se incluyeron en dichos estudios fueron: HEA, dextrosa 50%, hialuronato sódico, ácido hialurónico y gelatina succinilada. El tamaño medio de los pólipos era similar en ambos grupos (20,84 mm en el brazo de suero fisiológico y 21,44 mm en el brazo de soluciones viscosas)³⁴.

En el brazo de las soluciones viscosas hubo un mayor número de resección en bloque [5 estudios, $n=504$, OR: 1,91 IC95% (1,11, 3,29); $I^2=0\%$]. El porcentaje de lesiones residuales fue significativamente inferior con las soluciones viscosas [4 estudios, $n=401$, OR: 0,54 IC95% (0,32, 0,91); $I^2=0\%$]. No hubo diferencias en el número de sujetos que precisó coagulación con plasma de argón para el tratamiento de lesiones residuales [OR: 1,07 IC95% (0,40, 2,84); $I^2=0\%$]³⁴.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de eventos adversos [5 estudios, $n=504$, OR: 0,90 IC95% (0,48, 1,70); $I^2=0\%$] ni en el porcentaje de sujetos que presentó sangrado postpolipectomía [8,7% con suero fisiológico vs. 4,8% con soluciones viscosas, OR: 0,52 IC95% (0,25, 1,07)]. Un paciente en el brazo de soluciones viscosas y ninguno en el brazo de suero fisiológico presentó perforación colónica³⁴. Sin embargo tan sólo uno de los estudios incluidos en la revisión se empleó HEA como solución viscosa³⁵.

Se trata de un estudio observacional de pequeño tamaño muestral (49 sujetos) que incluía sujetos con tumores colorrectales de más de 3 cm y en el que además de HEA o suero fisiológico los pacientes recibieron adrenalina³⁵.

La duración de la elevación de la capa submucosa fue significativamente superior en el grupo con HEA (18,5 minutos vs. 11,6 minutos) y el tiempo requerido para la resección del tumor fue significativamente superior en el grupo con suero fisiológico (22,8 minutos vs. 20,15 minutos). Sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el número de pacientes en los que se obtuvo resección macroscópica completa (24 pacientes con HEA vs. 23 pacientes con suero fisiológico)³⁵.

El porcentaje de pacientes que presentó complicaciones no mostró diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (4 pacientes con HEA vs. 6 pacientes con suero fisiológico). En concreto las complicaciones hemorrágicas fueron más frecuentes en el brazo de suero fisiológico (6 sujetos vs. 1 sujeto). El resto de complicaciones se debieron a perforación colónica (1 sujeto en el brazo de HEA) y síndrome postpolipectomía (2 sujetos en el brazo de HEA)³⁵.



CONCLUSIONES GENERALES

En base a los resultados observados en las variables “claves” e “importantes” definidas previamente a la realización de este informe, se resumen las conclusiones en las indicaciones evaluadas:

Pacientes sometidos a intervención quirúrgica

HEA frente a soluciones cristaloides

No se han encontrado diferencias en mortalidad, en la incidencia de fallo renal agudo ni en el riesgo de requerir terapia de reemplazo renal. La información de mayor calidad disponible apunta a resultados favorables a cristaloides en relación a los parámetros de coagulación.

HEA frente a otro tipo de soluciones coloides

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en mortalidad, en la incidencia de fallo renal ni en el riesgo de requerir terapia de reemplazo renal. Sin embargo, la albúmina presenta resultados superiores a HEA en cuanto a la coagulación.

Pacientes con hemorragia aguda debida a traumatismo

HEA frente a soluciones cristaloides

No se han identificado diferencias destacables en mortalidad ni en el riesgo de requerir terapia de reemplazo renal. En cuanto al requerimiento de transfusión, no se han encontrado diferencias en los pacientes con traumatismo penetrante, y en los pacientes con traumatismo contuso los resultados son favorables a suero fisiológico, aunque estos datos se deben interpretar con cautela.

HEA frente a otro tipo de soluciones coloides

La limitada información disponible sugiere pero no confirma un mayor riesgo de mortalidad con HEA. No se han identificado diferencias significativas en cuanto a parámetros hematológicos ni en la función renal.

Pacientes pediátricos

HEA frente a soluciones cristaloides

Con la información disponible no es posible obtener conclusiones al respecto.

HEA frente a otro tipo de soluciones coloides

No se han encontrado diferencias reseñables en mortalidad, parámetros de coagulación ni en la función renal.

Mujeres con hemorragia postparto

HEA frente a soluciones cristaloides

No se dispone de estudios llevados a cabo específicamente en esta población, por lo que no es posible extraer conclusiones firmes.

HEA frente a otro tipo de soluciones coloides

No se dispone de estudios acerca del balance beneficio-riesgo de emplear HEA frente a otro tipo de soluciones coloides en esta población concreta, por lo que no es posible extraer conclusiones al respecto.

Otras aplicaciones: Resección endoscópica de pólipos intestinales

HEA frente a soluciones cristaloides

Las soluciones viscosas como HEA, dextrosa o gelatina muestran resultados superiores al empleo de suero fisiológico en cuanto al porcentaje de resección en bloque y la duración de la elevación de la capa submucosa, sin presentar diferencias destacables en seguridad.

HEA frente a otro tipo de soluciones coloides

No se dispone de estudios que comparen de forma directa la administración de HEA frente a otro tipo de soluciones coloides para la resección de pólipos.



Propuesta Grupo MAPAC

De manera general, de acuerdo con la evidencia disponible y con las recomendaciones de las diferentes instituciones y organizaciones internacionales, la resucitación con fluidos se debería realizar con soluciones cristaloides como primera medida, debiendo reservar las soluciones coloides para aquellas situaciones en las que no se obtienen resultados satisfactorios tras la administración de cristaloides.

En cuanto al tipo de soluciones coloides, el HEA se encuentra contraindicado, entre otros, en pacientes críticos, en pacientes con alteración de la función renal, hepática y de la coagulación, y en pacientes con sepsis. En estos últimos, el HEA se asocia a un mayor riesgo de fallo renal agudo y terapia de reemplazo renal.

En pacientes quirúrgicos, pacientes con traumatismo, pacientes pediátricos y en mujeres con hemorragia postparto, podrían emplearse soluciones de HEA en el tratamiento de la hipovolemia causada por hemorragia aguda cuando el tratamiento con cristaloides no haya resultado efectivo y se considere necesario su uso, siempre que no concurra la existencia de condiciones que contraindiquen expresamente su uso recogidas en la ficha técnica del producto.

En cuanto a la resección endoscópica de pólipos intestinales, se debería anteponer el empleo de soluciones viscosas frente a cristaloides. La administración de soluciones de HEA por vía submucosa para la resección de pólipos no constituye una indicación autorizada en ficha técnica y su prescripción se encuentra restringida a través del Programa de Acceso Controlado. Por tanto, no se podrán emplear soluciones de HEA para la resección endoscópica de pólipos intestinales, debiendo utilizar otro tipo de soluciones disponibles como dextrosa o gelatina.



Bibliografía

1. 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;50:144-54. doi: 10.1016/j.jcrc.2018.11.031.
2. Garnacho-Montero J, Fernández-Mondéjar E, Ferrer-Roca R, Herrera-Gutiérrez ME, Lorente JA, Ruiz-Santana S, et al. Cristaloides y coloides en la reanimación del paciente crítico. *Med Intensiva* 2015;39(5):303-15. doi: 10.1016/j.medint.2014.12.007.
3. Lewis SR, Pritchard MW, Evans DJ, Butler AR, Alderson P, Smith AF, et al. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill people. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;8:CD000567. doi: 10.1002/14651858.CD000567.pub7.
4. [Fichas técnicas medicamentos. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.](#)
5. [Bot Plus. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos.](#)
6. Weiss R, Wenk M, Van Aken H, Zwißler B, Chappell D, Zarbock A. HES or How to End Science. *Anesth Analg* 2018;127(6):1440-1444. doi: 10.1213/ANE.0000000000003796.
7. [Ficha técnica Voluven®. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.](#)
8. [Hydroxyethyl starch solutions: CMDh introduces new measures to protect patients. European Medicines Agency \(EMA\). 2018.](#)
9. Comunicación dirigida a profesionales sanitarios. Soluciones para perfusión de hidroxietil almidón (HEA): nuevas medidas para reforzar las restricciones de uso ya existentes. Fresenius Kabi, B. Braun. 2019
10. Doshi P. EMA recommendation on hydroxyethyl starch solutions obscured controversy. *BMJ* 2018;360:k1287. doi: 10.1136/bmj.k1287.
11. [Soluciones de hidroxietil-almidón \(HEA\) inicio del programa de acceso controlado. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 2019.](#)
12. Wise J. Boldt: the great pretender. *BMJ* 2013;346:f1738. doi: 10.1136/bmj.f1738.
13. Haase, N, Perner A, Inkeri Hennings L, Siegmund M, Lauridson B Wetterslev M, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.38-0.45 versus crystalloid or albumin in patients with sepsis: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *BMJ* 2013;346:f839. doi: 10.1136/bmj.f839.
14. Zarychanski, R, Abou-Setta A, Turgeon A, Houston, B, McIntyre, L, Marshall JC, et al. Association of hydroxyethyl starch administration with mortality and acute kidney injury in critically ill patients requiring volume resuscitation a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2013;309:678-88. doi: 10.1001/jama.2013.430.
15. [When you have 94 retractions, what's two more?](#)
16. Doshi. Update: New England Journal of Medicine publishes correction to 2012 CHEST trial of hydroxyethyl starch versus colloids. *BMJ* 2016;352:i1571. doi: 10.1136/bmj.i1571.
17. Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, Duranteau J, Filipescu D, Hunt BJ, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition. *Crit Care* 2019;23(1):98. doi: 10.1186/s13054-019-2347-3.
18. [Intravenous fluid therapy in adults in hospital. NICE. 2013 \(actualizado a 2017\).](#)
19. [Do not do recommendation. NICE. 2016.](#)
20. [Voluven® full prescribing information. FDA.](#)
21. Gillies MA, Habicher M, Jhanji S, Sander M, Mythen M, Hamilton M, et al. Incidence of postoperative death and acute kidney injury associated with i.v. 6% hydroxyethyl starch use: systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* 2014;112(1):25-34. doi: 10.1093/bja/aet303.
22. Rasmussen KC, Secher NH, Pedersen T. Effect of perioperative crystalloid or colloid fluid therapy on hemorrhage, coagulation competence, and outcome: A systematic review and stratified meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Aug;95(31):e4498. doi: 10.1097/MD.0000000000004498.
23. Galvez K, Cortes C. Tromboelastografía: nuevos conceptos en la fisiología de la hemostasia y su correlación con la coagulopatía asociada al trauma. *Rev Colomb Anestesiol* 2012;40:224-230. doi: 10.1016/j.rca.2012.05.002
24. Raiman M, Mitchell CG, Biccari BM, Rodseth RN. Comparison of hydroxyethyl starch colloids with crystalloids for surgical patients: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Anaesthesiol* 2016;33(1):42-8. doi: 10.1097/EJA.0000000000000328.
25. Joosten A, Delaporte A, Ickx B, Touihri K, Stany I, Barvais L, et al. Crystalloid versus Colloid for Intraoperative Goal-directed Fluid Therapy Using a Closed-loop System: A Randomized, Double-blinded, Controlled Trial in Major Abdominal Surgery. *Anesthesiology* 2018;128(1):55-66. doi: 10.1097/ALN.0000000000001936.
26. Allison KP, Gosling P, Jones S, Pallister I, Porter KM. Randomized trial of hydroxyethyl starch versus gelatine for trauma resuscitation. *J Trauma* 1999; 47(6):1114-21.
27. James MF, Michell WL, Joubert IA, Nicol AJ, Navsaria PH, Gillespie RS. Resuscitation with hydroxyethyl starch improves renal function and lactate clearance in penetrating trauma in a randomized controlled study: the FIRST trial (Fluids in Resuscitation of Severe Trauma). *Br J Anaesth* 2011;107(5):693-702. doi: 10.1093/bja/aer229.
28. Masoumi K, Forouzan A, Darian



AA, Rafaty Navaii A. Comparison of the Effectiveness of Hydroxyethyl Starch (Voluven) Solution With Normal Saline in Hemorrhagic Shock Treatment in Trauma. *J Clin Med Res* 2016;8(11):815-8.

29. Van der Linden P, De Villé A, Hofer A, Heschl M, Gombotz H. Six percent hydroxyethyl starch 130/0.4 (Voluven®) versus 5% human serum albumin for volume replacement therapy during elective open-heart surgery in pediatric patients. *Anesthesiology* 2013;119(6):1296-309. doi: 10.1097/ALN.0b013e3182a6b387.

30. Van der Linden P, Dumoulin M, Van Lerberghe C, Torres CS, Willems A, Faraoni D. Efficacy and safety of 6% hydroxyethyl starch 130/0.4 (Voluven) for perioperative volume replacement in children undergoing cardiac surgery: a propensity-matched analysis. *Crit Care* 2015;19:87. doi: 10.1186/s13054-015-0830-z.

31. Li L, Li Y, Xu X, Xu B, Ren R, Liu Y, et al. Safety evaluation on low-molecular-weight hydroxyethyl starch for volume expansion therapy in pediatric patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care* 2015;19:79. doi:10.1186/s13054-015-0815-y.

32. WHO Reproductive Health Library. WHO recommendation on the use of fluid replacement for the treatment of postpartum haemorrhage (September 2012). The WHO Reproductive Health Library; Geneva: World Health Organization.

33. Hydroxyethyl Starch Use for Patients with Postpartum Hemorrhage: A Review of Clinical Effectiveness, Safety, and Guidelines [Internet]. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Ottawa (ON); 2014.

34. Yandrapu H, Desai M, Siddique S, Vennalganti P, Vennalaganti S, Parasa S, et al. Normal saline solution versus

other viscous solutions for submucosal injection during endoscopic mucosal resection: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. 2017;85(4):693-699. doi: 10.1016/j.gie.2016.12.003.

35. Fasoulas K, Lazaraki G, Chatzima-vroudis G, Paroutoglou G, Katsinelos T, Dimou E, et al. Endoscopic mucosal resection of giant laterally spreading tumors with submucosal injection of hydroxyethyl starch: comparative study with normal saline solution. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2012;22(3):272-8. doi:10.1097/SLE.0b013e318251553c.



Servicio Navarro de Salud
Osasunbidea

Sección de Innovación y Organización

ISSN 2695-9135. **Información** Servicio Navarro de Salud / Osasunbidea. Calle Tudela 20, planta 1. 31003 Pamplona. **Teléfono** +34 848428176 **E-mail** secinnorg@navarra.es **Web** www.sieci.navarra.es **Comité editorial Presidente** Juan Erviti López **Vocales** Jon Ariceta Iraola, Elena Antoñanzas Baztán, M^a Carmen Bacaicoa Saralegui, Federico Bolado Concejo, M^a Concepción Celaya Lecea, Nuria Chivite Fernández, Iñaki Elejalde Guerra, Daniel Etxeberria Lekuona, Inmaculada Gimena Ramos, Helena Gómez Herrero, Javier González Arteaga, Javier Gorricho Mendivil, Javier Herrera Cabezón, Ainhoa Iceta Lizarraga, Jesús Jiménez Calvo, Javier Lafita Tejedor, Leire Leache Alegría, Óscar Lecea Juárez, Julián Libroero López, Ana Mateo Cervera, Javier Martínez de Morentin, Nicolás Martínez Velilla, Manuel Montesino Semper, Marian Nuín Villanueva, Ana Otamendi Murillo, Luisa Pérez Ayerra, Adriana Rivero Marcotegui, Isabel Rodrigo Rincón, Javier Royo Moya, Ángel Sampéris Legarre, Eva Turumbay Ramírez, Francisco Javier Turumbay Ranz, Jesús Zabaleta Jurío. **Editor** Luis Carlos Saiz Fernández.