

# Eficacia, efectividad, seguridad y eficiencia de las soluciones colooides para el manejo de pacientes en edad pediátrica

Informes de Evaluación  
de Tecnologías Sanitarias.

**INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN**



MINISTERIO  
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES  
E IGUALDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN  
de Tecnologías y Prácticas del Sistema Nacional de Salud



Instituto Aragonés de  
Ciencias de la Salud



# Eficacia, efectividad, seguridad y eficiencia de las soluciones colooides para el manejo de pacientes en edad pediátrica

Informes de Evaluación  
de Tecnologías Sanitarias.

**INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN**



MINISTERIO  
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES  
E IGUALDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN  
DE TECNOLOGÍAS Y PRÁCTICAS DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD



Instituto Aragonés de  
Ciencias de la Salud

Eficacia, efectividad, seguridad y eficiencia de las soluciones coloides para el manejo de pacientes en edad pediátrica / Sergio Maeso Martínez...[et al]. – Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; Zaragoza: Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS), 2017  
162 p. ; 24 cm. – (Informes, estudios e investigación) (Informes de evaluación de tecnologías sanitarias. IACS)

NIPO: 731-18-008-X

1. Soluciones coloides 2. Cirugía pediátrica

I. Maeso Martínez, Sergio II. España. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad III. Aragón. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS)

Edición: 2017

Edita: Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad  
Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS)

NIPO: 731-18-008-X

Maquetación: ARPIrelieve, S. A.

Este documento se ha realizado al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Economía y Competitividad, y el Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS), en el marco del desarrollo de actividades de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS, financiadas por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

Para citar este informe:

Maeso Martínez S, Blas Díez MP, Muñoz Fernández C, Martín Sánchez JI. Eficacia, efectividad, seguridad y eficiencia de las soluciones coloides para el manejo de pacientes en edad pediátrica. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud; 2017. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: IACS.



# Índice

<b>Resumen ejecutivo</b>	13
<b>Executive summary</b>	19
<b>Índice de tablas y figuras</b>	23
<b>Listado de abreviaturas</b>	25
<b>Introducción</b>	27
<b>Objetivos</b>	37
<b>Metodología</b>	39
<b>Resultados</b>	51
<b>Resultados de la búsqueda bibliográfica</b>	51
<b>Evaluación de la calidad de los estudios incluidos</b>	55
<b>Resultados de los estudios incluidos</b>	59
<b>Síntesis de la evidencia</b>	94
<b>Evaluación de la eficiencia</b>	124
<b>Discusión</b>	143
<b>Conclusiones</b>	149
<b>Recomendaciones</b>	151
<b>Artículos incluidos en la revisión</b>	153
<b>Bibliografía</b>	155
<b>Anexos</b>	169
<b>Anexo I: Valores normales de las variables de resultado</b>	169

<b>Anexo II: Estrategias de búsqueda</b>	172
<b>Anexo III: Artículos excluidos tras revisar el texto completo y los motivos</b>	178
<b>Anexo IV: Tablas de síntesis de la evidencia de los estudios incluidos</b>	180
<b>Anexo V: Tablas de riesgo de sesgo de los estudios incluidos</b>	194
<b>Anexo VI: Variables de resultado analizadas en los estudios incluidos</b>	206
<b>Anexo VII: Entidades participantes en los estudios incluidos</b>	217
<b>Anexo VIII: Evaluación formal de la evidencia</b>	218
<b>Anexo IX: Costes de las distintas presentaciones farmacológicas de coloides comercializadas en España</b>	238
<b>Anexo X: Contribución de los autores</b>	244



# Autoría

## **Autores:**

María Pilar Blas Díez. Documentalista. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud. Zaragoza.

Sergio Maeso Martínez. Médico Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública. Madrid.

Juan Ignacio Martín Sánchez. Médico Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud. Zaragoza.

Celia Muñoz Fernández. Economista de la Salud. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud. Zaragoza.

## **Panelistas. Elaboración de recomendaciones:**

Néstor Busto Aguirreurreta. Médico Especialista en Anestesiología y Reanimación. Complejo Hospitalario de Navarra-Unidad de Anestesia Infantil. Navarra.

José María Calvo Vecino. Médico Especialista en Anestesiología y Reanimación. Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid.

Mónica Hervías Sanz. Médico Especialista en Anestesiología y Reanimación. HGU Gregorio Marañón. Madrid.

Antonio Pérez Ferrer. Médico Especialista en Anestesiología y Reanimación. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

## **Revisión externa:**

Rubén Casans Francés. Médico Especialista en Anestesiología y Reanimación. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza.

María Isabel Fernández Jurado. Médico Especialista en Anestesiología y Reanimación. Hospital Materno Infantil-Hospital Regional Universitario de Málaga. Málaga.

Daciano Gaona Atienza. Médico Especialista en Anestesiología y Reanimación. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia.

Miguel Ángel Palomero Rodríguez. Médico Especialista en Anestesiología y Reanimación. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

# Declaración de interés

Los siguientes Autores han declarado ausencia de intereses:

María Pilar Blas Diez, Sergio Maeso Martínez, Celia Muñoz Fernández.

Juan Ignacio Martín Sánchez ha recibido financiación de Merck Saharp & Dohme (MSD) para la asistencia a reuniones, congresos y cursos,

Los siguientes revisores externos han declarado ausencia de intereses:

María Isabel Fernández Jurado, Miguel Ángel Palomero Rodríguez.

Rubén Casans Francés, ha recibido ha recibido financiación de Fresenius Kabi y Edwards Lifesciences para la asistencia a reuniones, congresos y cursos. Y ha recibido honorarios de Delflex Medical y Edwards Lifesciences, en concepto de ponencias.

Daciano Álvaro Gaona Atienza, ha recibido financiación de FIIS, Vygon para la asistencia a reuniones, congresos y cursos,

Los siguientes Panelistas elaboradores de recomendaciones han declarado ausencia de intereses:

José María Calvo Vecino.

Nestor Busto Aguirreurreta, ha recibido financiación de Baxter para la asistencia a reuniones, congresos y cursos. Y ayuda económica para la financiación de una investigación por parte de Baxter.

Mónica Hervías Sanz, ha recibido financiación de MSD y Covidien, para la asistencia a reuniones, congresos y cursos. Ha recibido honorarios de Covidien y Fresenius, en concepto de ponencias. Y ha realizado consultoría para Medtronic, Abbie, compañía farmacéutica/otras tecnologías. También ha recibido financiación de programas educativos o cursos organizados por su sección por parte de Abbvie, Braun, CSL Behring, Maquet, Teleflex, Vygon, Fresenius, Medtronic, Orion Pharma, para la formación de anestesiólogos pediátricos y cardíacos.

Antonio Pérez Ferrer, ha recibido honorarios de Octapharma y CLS Behring, en concepto de ponencias



# Resumen ejecutivo

## Introducción

Los coloides se clasifican en naturales y sintéticos. La albúmina es el coloide natural más utilizado en pediatría. Los coloides sintéticos pertenecen a tres grupos: dextranos, gelatinas e hidroxietilalmidones. No se dispone de literatura sobre la utilización de coloides en edad pediátrica en el entorno quirúrgico. Por el momento no hay una posición generalmente aceptada sobre el coloide más adecuado para uso pediátrico con respecto a la eficacia y la seguridad. El objetivo es identificar la solución coloide más efectiva y segura en cirugía pediátrica y describir las publicaciones que realicen evaluación económica de las distintas alternativas terapéuticas con coloides.

## Metodología

Se realiza una revisión sistemática de la literatura científica con la pregunta de investigación siguiente: *“en pacientes en edad pediátrica, prematuros y neonatos que van a ser sometidos a cirugía electiva ¿cuál o cuáles de las soluciones coloides es la más eficaz, efectiva, segura y eficiente?”* Las variables de interés de seguridad, eficacia y efectividad son: mortalidad, sangrado, alteraciones de la coagulación, insuficiencia renal aguda, edema, hipoalbuminemia, prurito y reacciones anafilácticas. La búsqueda bibliográfica tiene lugar en las bases de datos biomédicas: MEDLINE (PubMed), EMBASE, Cochrane Library y bases de datos del CRD (DARE, NHS, EED y HTA). Se evalúa la calidad de los estudios incluidos en esta revisión mediante la aplicación informática elaborada por Osteba. Se metaanalizan los resultados de los estudios incluidos para aquellas variables con datos de al menos dos estudios. Se elaboran las recomendaciones mediante evaluación formal o juicio razonado por parte de un panel de expertos clasificando la calidad de la evidencia siguiendo el sistema del Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Finalmente el texto se presenta a un grupo de revisores externos para su revisión sistematizada.

## Resultados

A través de la búsqueda bibliográfica se localizan 2.111 artículos en total. Se seleccionan 41 artículos para revisar a texto completo, de los cuales 13 son incluidos en la síntesis cualitativa y 8 de ellos se incluyen en los meta-análisis.

Para la comparación de tetra-almidón frente a albúmina se encuentra que no hay diferencias en los indicadores de sangrado (pérdida de sangre, hemoglobina intra y postoperatoria, fibrinógeno, transfusión de eritrocitos o infusión de plasma fresco congelado postoperatorios) excepto el fibrinógeno intraoperatorio que favoreció a la albúmina, ni en los indicadores de la coagulación (tiempo de tromboplastina parcial intra y postoperatorio, tiempo de protrombina postoperatorio o INR intraoperatorio) excepto el recuento plaquetario que favoreció a la albúmina, ni en los indicadores de insuficiencia renal (creatinina en sangre intra y postoperatoria o urea postoperatoria) excepto la urea intraoperatoria que favoreció a la albúmina y en el volumen de orina intraoperatorio que favoreció al tetra-almidón, no hubo diferencias en la estancia en UCI ni en la mortalidad. Si incluimos a Van der Linden 2015<sup>1</sup> encontramos que los indicadores de sangrado (pérdida de sangre intraoperatoria y total medida y calculada y la necesidad de transfusión de eritrocitos postoperatoria) favorecieron al tetra-almidón. La creatinina postoperatoria tiende a favorecer al tetra-almidón. No hay diferencias en la estancia hospitalaria.

La comparación de tetra-almidón frente a gelatina muestra que no hubo diferencias para los indicadores de sangrado (pérdida de sangre total, hemoglobina intraoperatoria, fibrinógeno, hematocrito o transfusión de eritrocitos intra y postoperatorios), ni en los indicadores de la coagulación (tiempo de tromboplastina parcial, INR, antitrombina, factor XIII o recuento plaquetario intraoperatorios) excepto el tiempo de formación del coágulo y la propagación del coágulo-ángulo alfa que favorecieron a la gelatina, ni en los indicadores de insuficiencia renal (insuficiencia renal aguda o diferencia de creatinina y urea entre el post e intraoperatorio) ni en la estancia (en UCI y hospitalaria) ni para los eventos adversos totales, reacción anafiláctica o edema pulmonar.

Para la comparación de gelatina frente a albúmina se encuentra que no hubo diferencias para los indicadores de sangrado (pérdida de sangre, hemoglobina y fibrinógeno); ni en los indicadores de la coagulación (INR, antitrombina, factor XIII o recuento plaquetario intraoperatorios) excepto la firmeza del coágulo máxima que favoreció a la gelatina; ni para los efectos adversos.

Para la comparación de hidroxietilalmidón frente a dextrano se identifica un único estudio que muestra que no hay diferencias para los indicadores de sangrado (pérdida de sangre intraoperatoria o transfusión de eritrocitos postoperatoria); ni para los efectos adversos.

El coste aproximado en España por litro de fármaco es de 421€ para la albúmina, 24€ para el HEA, 10€ para la gelatina y 8€ para el dextrano. Por litro de principio activo, 2622€ albúmina, 265€ hidroxietilalmidón, 239€ gelatina y 76€ para el dextrano.

## Conclusiones

En la comparación entre tetra-almidón y albúmina se encuentran diferencias estadísticamente significativas en el fibrinógeno, en el recuento plaquetario así como en la urea intraoperatoria que favorecen a la albúmina y en el volumen de orina intraoperatorio que favorece al tetra-almidón; sin diferencias en la estancia en UCI ni en la mortalidad. Al incluir a Van der Linden 2015<sup>1</sup> encontramos que los indicadores de sangrado favorecen al tetra-almidón y no hay diferencias en la estancia hospitalaria. En la comparación entre tetra-almidón y gelatina no se encuentran diferencias en los indicadores de sangrado; ni en los indicadores de la coagulación excepto el tiempo de formación del coágulo y la propagación del coágulo-ángulo alfa que favorecen a la gelatina; ni en los indicadores de insuficiencia renal; ni en la estancia; ni en los eventos adversos. En la comparación entre gelatina y albúmina no se encuentran diferencias en los indicadores de sangrado; ni en los indicadores de la coagulación excepto la firmeza del coágulo máxima que favoreció a la gelatina; ni en los efectos adversos. En la comparación entre hidroxietilalmidón y dextrano se identifica un único estudio que no encontró diferencias para los indicadores de sangrado ni para los efectos adversos. El coste aproximado en España por litro de fármaco es de 421€ para la albúmina, 24€ para el HEA, 10€ para la gelatina y 8€ para el dextrano. Por litro de principio activo, 2622€ para albúmina, 265€ hidroxietilalmidón, 239€ gelatina y 76€ para el dextrano.

## Recomendaciones

- Dada la experiencia en su uso y seguridad, en todos los periodos de la edad pediátrica, especialmente en prematuros y neonatos, puede considerarse a la albúmina como el coloide de referencia para el tra-

tamiento de la hipovolemia en cirugía electiva. Grado de recomendación A.

- En edad pediátrica con indicación de cirugía electiva no cardíaca, excluidos los prematuros y neonatos, puede recurrirse a las gelatinas sucesiniladas o al hidroxietilalmidón 130/0,4-0,42 al 6%, para el tratamiento de la hipovolemia. Grado de recomendación A.
- En cirugía pediátrica mayor electiva, en caso de uso de hidroxietilalmidón 130/0,4-0,42 al 6%, sin contraindicaciones como insuficiencia renal, otras alteraciones renales, hepáticas, hematológicas o alérgicas previas, y en la que no se prevea administrar expansores del plasma en dosis repetidas, la dosis no debe superar los 15-20 ml/kg. Grado de recomendación A.
- En cirugía cardíaca electiva con derivación cardiopulmonar, en niños mayores de 1 mes, el uso de gelatinas puede ser considerada como alternativa al uso de albúmina. Grado de recomendación A.

## Recomendaciones para futuras líneas de investigación

- No hay estudios sobre la seguridad de estos productos en dosis repetidas (expansiones del plasma sucesivas), tras superar las dosis recomendadas, ni en qué momento estaría indicado repetirlas, por lo que líneas de investigación futuras podrían centrarse en estos aspectos.
- No se han encontrado pruebas consistentes sobre la eficacia y seguridad del uso de dextranos y nuevas gelatinas, motivo por el que futuras líneas de investigación podrían dirigirse a valorar el balance beneficio-riesgo de su utilización en pacientes pediátricos para el tratamiento de la hipovolemia en la cirugía electiva.
- Existe escasa evidencia sobre la utilización de coloides sintéticos en neonatos y prematuros, por lo que se recomienda que investigaciones futuras incluyan estos segmentos poblacionales y presenten los resultados desagregados.
- En investigaciones futuras acerca de los coloides se recomienda que la pregunta de investigación se centre en un momento concreto del proceso quirúrgico: cebado de la bomba de circulación extracorpórea (si procede), intraoperatorio o en el cuidado del paciente postquirúrgico.



- Sería de interés realizar una investigación mediante revisión sistemática sobre fluidoterapia en pediatría, incluyendo coloides y cristaloides, la cual requeriría del uso de metodología de meta-análisis en red.
- Sería de interés realizar investigación específica sobre fluidoterapia en pediatría, durante la cirugía urgente y emergente.



# Executive summary

## Title

Efficacy, effectiveness, safety and efficiency of colloid solutions for pediatric surgery.

## Background

Colloids are classified into natural and synthetic. Albumin is the natural colloid most often used in pediatrics. Synthetic colloids belong to three groups: dextrans, gelatins and hydroxyethyl starches. There is no literature on the use of colloids in pediatric patients in the surgical environment. At the moment there is no generally accepted position on the most suitable colloid for pediatric use regarding efficacy and safety. The goal is identify the colloid solution more effective and safe in pediatric surgery and describe publications that perform economic evaluation of different therapeutic alternatives with colloids.

## Methods

A systematic review of the scientific literature with the following research question is performed: *“in pediatric patients, premature and neonates undergoing elective surgery what or which of colloids is the most effective, safe and efficient?”* The variables of interest of safety, efficacy and effectiveness are: mortality, bleeding, coagulation disorders, acute renal failure, edema, hypoalbuminemia, pruritus and anaphylactic reactions. The literature search will be made in biomedical databases: MEDLINE (PubMed), EMBASE, Cochrane Library and the CRD databases (DARE, NHS EED and HTA). The quality of the studies included in this review will be evaluated using the computer application developed by Osteba. Meta-analysis of the studies included for those variables with sufficient data of at least two studies are conducted. Recommendations are made by formal assessment or reasoned judgement by a panel of experts rating the quality of evidence following the system of the Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Finally,

the text was presented to a group of external reviewers for reviewing it systematically.

## Results

Through literature search 2.111 items in total were located. 41 articles were selected for full text review, 13 were finally included in the qualitative synthesis and 8 of them could be included in the meta-analysis.

For comparison of tetrastarch against albumin we do not found differences in indicators of bleeding (blood loss, intra and postoperative hemoglobin, fibrinogen, erythrocyte transfusion or infusion of fresh frozen plasma postoperative), except intraoperative fibrinogen favoring albumin, or indicators of coagulation (partial thromboplastin time during and after surgery, time of postoperative prothrombin or INR intraoperatively) except platelet count that favored albumin, or indicators of renal impairment (intra- and postoperative creatinine or postoperative urea) except intraoperative urea favoring albumin and in the intraoperative urine volume favouring tetrastarch, we found no differences in ICU stay or mortality. If we include Van der Linden 2015<sup>1</sup> found that indicators of bleeding (intraoperative and total measured and calculated blood loss and the need for postoperative erythrocytes transfusion) favored tetrastarch. Postoperative creatinine tends to favor tetrastarch. No differences in hospital stay.

For comparison of tetrastarch versus gelatin we do not found no differences for indicators of bleeding (total blood loss, intraoperative hemoglobin, intra- and postoperative fibrinogen, hematocrit or erythrocytes transfusion), or indicators of coagulation (intraoperative partial thromboplastin time, INR, antithrombin, factor XIII or platelet count) except time of clot formation and propagation of clot-angle alpha favored gelatin, or indicators of renal failure (probability of acute renal failure or difference creatinine and urea between the post and intraoperative) or stay (ICU and hospital) or for adverse events total, anaphylactic reaction or pulmonary edema.

For comparison of gelatin against albumin we do not found differences for indicators of bleeding (blood loss, hemoglobin and fibrinogen); or indicators of coagulation (intraoperative INR, antithrombin, factor XIII or platelet count) except maximum clot firmness favoring gelatin; or for adverse effects.

For comparison of dextran against hydroxyethyl starch we find a single study that showed no difference for indicators of bleeding (intraoperative

blood loss or postoperative transfusion of red blood cells); or for adverse effects.

The approximate cost per liter in Spain is €421 for albumin, 24€ for hydroxyethyl starch, 10€ for gelatin and 8€ for dextran. Considering active ingredient costs only €2622 for albumin, €265 for hydroxyethyl starch, €239 for gelatin and €76 for dextran.

## Conclusions

In the comparison between tetrastarch and albumin we found no differences in indicators of bleeding, except fibrinogen favouring albumin, or indicators of coagulation except platelet counts which favours albumin, or indicators of renal failure except intraoperative urea favouring albumin and in the intraoperative urine volume favouring tetrastarch; we found no differences in ICU stay or mortality. If we include Van der Linden 2015<sup>1</sup> we found that bleeding indicators favour the tetrastarch and no difference in hospital stay. In the comparison between gelatine and tetrastarch we found no differences in bleeding indicators; or indicators of coagulation except clotting time and clot propagation angle alpha-clot favouring gelatin; or indicators of renal failure; stay; or adverse events. In the comparison between gelatin and albumin we found no differences in bleeding indicators; or coagulation indicators except maximum clot firmness favouring gelatin; or adverse effects. In the comparison between hydroxyethyl starch and dextran we find a single study that found no difference for bleeding indicators or for adverse effects. The approximate cost per liter in Spain is €421 for albumin, 24€ for hydroxyethyl starch, 10€ for gelatin and 8€ for dextran. Considering active ingredient costs only €2622 for albumin, €265 for hydroxyethyl starch, €239 for gelatin and €76 for dextran.

## Recommendations

- Given the experience in its use and safety, in all periods of paediatric age, especially in premature infants and neonates, albumin could be considered as the reference colloid for the treatment of hypovolemia in elective surgery. Grade of recommendation A.
- In paediatric no cardiac elective surgery, excluding premature infants and neonates, succinylated gelatin or hydroxyethyl starch 130/0,4 or

0,42 at 6% may be used for the treatment of hypovolemia. Grade of recommendation A.

- In major elective paediatric surgery, in case of use of hydroxyethyl starch 130/0,4 or 0,42 at 6%, with no contraindications such as kidney failure, other renal disorders, hepatic, haematological or previous allergic, and which is not foreseen to use plasma expanders in repeated doses, the dose should not exceed 15-20 ml/kg. Grade of recommendation A.
- In elective cardiac surgery with cardiopulmonary bypass in children over 1 month, the use of gelatines can be considered as an alternative to the use of albumin. Grade of recommendation A.

## Recommendations for future research

- There is no studies on the safety of these products in repeated doses (successive expansions of plasma), after overcoming the recommended dose, or at what time would be indicated to repeat, so that future research could focus on these aspects.
- We not found consistent evidence on the efficacy and safety of using dextran and new gelatines, future research could be directed to assess the risk-benefit balance for use in paediatric patients for the treatment of hypovolemia in elective surgery.
- There is few evidence on the use of synthetic colloids in neonates and premature infants, so it is recommended that future research include these population segments and present the results disaggregated.
- In future research on colloids it is recommended that the research question focuses on a particular time of the surgical procedure: extracorporeal circulation pump priming (if applicable), intraoperative or postoperative patient care.
- It would be interesting to conduct an investigation by systematic review of fluid therapy in paediatrics, including colloids and crystalloids, which probably require the use of network meta-analysis methodology.
- It would be interesting to perform specific research on paediatric fluid therapy during urgent and emergency surgery.

# Índice de tablas y figuras

## Lista de tablas

- Tabla 01. Características de los principales coloides utilizados
- Tabla 02. Criterios para valorar la calidad de la evidencia
- Tabla 03. Estudios incluidos con los grupos comparadores y el tipo de cirugía
- Tabla 04. Resumen de la evaluación de la calidad de los estudios incluidos
- Tabla 05. Resultados del estudio Haas 2007
- Tabla 06. Resultados del estudio Standl 2008
- Tabla 07. Resultados del estudio Hanart 2009
- Tabla 08. Resultados del estudio Van der Linden 2013
- Tabla 09. Resultados del estudio Miao 2014
- Tabla 10. Resultados del estudio Van der Linden 2015
- Tabla 11. Resultados del estudio Boldt 1993
- Tabla 12. Resultados del estudio Brutocao 1996
- Tabla 13. Resultados del estudio Mulavisala 2012
- Tabla 14. Resultados del estudio Witt 2008
- Tabla 15. Resultados del estudio Osthaus 2009
- Tabla 16. Resultados del estudio Stoddart 1996
- Tabla 17. Resultados del estudio Aly Hassan 1997
- Tabla 18. Meta-análisis para la comparación tetra-almidón frente a albúmina
- Tabla 19. Meta-análisis para la comparación tetra-almidón frente a albúmina incluyendo Van der Linden 2015
- Tabla 20. Meta-análisis para la comparación tetra-almidón frente a gelatina
- Tabla 21. Meta-análisis para la comparación gelatina frente a albúmina
- Tabla 22. Comparación de costes de las soluciones expansoras del plasma en EEUU

- Tabla 23. Comparación de costes de de las soluciones expansoras del plasma en España
- Tabla 24. Valores del modelo para la comparación tetra-almidón frente a albúmina
- Tabla 25. Valores del modelo para la comparación tetra-almidón frente a gelatina
- Tabla 26. Valores del modelo para la comparación albúmina frente a gelatina
- Tabla 27. Valores del modelo para la comparación tetra-almidón frente a albúmina y gelatina

## Lista de figuras

- Figura 1. Diagrama de flujo de los artículos identificados en cada fase
- Figura 2. Comparaciones entre coloides realizadas en los estudios incluidos
- Figura 3. Resumen riesgo de sesgo
- Figura 4. Gráfico de riesgo de sesgo



# Listado de abreviaturas

AH:	albúmina humana
BCP:	bypass cardiopulmonar
CEC:	circulación extracorpórea
CRD:	centre for reviews and dissemination
Da:	daltons
DE:	desviación estándar
DEX:	dextrano
DM:	diferencia de medias
DME:	diferencia de medias estandarizada
DR:	diferencia de riesgos
EA:	método de efectos aleatorios
ECAS:	ensayos clínicos aleatorizados
EF:	método de efectos fijos
FC:	frecuencia cardíaca
GEL:	gelatina
HEA:	hidroxietilalmidón
IC95%:	intervalo de confianza al 95%
INR:	razón normalizada internacional (international normalized ratio)
IO:	intraoperatorio
IT:	análisis por intención de tratar
IV:	método de la inversa de la varianza
kDa:	kilodaltons
MH:	método de Mantel-Haenszel
NE:	no estimable
OR:	odds ratio/razón de ventaja
PAM:	presión arterial media

PMB:	peso molecular bajo
PMM:	peso molecular medio
PO:	postoperatorio
POC:	presión osmótica coloidal
PP:	análisis por protocolo
PVC:	presión venosa central
RNPT:	recién nacido pre-término
RNT:	recién nacido a término
ROTEM:	tromboelastografía modificada
RR:	riesgo relativo
DIF:	diferencia de iones fuertes
TP:	tiempo protrombina
TT:	tiempo de tromboplastina
TTP:	tiempo de tromboplastina parcial sin activar
TTPA:	tiempo de tromboplastina parcial activado
UCI:	unidad de cuidados intensivos

# Introducción

Existen cambios importantes durante el periodo perioperatorio en la homeostasia hidroelectrolítica derivados de la preparación del paciente antes de la cirugía, del propio acto quirúrgico con su recuperación postoperatoria y de las características de cada paciente. Por otra parte, la mayor parte de los fármacos anestésicos que se utilizan durante el intraoperatorio tienen efectos sobre el aparato cardiovascular que, unidos a los cambios de volumen que se producen durante este periodo, pueden repercutir negativamente. Es por tanto necesario plantear una estrategia de fluidoterapia, o mejor dicho, de reemplazo de volumen intravascular, durante el periodo perioperatorio con el objetivo de mantener la homeostasis hidroelectrolítica y estabilidad cardiovascular, reponiendo la pérdida de fluidos<sup>2</sup>.

La correcta infusión de líquidos perioperatorios requiere la elección de un determinado fluido tanto en volumen, como en composición y características. La reposición de volumen en la edad pediátrica, se basa en el conocimiento de los cambios fisiológicos que ocurren durante la misma, comenzando desde el recién nacido hasta el periodo de la adolescencia añadido a las alteraciones hídricas asociadas a la patología de base y al proceso quirúrgico del paciente. A nivel fisiológico existen importantes diferencias con el adulto, principalmente relacionadas con la cantidad y distribución del agua corporal, y con la funcionalidad de procesos reguladores de la homeostasis hidroelectrolítica, tanto a nivel renal como cardiovascular. Es también importante la correcta valoración del estado de hidratación del paciente pediátrico, ya que su especial vulnerabilidad a la deshidratación, condiciona una mayor repercusión cardiovascular ante los fármacos anestésicos y dificulta procedimientos necesarios tales como la canalización de vías intravenosas<sup>2</sup>.

La hipovolemia es la causa más frecuente de fracaso cardiocirculatorio. La depleción de volumen intravascular durante el periodo perioperatorio puede deberse a tres factores principalmente: deshidratación con pérdida de agua y electrolitos; hemorragias (pacientes quirúrgicos) y pérdida de proteínas plasmáticas (pacientes quemados). Los dos primeros factores se presentan con gran frecuencia en el entorno perioperatorio y pueden cambiar de modo importante la estrategia de fluidoterapia. Durante la anestesia general, la hipovolemia es una causa común de la disregulación circulatoria en la edad pediátrica. Todo ello puede conducir a insuficiencia hemodinámica sistémica y, posteriormente, a la disfunción de órganos. Por lo tanto, la hipovolemia debe tratarse de inmediato y suficientemente durante la fase perioperatoria<sup>2</sup>.

El sangrado perioperatorio masivo secundario a cirugía mayor o trauma es una de las principales causas de morbilidad prevenible en el paciente pediátrico. El shock es un síndrome clínico consistente en la súbita disrupción de la función circulatoria e insuficiencia de la perfusión tisular la cual finalmente conduce a alteración de los mecanismos homeostáticos. Todos los estados de shock implican entrega disminuida o fallo en la utilización de substratos celulares esenciales, los cuales causan disfunción y pérdida del metabolismo y función celular. La función circulatoria depende del volumen sanguíneo, tono vascular y función cardíaca, y todos los estados de shock resultan de anormalidades en uno o más de estos factores. El cuerpo humano tiene mecanismos de defensa destinados a preservar la presión sanguínea en valores normales, en compleja interrelación, vital ante la amplia variedad de estímulos hipotensivos que incluyen la hemorragia. Hay varios factores por los cuales todas estas respuestas varían en el neonato respecto al adulto y son: a) el incompleto desarrollo del sistema nervioso simpático, b) contractibilidad miocárdica disminuida, c) niveles enzimáticos disminuidos, y d) densidad de la fibra muscular disminuida. La hemorragia producida por trauma o cirugía mayor, que requiere transfusión masiva, es una de las principales causas de morbilidad prevenible en el paciente pediátrico. Su manejo necesita una adecuada evaluación y una correcta aproximación terapéutica. Las dos principales causas de sangrado perioperatorio son el sangrado quirúrgico atribuido a una falta del control del sangrado de los vasos sanguíneos en el sitio de la cirugía, o debido a que esta es realizada en tejidos altamente vascularizados que no son suturados o cauterizados fácilmente. Se creyó que el sistema hemostático en los niños era igual al de los adultos. Hoy se sabe que los factores de la coagulación materna no atraviesan la barrera placentaria. Los niveles medidos de factores de la coagulación al nacimiento son el resultado de la síntesis fetal que se inicia alrededor de la quinta semana de la gestación; la sangre fetal puede coagular alrededor de la semana 11 de gestación. Todos los factores de la coagulación y sus inhibidores son cualitativamente normales en el nacimiento, y difieren de los de los adultos en la cantidad<sup>3,4</sup>.

Las opciones de tratamiento para el mantenimiento del volumen circulatorio y la sustitución de las deficiencias del volumen sanguíneo en pacientes pediátricos quirúrgicos incluyen cristaloides y coloides. Los cristaloides y particularmente los coloides son los medicamentos de primera línea para tratar la hipovolemia aguda en la edad pediátrica. Algunos meta-análisis han fracasado intentando demostrar la ventaja de los coloides sobre los cristaloides en cuanto a reducciones en la mortalidad<sup>5,6</sup>, aunque otros sí que demuestran una disminución de la morbilidad derivada del edema intersticial que produce la terapia de volumen con cristaloides<sup>7</sup> como las náuseas y

vómitos, dolor, etc. Cuando se comparan los cristaloides con los coloides en el mantenimiento habitual del perioperatorio, se prefieren habitualmente los primeros debido a su bajo coste y a su teórica inocuidad en relación a la hemostasia<sup>8</sup>. En caso de pérdidas de sangre agudas y masivas, los coloides se prefieren a menudo debido a una vida media intravascular prolongada y mejora del volumen intravascular<sup>9,10</sup>. Los coloides son comúnmente administrados para prevenir la consecutiva hipovolemia perioperatoria y el empeoramiento de la hemodinámica sistémica en pediatría<sup>11</sup>.

Los coloides se clasifican en naturales y sintéticos. La albúmina es el coloide natural, más utilizado en pediatría, en las últimas décadas. Los coloides sintéticos pertenecen a tres grupos: dextranos, gelatinas e hidroxietilalmidones (HEA). La terapia intravenosa moderna es conocida desde hace aproximadamente 100 años, sin embargo desde el siglo XVII ya se inyectaban medicamentos endovenosos, pero debido a los pobres métodos científicos, los intentos originales de suministrar líquidos endovenosos y medicamentos tuvieron poco éxito. Los coloides fueron desarrollados entre la segunda y tercera década del siglo pasado. La misión principal de los investigadores era encontrar una sustancia de reemplazo de la sangre, que pudiera utilizarse en el frente de batalla para el tratamiento de los soldados heridos en combate, debido a la gran mortalidad de estos desangrados por las heridas recibidas y la imposibilidad práctica de llegar a ellos con sangre. El uso de la albúmina como el primer coloide natural data de antes de la primera guerra mundial y se mantiene como el agente coloide estándar para comparación. El dextrano fue el primer coloide sintetizado artificialmente en 1943. Las soluciones disponibles comercialmente son Dextrano 40 y Dextrano 70 y difieren del peso molecular promedio del soluto. En 1915 fue descrito el empleo de gelatinas como solución de expansión del plasma en el shock hipovolémico, pero no fue hasta los años 1950-1960, que los productos actuales: gelatinas fluidas modificadas y gelatinas con puentes de urea, estuvieron disponibles para su uso clínico. En 1971 se produjo el desarrollo de unos nuevos coloides, los HEA, en el campo de la terapia de reemplazo de volumen y alternativas de la sangre. En 1980 se presentó la segunda generación y en 1999 la tercera generación de HEA (130/0,4), como terapia de reemplazo de volumen<sup>12-14</sup>. A continuación les mostramos una tabla con algunas de las características de los principales coloides utilizados (Tabla 01<sup>15</sup>).

**Tabla 01. Características de los principales coloides utilizados**

Molécula	Origen	Peso molecular (daltons)	Porcentaje de amilopectina / amilosa	C2/C6	Efecto volumétrico inicial (%)	Eliminación	Solución vehiculizante	Precio (€)
HEA 130/0,4	Maíz	130.000	99%/<1%	9/1	100	Filtración renal y amilasa plasmática	ClNa 0,9% y balanceada	12,9
HEA 130/0,42	Patata	130.000	75%/25%	6/1	100	Filtración renal y amilasa plasmática	ClNa 0,9%	12,9
Gelatina succinilada	Colágeno bobino	30.000	-	-	70-90	Filtración renal y peptidasa endógena	ClNa 0,9%	5,26
Poligelinas	Colágeno bobino	35.000	-	-	70-80	Filtración renal y peptidasa endógena	ClNa 0,9%	No en España
Albúmina 5%	Plasma humano	67.000	-	-	80	Sistema retículo endotelial	ClNa 0,9%	92,26
Dextrano 40	Bacterias acidolácticas	40.000	-	-	-	-	-	-
Dextrano 70	Bacterias acidolácticas	70.000	-	-	-	-	-	-

La albúmina humana (AH) se ha utilizado tradicionalmente para la terapia de volumen en la anestesia pediátrica. Debido a la hipoproteïnemia fisiológica en recién nacidos y lactantes, la AH al 5% ha sido considerada como el estándar de oro terapéutico<sup>8,9</sup>. La AH tiene varias desventajas en comparación con coloides artificiales, por ejemplo, precio más alto, la producción en botellas de vidrio y preocupaciones con respecto a la transmisión de priones. Sin embargo, los estudios de validación de priones arrojan algo de confianza con respecto a la seguridad de la AH<sup>16</sup>. Suponiendo una eficacia comparable con respecto a la reposición de volumen la AH tiene la ventaja teórica de que es una proteína fisiológica. La AH se prescribe de manera inapropiada para el 57,8% de los pacientes adultos y el 52,2% de los pacientes pediátricos<sup>17</sup>. Sin embargo, se han utilizando cada vez más los coloides sintéticos, ya que son igualmente eficaces<sup>18-20</sup>, menos costosos y no asociados con el riesgo de transmisión de infecciones.

La experiencia controlada con HEA en anestesia pediátrica es aún limitada, pero el HEA se utiliza en algunos hospitales de forma rutinaria en pediatría para la sustitución de volumen. El HEA deriva de un almidón compuesto casi completamente de amilopectina. Los grupos éter hidroxietil se introducen en las unidades de glucosa del almidón para hacerlo resistente a la degradación por la amilasa sérica. Tiene una larga vida media intravascular<sup>21</sup> y conlleva menos riesgo de transmisión de infección que los expansores de volumen de origen humano. Por otra parte, la incidencia de reacciones anafilácticas asociadas con la administración de HEA es baja, van desde el 0,0004% al 0,006%<sup>22</sup>. Sin embargo, los HEA no carecen de potenciales efectos secundarios tóxicos. Se ha demostrado que puede alterar la homeostasis y la coagulación in vivo e in vitro con grandes dosis<sup>23-25</sup> y varios informes de casos han documentado un sangrado significativo después de la administración de HEA<sup>26-28</sup>. El HEA ya se ha utilizado clínicamente para la sustitución de volumen en anestesia pediátrica aunque hay datos limitados de ensayos controlados sobre el uso de HEA en anestesia pediátrica, en contraste con una amplia experiencia en el estudio de los adultos<sup>20</sup>. Entre los coloides sintéticos, los HEA tienen la ventaja de una menor incidencia de reacciones alérgicas en comparación con las gelatinas<sup>29</sup>.

Boldt et al.<sup>18</sup> no encontraron problemas de seguridad para cantidades moderadas de HEA (200/0,5) al 6% en su población de estudio, con menores de 3 años sometidos a cirugía cardíaca. Aplicaron HEA 200/0,5 (6%; n=15; dosis media: 12,1 ml/kg) o AH (20%; n=15; dosis media: 8,5 ml/kg) en la fase preoperatoria de la cirugía cardíaca. La POC fue similar en ambos grupos, a pesar de las concentraciones de albúmina plasmática más altas en el grupo AH. Los autores no encontraron diferencias en el uso de productos sanguíneos y la pérdida de sangre entre los grupos<sup>18</sup>. Aly Hassan et al.<sup>30</sup> en-

contraron que el HEA 200/0,5 es tanto bien tolerado como eficaz en la preservación de la oxigenación tisular global durante la hemodilución normovolémica aguda en su estudio en población pediátrica. En pacientes adultos, las soluciones de HEA pueden reemplazar a la AH como la primera opción para la reposición de volumen en muchos entornos<sup>31</sup>. El HEA es menos costoso y se detectó que tiene un potencial alergénico más bajo en comparación con otros coloides incluyendo AH<sup>29</sup>. Liet et al<sup>32</sup> dieron dosis fijas (10 ml/kg) de HEA 200/0,5 (6%, n = 13) o AH (5%, n=13) a recién nacidos con el fin de facilitar la colocación de un catéter venoso central. No se observó aumento de la creatinina.

Las preparaciones de HEA (dependiendo del tipo) pueden tener efectos sobre la coagulación y se almacenan transitoriamente en los tejidos<sup>33</sup>. Estos fenómenos están estrechamente relacionados con las propiedades farmacocinéticas del tipo de HEA usado, que a su vez dependen principalmente de la sustitución molar<sup>34</sup>. Desde la primera generación de HEA (como HEA 450/0,7, 550/0,7, 670/0,75), las nuevas formulaciones han sido desarrolladas con el fin de mejorar el perfil de seguridad de HEA. Penta-almidón (HEA 200/0,5) fue el sustituto de volumen coloidal estándar en Europa durante alrededor de 20 años. Los HEA de peso molecular alto y medio reducen las concentraciones plasmáticas de factor de coagulación VIII y el factor de von Willebrand. Ellos igualmente perjudican la reactividad plaquetaria mediante la reducción de la disponibilidad del receptor plaquetario de fibrinógeno glicoproteína IIb-IIIa y por la disminución de las propiedades de las plaquetas de la vinculación de factor de von Willebrand. Numerosas modificaciones del HEA, con diferentes pesos moleculares (70-450 kDa) y grados de sustitución (0,7; 0,62 y 0,5), se han aprobado para uso clínico en diferentes países<sup>35</sup>. Anteriormente, el uso del HEA 450/0,7 (media 450 kDa, sustitución molar 0,7) estaba limitado por la inhibición de la hemostasia y el fallo renal potencial<sup>36</sup>. Una tercera generación de HEA con un bajo peso molecular (130.000 Da), sustitución molar baja (0,42) y una reducida relación C2/C6 (6:1) han sido desarrollados para reducir al mínimo la influencia del HEA sobre la coagulación y otros efectos secundarios, preservando la eficacia de su efecto sobre el volumen.

HEA 130/0,4 representa la nueva generación de formulaciones de HEA. El hidroxietilalmidón 130/0,4 es un coloide relativamente nuevo, aprobado por la FDA el 27 de diciembre de 2007. Se trata de un poli (O-2-hidroxietil) almidón en NaCl al 0,9%, con un peso molecular promedio de 130.000 Da y un grado de sustitución de 0,4 (HEA 130/0,4) y una osmolalidad de 308 mOsmol/l. El HEA 130/0,4 derivado del almidón de maíz es una relativamente nueva preparación con las siguientes características fisicoquímicas: un peso molecular medio de 130.000 Da, una sustitución molar de 0,4,



una relación C2/C6 hidroximetilación de 0,8 y una curva de distribución de peso molecular más estrecha en comparación con otras especificaciones de HEA. Cuando se compara con la albúmina, es más barato<sup>37</sup>. Los datos farmacocinéticos en adultos mostraron acumulación de plasma prácticamente ausente tras una sola aplicación<sup>38</sup> y la aplicación de dosis múltiple<sup>39</sup>, en contraste con los HEA con una sustitución molar superior<sup>34</sup>. Hay varios informes que demuestran que con una sustitución molecular más baja, lo que resulta en un peso molecular in vivo inferior del HEA, como HEA 130/0,4, se puede reducir significativamente el almacenamiento tisular y la influencia sobre la coagulación<sup>33,34,40-43</sup>, mientras que proporciona un volumen de expansión de efecto similar<sup>44-47</sup>. Las generaciones anteriores de soluciones de HEA causaron alteraciones de la coagulación, reacciones anafilácticas y prurito debido a la captación tisular y las alteraciones de la función renal. Estos efectos secundarios están relacionados con el peso molecular, el grado de sustitución molar, la concentración y la relación de sustitución de las posiciones C2 y C6 de los átomos de carbono de glucosa (relación C2/C6), que tienen un impacto en el metabolismo<sup>48-51</sup>. La excreción de HEA de bajo peso molecular, todavía era posible en los casos de insuficiencia renal leve hasta grave, y las concentraciones máximas de HEA, así como la vida media no se vieron afectadas. El área bajo la curva de concentración sólo aumentó moderadamente en un factor de 1,7, cuando se compararon sujetos con un aclaramiento de creatinina basal de 50 ml/min con aquellos con más de 50 ml/min<sup>52</sup>.

A pesar de la mejora de la farmacocinética y la excreción renal, HEA 130/0,4 se demostró igualmente efectivo que el menos metabolizable HEA 200/0,5 en los estudios prospectivos, aleatorizados, doble ciego<sup>42,45,53</sup>. Una investigación en el preoperatorio de pacientes varones adultos sanos demostró que el HEA 130/0,4/9:1, administrado en un volumen clínicamente relevante de 10 ml/kg, compromete las variables tromboelastográficas significativamente aunque menos que otras soluciones de HEA<sup>54</sup>. Sin embargo, la especificación del HEA 130/0,4, se ha mostrado como una alternativa segura a la AH en pacientes adultos<sup>36</sup>. Brutocao et al. compararon la seguridad del tetra-almidón 6% versus albúmina y no encontraron diferencias significativas en cuanto a eficacia o posibles alteraciones de la coagulación a dosis máximas de 20 ml/kg de HEA<sup>55</sup>. En estudios posteriores, Boldt et al. utilizaron el HEA 130/0,4 al 6% como coloide, encontrándolo igual de eficaz que sus antecesores pero sin efectos secundarios de repercusión clínica. Concluyen que es una buena alternativa de terapia de volumen en la cirugía cardíaca en adultos<sup>56</sup>. Saudan et al. también encontraron este coloide eficaz y seguro en el intraoperatorio de cirugía de escoliosis<sup>57</sup>, habiendo publicaciones similares en cuanto a la eficacia en el tratamiento de sepsis en la po-

blación pediátrica<sup>58</sup>. Standl et al.<sup>59</sup> informaron que no hay diferencia en cuanto a la estabilización hemodinámica perioperatoria de los parámetros de coagulación, análisis de gases en sangre y otros valores de laboratorio entre la AH y HEA 130/0,4 en los niños. Además afirmaron que no hay diferencias significativas en la cantidad de glóbulos rojos, plasma fresco congelado o concentrados de plaquetas en los dos grupos.

El coloide artificial gelatina se ha demostrado que afecta a la coagulación de la sangre sólo en relación con la hemodilución resultante<sup>60,61</sup>. No se han demostrado efectos adicionales sobre la formación de fibrina o plaquetas. Debido a su bajo peso molecular (30.000 Da), la gelatina no se acumula en el plasma, incluso después de múltiples dosis. Existe poca información sobre el uso de gelatina incluso en adultos<sup>62</sup>. A pesar de más de 60 años de práctica clínica, la seguridad y la eficacia de las gelatinas no se han podido evaluar de forma fiable en aquellos lugares en los que se utiliza actualmente<sup>63,64</sup>.

La reposición de volumen es una consideración esencial en el bypass cardiopulmonar (BCP) de los pacientes que pueden experimentar inestabilidad hemodinámica debido a inadecuados volúmenes intravasculares<sup>65</sup>. En la actualidad están disponibles para cebar los circuitos de BCP una variedad de soluciones cristaloides y coloides, incluyendo la sangre y sus componentes (por ejemplo, albúmina humana [AH] y plasma fresco congelado [PFC]), coloides sintéticos (por ejemplo, gelatinas, dextrano o hidroxietilalmidón [HEA]) y cristaloides (solución de Ringer con lactato por ejemplo)<sup>35</sup>. El mantenimiento de la normovolemia sigue siendo un reto importante durante la cirugía cardíaca con BCP. Actualmente se acepta que tanto la hipovolemia como la sobrecarga de líquidos se asocian con una mayor morbilidad y mortalidad<sup>66,67</sup>. Durante la cirugía cardíaca, se administra una cantidad relativamente grande de fluido para optimizar el gasto cardíaco en el contexto de una vasodilatación inducida por fármacos y para compensar la pérdida quirúrgica de sangre<sup>68</sup>. Además, el uso de fluidos acelulares para cebar el BCP da lugar a la hemodilución aguda y contribuye significativamente al equilibrio de fluido positivo alcanzado al final de la cirugía<sup>69</sup>. El manejo de la hemodilución es especialmente difícil en la población pediátrica cardíaca, debido a la mayor proporción entre el volumen de cebado y el volumen de sangre circulante de los niños<sup>70</sup>.

La AH<sup>71</sup> y los cristaloides permanecen como primeras opciones para el cebado del BCP y la reposición de volumen en el periodo perioperatorio de la cirugía cardíaca pediátrica<sup>72</sup>. En comparación con los cristaloides, la administración de AH en el cebado del BCP disminuyó el balance positivo intraoperatorio<sup>73</sup>. Aunque la AH permite el mantenimiento de una presión

oncótica adecuada<sup>74,75</sup>, su costo sigue siendo elevado, lo que lleva a los clínicos a buscar alternativas menos costosas. Se ha desarrollado la tercera generación de hidroxietilalmidón (HEA, por ejemplo, tetra-almidones). Ellos parecen tener propiedades farmacocinéticas interesantes y son más baratos que la AH. Como resultado se ha logrado un óptimo peso molecular in vivo, el HEA 130/0,4 al 6% ofrece una expansión del volumen de fluido comparable a la de HEA mayores, mientras que sus efectos sobre la hemostasis parecen ser menos marcados<sup>76</sup>. La seguridad del HEA 130/0,4 al 6% ha sido cuestionada en pacientes adultos en estado crítico. En un estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego incluyendo unos 7.000 pacientes, la administración de HEA 130/0,4 al 6% se asoció con una mayor necesidad de terapia de reemplazo renal en comparación con el uso de solución salina isotónica<sup>77</sup>. En otro ensayo aleatorizado, doble ciego, que incluyó a 804 pacientes con sepsis grave, el uso de HEA 130/0,4 equilibrado se asoció con mayor mortalidad a 90 días y una mayor necesidad de terapia de reemplazo renal comparado con acetato de Ringer<sup>78</sup>. Aunque los resultados de estos estudios dieron lugar a un intenso debate, y a veces emocional, deben ser interpretados con precaución, teniendo en cuenta el contexto clínico<sup>79</sup>, y quizás no son aplicables en la población pediátrica.

Sólo unos pocos estudios han evaluado la eficacia y seguridad del HEA 130/0,4 al 6% en población pediátrica. En 2009, el HEA 130/0,4 al 6% se comparó con AH al 4% para la terapia de reemplazo de volumen perioperatorio en un estudio aleatorizado, enmascarado, de un solo centro, que incluyó a 119 pacientes en edad pediátrica sometidos a cirugía cardíaca con BCP<sup>80</sup>. En ese estudio, HEA 130/0,4 al 6% se asoció con una pérdida de sangre perioperatoria comparable, pero con un balance de líquidos intraoperatorio inferior, en comparación con la AH al 4%. Estos resultados fueron confirmados en un estudio prospectivo, doble ciego, en dos centros, donde el HEA 130/0,4 al 6% se comparó con la AH al 5% en la misma población (n=61)<sup>79</sup>. Sin embargo, ninguno de los estudios tuvo el suficiente poder estadístico para proporcionar cualquier conclusión firme sobre la seguridad de HEA 130/0,4 al 6% en esta población.

Cheng et al. realizaron una revisión sistemática hasta febrero 2006 con meta-análisis, buscando la superioridad de algún coloide frente a otros y concluyen diciendo que el HEA 130/0,4 al 6% se asocia a una reducción mayor de pérdidas hemáticas en comparación a las gelatinas, albúmina y otros almidones<sup>81</sup>. Además se ha visto que el HEA 130/0,4 al 6% puede mejorar la oxigenación tisular, gracias a la mejoría de la microcirculación<sup>8</sup>.

No se dispone de extensa literatura sobre la utilización de coloides en edad pediátrica en el entorno quirúrgico, y aún menos si nos referimos a la

edad neonatal y lactancia. El uso de coloides en pediatría ha sido el centro de los debates científicos y por el momento no hay una posición generalmente aceptada sobre el coloide más adecuado para uso pediátrico con respecto a la eficacia y la seguridad<sup>82,83</sup>. En un estudio Van der Linden et al. indican que hay datos muy limitados de estudios controlados sobre el uso de tetra-almidón en niños<sup>79</sup>. El volumen de ECAs y revisiones sistemáticas es muy superior para pacientes adultos.

# Objetivos

## Objetivo 1

Identificar la solución coloide más efectiva y segura en pacientes en edad pediátrica.

## Objetivo 2

Conocer la información disponible sobre evaluaciones económicas, costes de las distintas soluciones coloides, costes para España y plantear las características y parámetros para una evaluación económica de las diferentes alternativas.



# Metodología

Se ha realizado una revisión sistemática de la literatura científica con la metodología siguiente.

## Intervención

Administración de solución coloide para lograr un efecto de expansión del volumen plasmático durante el tiempo adecuado y con poca acumulación en el organismo. A lo largo de los periodos intraoperatorio y postoperatorio.

## Población/pacientes

Segmento poblacional en edad pediátrica con las siguientes características: niños, prematuros o neonatos que van a ser intervenidos quirúrgicamente de manera electiva.

## Criterios de inclusión y exclusión

Se seleccionaron los artículos incluidos en la revisión sistemática utilizando los siguientes criterios de inclusión y exclusión.

## Criterios de inclusión

Artículos con grupo control que comparen dos coloides entre sí.

Segmento poblacional en edad pediátrica, prematura o neonata.

Intervenidos quirúrgicamente de manera electiva.

Artículos originales.

Estudios realizados en humanos.

Estudios realizados en vivos.

Artículos en inglés o en español.

## Criterios de exclusión

Pacientes adultos.

Pacientes en edad pediátrica en estado crítico y aquellos que no eran candidatos a cirugía electiva.

Experimentación animal: estudios realizados en animales.

Comparación de coloides con cristaloides.

Series de casos, a propósito de un caso.

Comentarios, editoriales, revisiones, cartas, libros o capítulos de libros.

Estudios realizados en cadáveres.

Artículos en idiomas diferentes al inglés o el español.

Comunicaciones en congresos de los que solamente se dispone del resumen.

## Variables de interés de seguridad (eficacia y efectividad)

Mortalidad, sangrado, alteraciones de la coagulación, insuficiencia renal aguda, edema, hipoalbuminemia, prurito y reacciones anafilácticas.

Variables relacionadas con el sangrado: pérdida de sangre; hematocrito; concentración de hemoglobina; examen de fibrinógeno en la sangre; transfusión de eritrocitos; trasfusión de plasma fresco congelado intra y postoperatoriamente.

Variables relacionadas con las alteraciones de la coagulación: tiempo de tromboplastina parcial; Quick, tiempo protrombina ó tiempo de tromboplastina; razón normalizada internacional (INR, international normalized ratio); cantidad de plaquetas en la sangre intra y postoperatoriamente.

Variables relacionadas con la insuficiencia renal aguda: incidencia de insuficiencia renal aguda, creatinina y análisis de sangre de urea intra y postoperatoriamente.



Variables relacionadas con el edema: todo tipo de edemas, como el pulmonar o el palpebral.

Variables relacionadas con la modificación de las cifras de albuminemia.

También se recogen las variables relacionadas con el prurito y reacciones anafilácticas.

## Variables secundarias

Duración estancia hospitalaria y otras variables relacionadas como la duración de la cirugía, el tiempo de BCP, el tiempo de ventilación y el tiempo de estancia en UCI.

## Otras variables

Se incluyeron otras variables analizadas en los estudios incluidos de modo exploratorio.

Entre estas variables se incluyen: cantidad de coloides y cristaloides administrada; presión oncótica en suero; input total, output total y balance de fluidos; volumen de orina; frecuencia cardíaca y presión venosa central intra y postoperatoriamente.

Los valores normales de las variables de resultado se muestran en el Anexo I.

## Localización

Quirófanos, área de reanimación y Unidades de Cuidados Intensivos.

## Pregunta de investigación

En pacientes en edad pediátrica, prematuros y/o neonatos que van a ser sometidos a cirugía electiva ¿cuál o cuáles de las soluciones coloides es la más eficaz, efectiva, segura y eficiente?

## Objetivo de la fluidoterapia

Reponer volumen (cristaloide o coloide) ante situaciones que cursan con hipovolemia, ya sea absoluta o relativa.

## Listado no riguroso de los fluidos de uso más común<sup>84</sup>

### Coloides naturales:

1. Albúmina

Uso poco frecuente. Posibilidad de transmitir Virus de la Hepatitis C.

### Coloides sintéticos:

1. Almidones - Hidroxietilalmidones (proceden de la amilopectina del almidón)
  - a. Alto peso molecular. 450.000 daltons
  - b. Medio peso molecular. 200.000 – 250.000 daltons
  - c. Bajo peso molecular. 75.000 – 150.000 daltons
2. Gelatinas (proceden de la degradación del colágeno animal)
  - a. Peso molecular entre 15.000 y 90.000 daltons
3. Dextranos (proceden de la sucrosa)
  - a. Peso molecular de 40.000 y 70.000 daltons

## Búsqueda bibliográfica

Se diseñan y validan las estrategias de búsqueda en colaboración con la documentalista.

Se realiza la búsqueda bibliográfica en las bases de datos biomédicas siguientes: MEDLINE (PubMed), EMBASE, Cochrane Library y bases de datos del CRD (Centre for Reviews and Dissemination); agrupa las bases de datos DARE, NHS EED y HTA.

También se consultaron las siguientes fuentes de información para la búsqueda de evaluaciones económicas: European Network of Health Economics Evaluation Database, WHO-CHOICE e Institute for Health Economics.

Además se buscaron estudios clínicos en curso en los siguientes registros: Clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register, International Clinical Trials Registry Platform (WHO) y Registro Español de Estudios Clínicos.

La fecha de realización de la búsqueda fue el 25 de enero de 2016. Entre los límites generales se incluyeron la fecha de introducción en las base de datos: 1980-2016 y el idioma de los artículos: inglés y castellano. Se establece un sistema de alertas para identificar estudios relevantes durante la elaboración del informe.

Las estrategias detalladas utilizadas para cada una de las bases de datos seleccionadas se muestran en el Anexo II.

Se realizó búsqueda inversa a partir de los artículos seleccionados.

## Cribado y selección de estudios

Se realiza un cribado y selección de estudios primero, a partir del título y resumen de los artículos encontrados en las búsquedas bibliográficas y después a partir del texto completo de los artículos seleccionados previamente. Se indican los motivos de exclusión de los estudios revisados a texto completo (Anexo III).

## Lectura crítica de los estudios seleccionados

Se realiza lectura crítica de los estudios seleccionados y se evalúa la calidad de la evidencia aportada por cada uno de ellos (Anexos IV y V).

## Extracción de la información relevante

La extracción de la información relevante de los estudios incluidos se traslada a tablas de síntesis de la evidencia y tablas resumen de resultados (Anexo IV).

# Evaluación de la calidad

Se evalúa la calidad de los estudios incluidos en esta revisión mediante la aplicación informática vía web (FLC 2.0 by Fichas de Lectura Crítica Osteba is licensed under a Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 3.0 Unported License.; <http://www.lecturacritica.com/es/>) elaborada por el Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias Osteba (Departamento de Salud, Gobierno Vasco). Se elaboran las tablas de síntesis de la evidencia (generadas mediante la aplicación citada) y la tabla resumen de la calidad del estudio, donde se extrae la información relevante de los estudios<sup>85</sup>.

Los apartados evaluados para determinar la calidad de la evidencia fueron: pregunta de investigación (el ensayo se basa en una pregunta de investigación claramente definida), método (el método del estudio ha permitido minimizar los sesgos), resultados (los resultados del ensayo son útiles, precisos y con poder estadístico), conclusiones (las conclusiones presentadas se basan en los resultados obtenidos y tienen en cuenta las posibles limitaciones del estudio), conflictos de interés (los conflictos de interés no condicionan los resultados ni las conclusiones del ensayo) y validez externa (los resultados del estudio son generalizables a la población y al contexto que interesa). Las categorías para evaluar estos ítems son: bien, regular, mal y ns/no aplicable.

Teniendo en cuenta las respuestas a las 6 áreas, se valoró la calidad de la evidencia aportada por el estudio que ha sido analizado. La calidad de la evidencia podía ser alta, media o baja. A modo de orientación se consideraron las sugerencias mostradas en la tabla 02.

**Tabla 02. Criterios para valorar la calidad de la evidencia**

	Método Bien	Método Regular	Método Mal
<b>Resto criterios Bien</b>	Calidad Alta	Calidad Media	Calidad Baja
<b>Resto criterios Regular</b>	Calidad Media	Calidad Media	Calidad Baja
<b>Resto criterios Mal</b>	Calidad Baja	Calidad Baja	Calidad Baja

También se utilizó la herramienta para valorar el riesgo de sesgo de la Cochrane<sup>86</sup> utilizando la aplicación informática Review Manager (RevMan, Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014) para elaborar las tablas de riesgo de sesgo y los gráfi-

cos del resumen de riesgo de sesgo y riesgo de sesgo. El gráfico resumen riesgo de sesgo muestra los juicios de los revisores acerca de cada elemento de riesgo de sesgo de cada estudio incluido. El gráfico de riesgo de sesgo muestra los juicios de los revisores acerca de cada elemento de riesgo de sesgo presentado como porcentajes de todos los estudios incluidos.

En febrero de 2008, la Colaboración Cochrane introdujo una herramienta para la evaluación de riesgo de sesgo, diseñada para establecer la validez interna de un ensayo clínico. La elección de los componentes incluidos (6 dominios) se basó en evidencias de su asociación positiva o negativa con la estimación del efecto. Sus autores tuvieron como objetivo diferenciar entre los elementos usados para desarrollar un ensayo clínico de los necesarios para su publicación. Cada dominio es evaluado en 3 categorías de riesgo de sesgo (alto, bajo, no claro) que finalmente resultan en la evaluación individual de cada estudio para cada dominio con 2 herramientas gráficas de valoración. Su calificación se hace a partir del informe original del ensayo clínico y además puede incluir otros documentos adicionales, como el protocolo del estudio.

La herramienta recomendada por la Colaboración Cochrane para evaluar el riesgo de sesgo no es una escala, ni una lista de verificación, es una valoración basada en diferentes dominios. En el caso de los ensayos clínicos aleatorizados estos dominios son: generación de la secuencia, ocultación de la asignación, cegamiento de los participantes y del personal, cegamiento de los evaluadores de resultado, datos de resultado incompletos, notificación selectiva de los resultados y otras fuentes de sesgo. Cada dominio se representa, con un ítem específico, en una tabla donde se da la descripción de lo que sucedió en el estudio y la asignación de una valoración con relación al riesgo de sesgo para ese ítem, con tres posibles valores: bajo riesgo, alto riesgo, o riesgo poco claro de sesgo.

El sesgo de selección es debido a diferencias sistemáticas entre las características iniciales de los grupos que se comparan y se explora evaluando la generación de la secuencia y ocultación de la asignación. El sesgo de realización es debido a diferencias sistemáticas entre los grupos en cuanto a la atención que se proporciona, o en la exposición a factores diferentes de la intervención de interés, se explora evaluando el cegamiento de los participantes y del personal u otras amenazas potenciales a la validez. El sesgo de detección es debido a diferencias sistemáticas entre los grupos en cómo se determinaron los resultados y se explora evaluando el cegamiento de los evaluadores de resultado u otras amenazas potenciales a la validez. El sesgo de desgaste es debido a diferencias sistemáticas entre los grupos en los abandonos de un estudio y se explora evaluando los datos de resultado incomple-

tos. El sesgo de notificación es debido a diferencias sistemáticas entre los hallazgos presentados y no presentados y se explora evaluando la notificación selectiva de los resultados.

Esta información se presenta como una tabla de riesgo de sesgo para cada estudio incluido, y dos figuras: un gráfico del riesgo de sesgo que ilustra la proporción de estudios con cada una de sus evaluaciones y una figura resumen del riesgo de sesgo que presenta todas las evaluaciones en una tabulación de entrada cruzada por dominio y estudio.

## Análisis estadístico de los datos

Se consideraron resultados estadísticamente significativos aquellos con un valor  $p$  menor de 0,05, tanto para interpretar los resultados de los estudios primarios como los resultados de los meta-análisis realizados.

Se realiza meta-análisis de los estudios incluidos para aquellas variables con resultados de al menos dos estudios.

Para la realización de los meta-análisis y la representación gráfica de los mismos (Forest Plots) y las tablas resumen de datos y análisis, se emplea la aplicación informática Review Manager (RevMan, Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014).

En primer lugar se estudia la posible heterogeneidad de los estudios tanto clínica como estadística. Sólo se procedió a realizar un meta-análisis cuando se consideró que la heterogeneidad clínica entre los estudios era baja. Se considera heterogeneidad estadística elevada cuando el estadístico  $I^2$  es mayor o igual al 50% y baja cuando es menor del 50%. Se utiliza el método de efectos fijos (EF) cuando la heterogeneidad estadística era baja y el método de efectos aleatorios (EA) cuando la heterogeneidad estadística era elevada.

En los casos en los que se añade algún estudio controlado no aleatorizado a los ECAS se utiliza el método de efectos aleatorios, dado que no se puede descartar heterogeneidad clínica entre los estudios.

Para variables continuas se realiza meta-análisis de la diferencia de medias según el método de la inversa de la varianza (IV). En el caso de variables recogidas en distintas escalas se utiliza la diferencia estandarizada de medias. Cuando solamente se dispone de la mediana se utilizó esta como una estimación de la media como indican Higgins et al. y Hozo et al.<sup>86,87</sup>. En

aquellos estudios en los que no se indica el valor de la desviación estándar (DE) ésta se calcula a partir del rango intercuartílico o del intervalo de confianza como indican Higgins et al.<sup>86</sup>. Cuando sólo se dispone del rango intercuartílico se calculó la DE mediante la fórmula: rango intercuartílico /1,35<sup>86</sup>. Igualmente cuando se dispone exclusivamente del rango total se calcula a partir del mismo la DE como indican Hozo et al.<sup>87</sup>, aplicándose la fórmula rango total/4 siempre que se tratase de grupos menores o iguales a 70 sujetos. Cuando la media o la desviación estándar es igual a cero se les adjudica un valor de 0,1 para poder incluirla en el meta-análisis.

Para variables dicotómicas se realiza meta-análisis de las odds ratio/razón de ventaja (OR) con el método de Mantel-Haenszel (MH), ya que se trataba en la mayoría de los casos de estudios de tamaño muestral relativamente pequeño. En el caso de meta-análisis de variables dicotómicas con algún estudio sin eventos en ninguno de los dos grupos, o con todos los pacientes presentando el evento en ambos grupos, se realizaron meta-análisis para la diferencia de riesgos con el método de MH, para poder incluir la información aportada por estos estudios. En aquellos casos donde se realiza meta-análisis de diferencia de riesgos, siempre que fuera posible calcularlo, se incluyó el resultado del meta-análisis de las OR con el método de MH como parte del análisis de sensibilidad. Para facilitar la interpretación de la magnitud del resultado obtenido se calcula el meta-análisis del riesgo relativo (RR) de las variables dicotómicas en las que se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

Se presentan figuras con los resultados de los meta-análisis realizados y su representación gráfica mediante diagramas de bosque/forest plots. En estas figuras se muestra de arriba abajo y de izquierda a derecha, los grupos comparadores, la medida de efecto utilizada: odds ratios (OR), diferencia de riesgos (risk difference), diferencia de medias (mean difference), o diferencia estandarizada de medias (standardized mean difference). A continuación se muestran en las distintas columnas el estudio o subgrupo (study or subgroup), el número de eventos (events) y total de sujetos en el caso de variables dicotómicas y la media (mean), desviación estándar (SD, standard difference) y total de sujetos en el caso de variables continuas para cada grupo comparador; así como el peso (weight) relativo del estudio y la medida de efecto para cada estudio con su intervalo de confianza (IC) (CI, confidence interval) al 95% según el método indicado MH (M-H) o IV y efectos fijos (fixed) o aleatorios (random). Finalmente se muestran el total de sujetos y eventos (events) por grupo, el valor global para la medida de efecto con su IC95% y los resultados de los estadísticos: Tau2 (para meta-análisis según método de efectos aleatorios), Chi-cuadrado, grados de libertad ((GL) o DF, degrees of freedom), I-cuadrado y valor p para el test de con-

traste de hipótesis para la heterogeneidad. También se muestran los resultados del estadístico Z y el valor p para el test de contraste de hipótesis para el efecto global (test for overall effect)<sup>86</sup>: En las figuras sobre los meta-análisis los estudios se muestran por orden alfabético. La escala en que se muestran los gráficos es la mayor en la que se puedan incluir el menor y mayor de los intervalos de confianza calculados.

Cuando se indica 24hs PO en variables como coloides, cristaloides, volumen de orina, input, output, balance, etc. se refiere a las primeras 24 horas del periodo postoperatorio, en caso de que no se muestre este dato y en cambio se presente el total del intraoperatorio y las primeras 24 horas del postoperatorio se utiliza esta estimación.

Se realiza meta-análisis de comparaciones indirectas cuando esta fue la única opción para obtener una estimación de alguna variable de resultado. Para el cálculo de las comparaciones indirectas empleamos la hoja de cálculo en Excel de comparaciones indirectas y mixtas por el método de Bucher elaborada por Aurelio Tobías, Ferrán Catalá-López y Marta Roqué. (<http://metaanalisisenred.weebly.com/excel.html>)<sup>88</sup>.

## Síntesis, presentación de la calidad de la evidencia y elaboración de recomendaciones

A partir de los resultados de la revisión sistemática, se procede a la elaboración de las recomendaciones mediante evaluación formal o juicio razonado. Para la preparación de la síntesis de la evidencia se resumen los principales hallazgos significativos y aquellas variables no significativas presentes en el protocolo de la revisión. Además del volumen y calidad de la evidencia, el panel de expertos tiene en cuenta la aplicabilidad de los resultados encontrados, la consistencia de los mismos y la relevancia de su aplicación en nuestro Sistema Nacional de Salud o su impacto clínico. En esta etapa, la calidad de la evidencia fue clasificada siguiendo el sistema propuesto por el Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) y recogido en el Manual Metodológico para la elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud<sup>89</sup>.

Finalizada esta etapa de elaboración de recomendaciones, el texto es presentado a un grupo de revisores externos para su revisión sistematizada. Las aportaciones documentadas realizadas por los revisores externos fueron valoradas para su inclusión en el documento definitivo. El resultado de cada valoración fue informado a cada revisor, de manera individual y argumenta-



da. A cada revisor externo se le envió el texto definitivo del informe, solicitando que rellenen un formulario de conformidad para aparecer como revisor externo del informe.

## Evaluación de la eficiencia

En la búsqueda inicial se incorporaron términos económicos, se realizó la búsqueda en las bases de datos del CRD.

Adicionalmente, para estimar el coste de los diferentes coloides comercializados en España, se consultó la base de datos nacional BOTPlus del Consejo General de Colegios de Farmacéuticos<sup>90</sup> en base a los medicamentos listados en el Vademecum que contienen coloides.

La *Base de Datos del Información Sanitaria, Bot PLUS*, es una aplicación informática elaborada por el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, para la consulta de información homogénea y actualizada relativa a medicamentos, productos de parafarmacia, enfermedades e interacciones. En ella se presenta el precio de venta al público (PVP) y precio de venta laboratorio (PVL) con las deducciones pertinentes de acuerdo con el RDL 8/2010, sin aplicar el IVA. El PVP es el que usan las farmacias para vender al público, por su parte el PVL es el precio al que compran las farmacias al laboratorio. En este caso, dado que nos encontramos con fármacos hospitalarios, los datos se calculan a PVL mas IVA, aplicando un IVA del 4%.

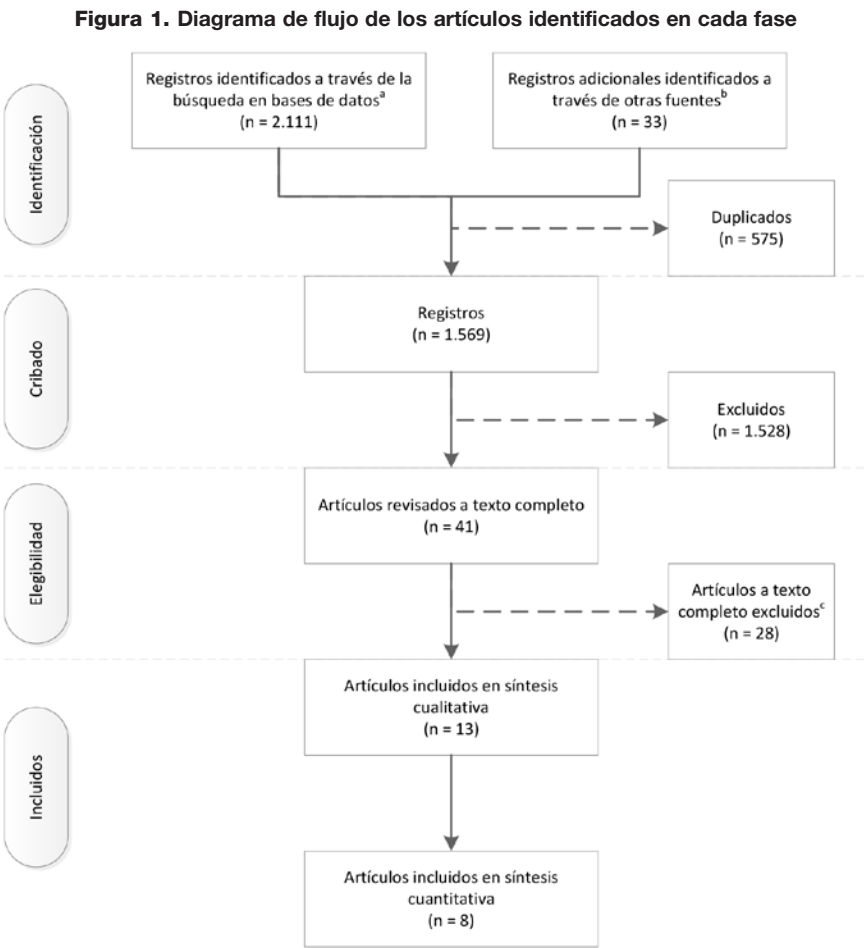
Todos los datos de costes se convirtieron a euros utilizando la conversión de Paridad de Poder Adquisitivo (PPA) de la divisa y año correspondiente, posteriormente se actualizaron a valores de 2017<sup>91,92</sup>.



# Resultados

## Resultados de la búsqueda bibliográfica

A continuación se presenta un diagrama de flujo de los artículos identificados en cada fase, así como los eliminados según el formato de la declaración PRISMA<sup>93</sup>, Figura 1.



a: Medline: 926, Embase: 992, Cochrane: 172 y CRD databases: 21.

b: Incluye 18 artículos detectados por el sistema de alertas hasta el 11/06/2016. Stoddart 1996 es un ECA finalmente incluido en la revisión. Lochbühler 2003 y Saudan 2006 son dos publicaciones sobre ECAS como resúmenes de comunicaciones en congresos.

c: En el Anexo III se indican los artículos excluidos y los motivos de exclusión.

A través de la búsqueda bibliográfica se localizaron 2.111 artículos en total: 992 en Embase, 926 en Medline, 172 en la Cochrane y 21 en las bases de datos del CRD. A través de otras fuentes (incluido el sistema de alertas) se detectaron 33 artículos. El número de artículos seleccionables tras eliminar duplicados fueron 1.569. Se seleccionaron a partir del título y del resumen 41 artículos para revisar a texto completo. De estos, 13 se incluyeron en la síntesis cualitativa de la revisión, y 8 de ellos se utilizaron en la síntesis cuantitativa de la revisión (meta-análisis).

Algunos de los artículos excluidos tras revisar títulos y resúmenes estuvieron muy relacionados con la revisión pero fueron excluidos por estar escritos en lenguas distintas al español o el inglés como alemán<sup>20,94,95</sup> o el chino<sup>96</sup>.

De los estudios excluidos tras revisar el texto completo (28 artículos) los motivos de exclusión fueron los siguientes (ver Anexo III). Algunos de ellos comparaban dos coloides en pacientes quirúrgicos pero en población adulta<sup>97-104</sup>. Otros comparan el mismo coloide entre sí pero a distintas dosis<sup>105,106</sup>, con distintas soluciones<sup>106,107</sup> o mezclado con distintos cristaloideos<sup>108</sup>. Otro comparaba un coloide con plasma fresco congelado<sup>109</sup>. Otros fueron descartados por el tipo de artículo: carta<sup>110</sup>, editorial<sup>111</sup> o serie de casos<sup>37</sup>. Otro comparaba coloides con sangre autóloga<sup>112</sup>. Otros comparaban dos coloides, uno de ellos plasma pero en población pediátrica no quirúrgica<sup>113-117</sup>. Otros eran abstract de comunicaciones en congresos<sup>57,118</sup>. Otro era una revisión breve<sup>119</sup>. Otro era un estudio antes-después de la utilización de un coloide<sup>120</sup>.

Los trece estudios incluidos aportan quince comparaciones, ya que el estudio<sup>121</sup> presenta tres coloides diferentes como grupos comparadores y, por tanto, aporta tres comparaciones posibles entre dichos coloides.

En la Tabla 03 se muestran los estudios incluidos con los grupos comparadores y el tipo de cirugía.

**Tabla 03. Estudios incluidos con los grupos comparadores y el tipo de cirugía**

Estudio	Tipo	Comparadores	Cirugía
Haas 2007 <sup>121,a,b</sup>	ECA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hidroxietilalmidón 130/0,4 al 6% frente a albúmina al 5% (14 vs 14)</li> <li>• Hidroxietilalmidón 130/0,4 al 6% frente a solución de gelatina succinilada al 4% (14 vs 14)</li> <li>• Albúmina al 5% frente a solución de gelatina succinilada al 4% (14 vs 14)</li> </ul>	Cirugía no cardíaca
Standl 2008 <sup>59,b</sup>	ECA	Hidroxietilalmidón 130/0,4 al 6% frente a albúmina al 5% (41 vs 41)	Cirugía no cardíaca
Hanart 2009 <sup>80,b</sup>	ECA	Hidroxietilalmidón 130/0,4 al 6% frente a albúmina al 4% (60 vs 59)	Cirugía cardíaca
Van der Linden 2013 <sup>79,b</sup>	ECA	Hidroxietilalmidón 130/0,4 al 6% frente a albúmina al 5% (31 vs 30)	Cirugía cardíaca
Miao 2014 <sup>122,b</sup>	ECA	Hidroxietilalmidón 130/0,4 al 6% frente a albúmina al 3,3% (30 vs 30)	Cirugía cardíaca
Van der Linden 2015 <sup>1</sup>	Cohortes retrospectivas	Hidroxietilalmidón 130/0,4 al 6% frente a albúmina al 4% (1007 vs 498)	Cirugía cardíaca
Boldt 1993 <sup>18,c</sup>	ECA	Hidroxietilalmidón 200/0,5 al 6% frente a albúmina al 20% (15 vs 15)	Cirugía cardíaca
Brutocao 1996 <sup>55,d</sup>	ECA	Hidroxietilalmidón al 6% frente a albúmina al 5% (20 vs 18)	Cirugía cardíaca
Mulavisala 2012 <sup>123</sup>	ECA	Hidroxietilalmidón 130/0,4 al 6% frente a solución de gelatina succinilada al 4% (28/21)	Cirugía cardíaca
Witt 2008 <sup>124,e</sup>	ECA	Hidroxietilalmidón 130/0,42 al 6% frente a solución de gelatina succinilada al 4% (25 vs 25)	Cirugía no cardíaca y cardíaca
Osthaus 2009 <sup>125,e</sup>	ECA	Hidroxietilalmidón 130/0,42 al 6% frente a solución de gelatina succinilada al 4% (25 vs 25)	Cirugía no cardíaca y cardíaca
Stoddart 1996 <sup>83</sup>	ECA	Albúmina al 4,5% solución de gelatina degradada al 3,5% (Haemacel) (15 vs 15)	Cirugía no cardíaca
Aly Hassan 1997 <sup>30</sup>	ECA	Hidroxietilalmidón 200/0,5 al 6% frente a dextrano 60 al 6% (8 vs 8)	Cirugía no cardíaca

a: Haas 2007 presenta 3 coloides diferentes y por tanto aporta 3 comparaciones posibles.

b: Seis estudios comparan hidroxietilalmidón 130/0,4 (peso molecular bajo) al 6% frente a albúmina.

c: Uno compara hidroxietilalmidón 200/0,5 (peso molecular medio) frente a albúmina.

d: Otro compara hidroxietilalmidón no definido frente a albúmina.

e: Los artículos Witt 2008 y Osthaus 2009 se refieren al mismo ECA por lo que realmente hay 3 comparaciones.

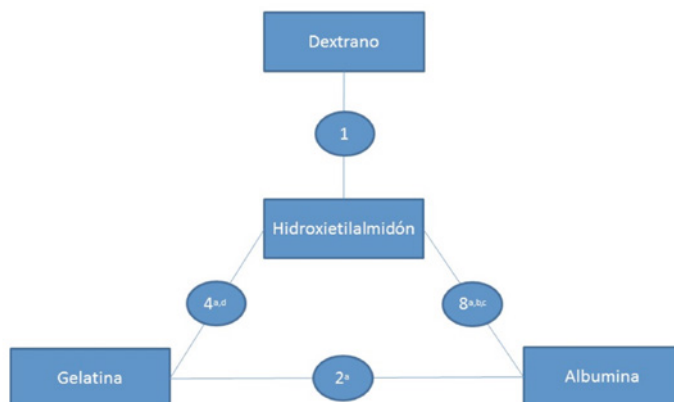
Se han encontrado estudios que incluían entre sus grupos comparadores a los coloides: hidroxietilalmidón, albumina, gelatina y dextrano. Dichos estudios presentaban las siguientes comparaciones: hidroxietilalmidón frente a albumina (8 estudios), hidroxietilalmidón frente a gelatina (4 estudios), gelatina frente a albumina (2 estudios) y hidroxietilalmidón frente a dextrano (1 estudio).

Entre los 8 estudios que comparan hidroxietilalmidón frente a albumina: 6 comparan hidroxietilalmidón 130/0,4 (peso molecular bajo) al 6% frente a albumina, uno compara hidroxietilalmidón 200/0,5 (peso molecular medio) frente a albúmina y otro compara hidroxietilalmidón no definido frente a albúmina. Entre los 4 estudios que comparan hidroxietilalmidón frente a gelatina 2 de los artículos se refieren al mismo ECA por lo que realmente hay 3 comparaciones. En la Figura 2 se muestran las comparaciones entre distintos coloides realizadas en los estudios incluidos y el número de estudios encontrados para cada comparación.

De los 13 artículos incluidos 12 fueron ECAS mientras que Van der Linden 2013<sup>79</sup> se trata de un estudio de cohortes retrospectivas no concomitantes.

No se ha localizado ninguna evaluación económica que compare coloides entre sí o coloides frente a otro tipo de productos. Se realizó la búsqueda en la base de datos del CRD.

**Figura 2. Comparaciones entre coloides realizadas en los estudios incluidos.**



a: Haas 2007<sup>121</sup> presenta 3 coloides diferentes y que por tanto aporta 3 comparaciones posibles.

b: Seis comparan hidroxietilalmidón 130/0,4 (peso molecular bajo) al 6% frente a albumina, uno compara hidroxietilalmidón 200/0,5 (peso molecular medio) frente a albúmina y otro compara hidroxietilalmidón no definido frente a albúmina.

c: Van der Linden 2015<sup>1</sup> es un estudio de cohortes (los demás son ECAS).

d: Dos de los artículos se refieren al mismo ECA por lo que realmente hay 3 comparaciones.

## Evaluación de la calidad de los estudios incluidos

En el Anexo IV se muestran las tablas de síntesis de la evidencia, generadas mediante la aplicación citada, donde se extrae la información relevante de los ECAS.

En la Tabla 04 se muestra un resumen de la evaluación de la calidad de los estudios incluidos donde se muestra la valoración para cada uno de los estudios de los distintos apartados y finalmente la calidad de la evidencia asignada.

Sobre la valoración de los apartados evaluados para determinar la calidad de la evidencia de los estudios incluidos encontramos lo siguiente. Respecto a la pregunta de investigación se les asignó a todos los artículos la categoría “bien” excepto al de Brutocao et al. 1996<sup>55</sup>, calificado como regular. Respecto al método se les asignó la categoría “bien” a 7 estudios<sup>55,59,79,80,83,122,123</sup>; y se les asignó la categoría “regular” a 6 estudios<sup>1,18,30,121,124,125</sup>. Respecto a los resultados se les asignó a todos los artículos la categoría “bien” excepto que se les asignó la categoría “regular” a 3 trabajos<sup>1,30,83</sup>. Respecto a las conclusiones se les asignó a todos los artículos la categoría “bien” excepto que se les asignó la categoría “regular” a<sup>1,59,83</sup>. Respecto a los conflictos de interés se les asignó la categoría “bien” a dos estudios<sup>80,122</sup>; la categoría “mal” a uno<sup>79</sup>; la categoría “regular” a 3<sup>1,55,123</sup>; y la categoría “ns/no aplicable” a 7 estudios<sup>18,30,59,83,121,124,125</sup>. Respecto a la validez externa se les asignó a todos los artículos la categoría “bien” excepto a dos, calificados como regular<sup>1,55</sup>.

La calidad de la evidencia es alta para 6 estudios<sup>59,79,80,83,122,123</sup> y media para los 7 restante<sup>1,18,30,55,121,124,125</sup>.

**Tabla 04. Resumen de la evaluación de la calidad de los estudios incluidos**

Apartados evaluados	Haas 2007 <sup>21</sup>	Standl 2008 <sup>59</sup>	Hanart 2009 <sup>80</sup>	Van der Linden 2013 <sup>79</sup>	Miao 2014 <sup>122</sup>	Van der Linden 2015 <sup>1 a</sup>	Boldt 1993 <sup>18</sup>	Brutocao 1996 <sup>55</sup>	Haas 2007 <sup>21</sup>	Mulavisala 2012 <sup>123</sup>	Witt 2008 <sup>124</sup>	Osthaus 2009 <sup>125</sup>	Stoddart 1996 <sup>83</sup>	Haas 2007 <sup>21</sup>	Aly Hassan 1997 <sup>30</sup>
Pregunta investigación	BN	BN	BN	BN	BN	BN	BN	RG	BN	BN	BN	BN	BN	BN	BN
Método	RG	BN	BN	BN	BN	RG	RG	BN	RG	BN	RG	RG	BN	RG	RG
Resultados	BN	BN	BN	BN	BN	RG	BN	BN	BN	BN	BN	BN	RG	BN	RG
Conclusiones	BN	RG	BN	BN	BN	RG	BN	BN	BN	BN	BN	BN	RG	BN	BN
Conflictos de interés	NA	NA	BN	ML	BN	RG	NA	RG	NA	RG	NA	NA	NA	NA	NA
Validez externa	BN	BN	BN	BN	BN	RG	BN	RG	BN	BN	BN	BN	BN	BN	BN
Calidad de la evidencia	MD	AL	AL	AL	AL	MD	MD	MD	MD	AL	MD	MD	AL	MD	MD

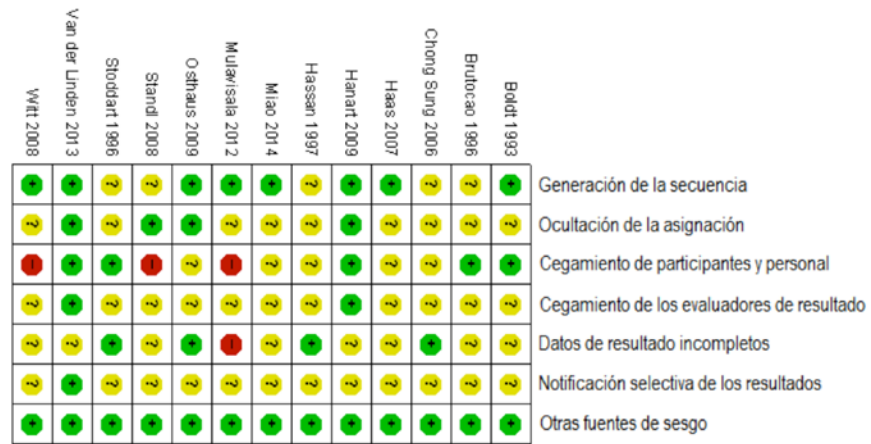
a: Todos los estudios son ECAs excepto Van der Linden 2015; BN: bien; RG: regular; ML: mal; NA: ns/no aplicable; AL: alta; MD: media.



En el Anexo V se muestran las tablas de riesgo de sesgo mediante la herramienta para valorar el riesgo de sesgo de la Cochrane<sup>86</sup> elaboradas mediante la aplicación informática Review Manager.

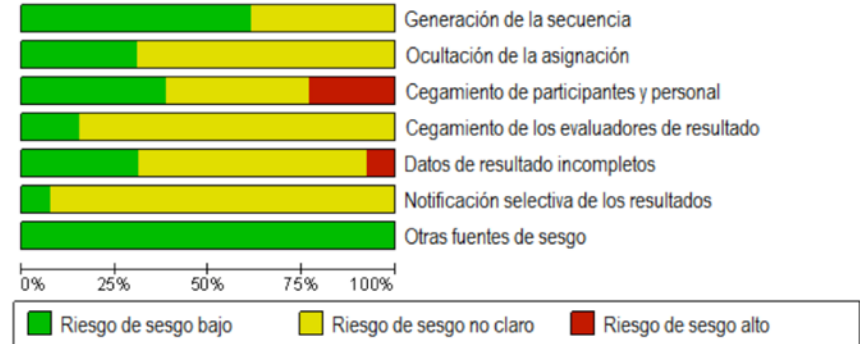
El gráfico resumen riesgo de sesgo (Figura 3) muestra los juicios de los revisores para cada estudio incluido acerca de cada elemento de riesgo de sesgo (generación de la secuencia, ocultación de la asignación, cegamiento de los participantes y del personal, cegamiento de los evaluadores de resultado, datos de resultado incompletos, notificación selectiva de los resultados y otras fuentes de sesgo).

Figura 3. Resumen riesgo de sesgo



El gráfico de riesgo de sesgo (Figura 4) muestra los juicios de los revisores acerca de cada elemento de riesgo de sesgo presentado como porcentajes de todos los estudios incluidos.

Figura 4. Gráfico de riesgo de sesgo





# Resultados de los estudios incluidos

## Haas 2007<sup>121</sup>

### Título

Efectos de la albúmina al 5% y coloides artificiales en la formación de coágulos en niños pequeños.

### Introducción

La albúmina se cita a menudo en los libros de texto como el estándar de oro para la reposición de líquidos en pediatría, pero en la práctica se utilizan con mayor frecuencia los coloides artificiales. Aunque una preocupación con el uso de coloides artificiales es su acción intrínseca de la hemostasia, los datos disponibles en niños no son concluyentes para el hidroxietilalmidón (HEA) 130/0,4 al 6% y no existen datos para la solución de gelatina con respecto a la coagulación.

### Objetivo y metodología

Un total de 42 niños (3-15 kg) sometidos a cirugía y que necesitan reemplazo con coloides fueron asignados al azar para recibir 15 ml/kg de albúmina al 5%, solución de gelatina modificada al 4% o solución de HEA 130/0,4 al 6%. Se llevaron a cabo pruebas de coagulación normales y tromboelastografía modificada (ROTEM).

### Resultados

Después de la administración de coloides, los resultados de las pruebas de coagulación de rutina cambiaron de manera significativa y comparable en todos los grupos, aunque los valores de tiempo de tromboplastina parcial activada aumentaron más con la gelatina y el HEA. El tiempo de coagulación se mantuvo sin cambios en los niños que recibieron albúmina o gelatina, pero otros valores de la tromboelastografía modificados fueron peores de manera significativa en todos los grupos para el HEA. Después de gelatina y después de albúmina la firmeza media del coágulo disminuyó

significativamente, pero se mantuvo dentro de la gama normal. Después de HEA, el tiempo de coagulación aumentó significativamente, y el tiempo de formación del coágulo, el ángulo alfa, la firmeza del coágulo y la polimerización de fibrinógeno/fibrina fueron significativamente peores que para albúmina o gelatina, alcanzando valores medios por debajo del rango normal.

## Conclusiones

Desde un punto de vista de la hemostasia es preferible usar solución de gelatina al HEA como alternativa a la albúmina; HEA mostró una mayor alteración sobre el proceso general de la coagulación.

**Tabla 05. Resultados del estudio Haas 2007<sup>121</sup>**

Variable	Tetra- almidón (n=14)	Albumina (n=14)	Gelatina (n=14)	Valor p TvsA	Valor p TvsG	Valor p GvsA
<b>Tiempo de tromboplastina parcial (IO) (seg)</b>	49 (5,19)	42 (4,44)	50 (10,37)	<b>&lt;0,050</b>	>0,050	<b>&lt;0,050</b>
<b>Recuento plaquetario (IO) (10<sup>9</sup>/l)</b>	185 (57,04)	239 (79,26)	232 (53,33)	>0,050	>0,050	>0,050
<b>Hemoglobina (IO) (g/l)</b>	7,8 (0,52)	8,5 (1,7)	8,2 (1,19)	>0,050	>0,050	>0,050
<b>INR (IO) (%)</b>	1,3 (0,15)	1,3 (0,15)	1,3 (0,15)	>0,050	>0,050	>0,050
<b>Fibrinogeno (IO) (mg/dl)</b>	158 (57,78)	165 (44,44)	163 (53,33)	>0,050	>0,050	>0,050
<b>Antitrombina (IO) (%)</b>	67 (14,81)	69 (10,37)	63 (18,52)	>0,050	>0,050	>0,050
<b>Factor XIII (IO) (%)</b>	59 (8,89)	54 (19,26)	52 (14,81)	>0,050	>0,050	>0,050
<b>Tiempo de coagulación (IO) (seg)</b>	- <sup>a</sup>	-	-	>0,050	>0,050	>0,050

Variable	Tetra- almidón (n=14)	Albumina (n=14)	Gelatina (n=14)	Valor p TvsA	Valor p TvsG	Valor p GvsA
<b>Tiempo de formación del coágulo (IO) (seg)</b>	-	-	-	<b>0,001</b>	<b>0,009</b>	>0,050
<b>Firmeza del coágulo máxima (IO) (mm)</b>	-	-	-	<b>&lt;0,05</b>	>0,050	<b>0,001</b>
<b>Propagación del coágulo-ángulo alfa (IO) (°)</b>	-	-	-	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,024</b>	>0,050
<b>Polimerización fibrinógeno/ fibrina (IO) (mm)</b>	-	-	-	<b>0,021</b>	>0,050	>0,050

Se muestran en negrita los epígrafes de las variables de resultado predeterminadas en el protocolo de la revisión y los valores p de las comparaciones con diferencias estadísticamente significativas; **a**: este artículo representa gráficamente estas variables sin ofrecer directamente sus valores.

**Tetra-almidón frente a albumina:** El tiempo de tromboplastina parcial intraoperatorio fue significativamente mayor para el tetra-almidón (49 (5,19) frente a 42 (4,44), p menor de 0,05). El tiempo de formación del coágulo (p=0,001), la firmeza del coágulo máxima (p menor de 0,05), la propagación del coágulo-ángulo alfa (p menor de 0,001) y la polimerización fibrinógeno/fibrina (p=0,021) sufrieron mayores alteraciones para el tetra-almidón. El recuento plaquetario, hemoglobina, INR, fibrinógeno, antitrombina y factor XIII intraoperatorio fueron similares en ambos grupos.

**Tetra-almidón frente a gelatina:** El tiempo de formación del coágulo (p=0,009) y la propagación del coágulo-ángulo alfa (p=0,024) sufrieron mayores alteraciones para el tetra-almidón. El tiempo de tromboplastina parcial, recuento plaquetario, hemoglobina, INR, fibrinógeno, antitrombina y factor XIII intraoperatorios fueron similares en ambos grupos.

**Gelatina frente a albumina:** El tiempo de tromboplastina parcial intraoperatorio fue significativamente mayor para la gelatina (50 (10,37) frente a 42 (4,44), p menor de 0,05). La firmeza máxima del coágulo sufrió mayor alteración para la gelatina (p=0,001). El recuento plaquetario, hemoglobina, INR, fibrinógeno, antitrombina y factor XIII intraoperatorios fueron similares en ambos grupos.

# Standl 2008<sup>59</sup>

## Título

HEA 130/0,4 (Voluven) o albúmina humana en niños menores de 2 años sometidos a cirugía no cardíaca. Un ensayo prospectivo, aleatorizado, abierto y multicéntrico.

## Introducción

Para la terapia de volumen perioperatoria en lactantes y niños pequeños, la albúmina humana ha sido con frecuencia el coloide de elección. El HEA 130/0,4 (al 6%, Voluven; Fresenius Kabi, Bad Homburg, Alemania) ha demostrado una mejoría de la farmacocinética y un perfil de seguridad favorable en adultos en comparación con productos HEA con una metabolización menos rápida.

## Objetivo y metodología

Nuestro estudio piloto, prospectivo, controlado, aleatorizado, abierto, multicéntrico fue diseñado para obtener datos sobre los efectos de HEA 130/0,4 en comparación con la albúmina humana al 5% con respecto a la hemodinámica en niños de <2 años programados para cirugía electiva no cardíaca.

## Resultados

Un total de 81 pacientes fueron tratados. Cantidades comparables de las dos soluciones de estudio (16,0 ml/kg de HEA 130/0,4 vs. 16,9 ml/kg de albúmina humana al 5%), así como complemento de cristaloides fueron utilizados hasta 4-6 h después de la operación. No se detectaron diferencias entre los dos grupos de tratamiento con respecto a la estabilización hemodinámica perioperatoria, parámetros de coagulación, análisis de gases en sangre u otros valores de laboratorio. La pérdida de sangre fue de 96+/-143 ml para el HEA y 145+/-290 ml para la albúmina humana ( $p>0,05$ ). No hubo diferencias relevantes en la cantidad de eritrocitos, plasma fresco congelado o concentrados de plaquetas en ambos grupos de tratamiento. La mediana de duración de la estancia en la UCI fue de 3,5 días (rango 1-57 días, con una media+/-DE 7.6+/-11,5 días) en el grupo HEA y 6,0 días (rango 1-71 días, con una media+/-DE 9.1+/-14,2 días) en el grupo de albúmina humana. No hubo diferencias para la estancia hospitalaria (mediana: 12 días para ambos grupos).

## Conclusiones

Tanto el HEA 130/0,4 como la albúmina humana al 5% fueron efectivos para la estabilización hemodinámica en cirugía no cardíaca de los niños pequeños sin ningún impacto adverso sobre la coagulación u otros parámetros de seguridad en la población estudiada.

**Tabla 06. Resultados del estudio Standl 2008<sup>59</sup>**

Variable	Tetra-almidón (n=41)	Albumina (n=41)	Valor p
Coloides (IO) (ml)	112,5 (77)	113,9 (84,1)	>0,050
Coloides (24hs PO) (ml)	7,5 (28)	14 (30,1)	>0,050
Cristaloides (IO) (ml)	507 (556,3)	437,2 (381,9)	>0,050
Cristaloides (24hs PO) (ml)	473,5 (252,6)	467,1 (200,3)	>0,050
Transfusión de eritrocitos (IO) (ml)	52,2 (139,2)	53,4 (155,9)	>0,050
Transfusión de eritrocitos (24hs PO) (ml)	16,2 (82,9)	1,2 (5,6)	>0,050
Volumen de orina (IO) (ml)	211 (180,1)	172,9 (214)	>0,050
Volumen de orina (24hs PO) (ml)	376,1 (249,5)	360,3 (299,9)	>0,050
Output total (IO) (ml)	387,2 (324,8)	410,1 (494,4)	>0,050
Output total (24hs PO) (ml)	412,8 (272,9)	417,3 (328,2)	>0,050
<b>Tiempo de tromboplastina parcial (24hs PO) (seg)</b>	37,1 (6,5)	39,6 (7,9)	>0,050
<b>Tiempo de protrombina (24hs PO) (%)</b>	76,8 (16)	69,9 (18,2)	>0,050
<b>Recuento plaquetario (24hs PO) (10<sup>9</sup>/l)</b>	313 (107,5)	347,5 (110,8)	>0,050
Plasma fresco congelado (IO) (ml)	22,4 (117,9)	25,2 (90,7)	>0,050
Plasma fresco congelado (24hs PO) (ml)	1,2 (7,8)	0 (0)	>0,050
Infusión de plaquetas (IO) (ml)	1,2 (7,8)	0 (0)	>0,050
Infusión de plaquetas (24hs PO) (ml)	0 (0)	0 (0)	>0,050
Input total (IO) (ml)	723,4 (714)	656,1 (600,6)	>0,050
Input total (24hs PO) (ml)	648,5 (357,2)	580,9 (280,6)	>0,050
<b>Perdida de sangre (IO) (ml)</b>	96,4 (142,6)	144,8 (290,9)	>0,050
<b>Perdida de sangre (24hs PO) (ml)</b>	34,6 (84)	46,5 (105,7)	>0,050
pCO <sub>2</sub> (IO) (KPa)	5,2 (1)	5,2 (1,2)	>0,050
SaO <sub>2</sub> (IO) (%)	98,8 (1)	98,9 (1,2)	>0,050
Presión osmótica coloidal (IO) (mmHg)	14,03 (5,18)	13,65 (3,6)	>0,050
Presión osmótica coloidal (24hs PO) (mmHg)	14,55 (4,73)	14,48 (4,05)	>0,050

Variable	Tetra-almidón (n=41)	Albumina (n=41)	Valor p
pCO <sub>2</sub> (24hs PO) (KPa)	5,2 (0,7)	5,2 (0,7)	>0,050
SaO <sub>2</sub> (24hs PO) (%)	98,1 (0,7)	98,5 (0,7)	>0,050
Duración cirugía (minutos)	156 (108)	162 (114)	>0,050
<b>Estancia en UCI (días)</b>	7,6 (11,5)	9,1 (14,2)	>0,050
<b>Estancia hospitalaria (días)</b>	12 (-)	12 (-)	>0,050
<b>Edema palpebral (%)</b>	29,27 (12/41)	19,51 (8/41)	0,310
<b>Mortalidad (%)</b>	0 (0/41)	2,44 (1/41)	>0,050

Se muestran en negrita los epígrafes de las variables de resultado predeterminadas en el protocolo de la revisión y los valores p de las comparaciones con diferencias estadísticamente significativas.

No hubo diferencias estadísticamente significativas (p mayor de 0,050) en el tiempo de tromboplastina parcial, tiempo de protrombina y recuento plaquetario a las 24 horas tras la cirugía; ni para la pérdida de sangre intraoperatoria o a las 24 horas tras la cirugía; tampoco para la estancia en UCI, estancia hospitalaria, edema palpebral (0,310) y mortalidad.

## Hanart 2009<sup>80</sup>

### Título

Reposición de volumen perioperatoria en niños sometidos a cirugía cardíaca: albúmina versus hidroxietilalmidón 130/0,4.

### Objetivo

Comparar albúmina al 4% con HEA 130/0,4 al 6% en términos de pérdida de sangre perioperatoria y requerimientos de líquidos intraoperatorios en niños sometidos a cirugía cardíaca.

### Diseño

Estudio prospectivo aleatorizado.



## Escenario

Un único hospital universitario.

## Pacientes

Pacientes pediátricos sometidos a cirugía cardíaca con circulación extracorpórea.

## Intervenciones

Ciento diecinueve niños fueron asignados al azar a recibir hasta un 50 mL/kg de albúmina al 4% (AH: n=59) o HEA 130/0,4 al 6% (HEA: n=60) para la reposición de volumen de líquidos intraoperatoria incluyendo el fluido de cebado del BCP. Fue utilizado ringer lactato para otras necesidades de volumen en el intraoperatorio. La monitorización, la anestesia, y las técnicas quirúrgicas fueron estandarizadas. Los concentrados de glóbulos rojos se administraron de acuerdo con un protocolo de transfusión estricto. La pérdida de sangre intra y postoperatoria se midió y también se calculó a partir del volumen de sangre estimado de los niños, hematocrito pre y postoperatorio, y el volumen de concentrados de glóbulos rojos transfundidos.

## Medidas y principales resultados

El volumen de coloide usado durante la operación fue similar en ambos grupos (mediana [cuartiles 1º y 3º]) (AH: 50 [45-50] ml/kg; HEA: 50 [37-50] ml/kg). La pérdida de sangre medida y calculada no fueron diferentes entre los grupos, pero un mayor número de niños en el grupo de albúmina requirió transfusión de sangre alogénica (78% vs. 57% diferencia entre proporciones: 0,213; intervalo de confianza del 95%: 0,05-0,38; p=0,019). El balance de líquidos intraoperatorio fue menor en el grupo HEA (AH 23 [11-39] ml/kg; HEA: 12 [-5-30] ml/kg; p=0,005). La evolución postoperatoria no fue diferente entre los grupos.

## Conclusiones

En niños sometidos a cirugía cardíaca, el HEA 130/0,4 al 6% puede representar una alternativa interesante a la albúmina al 4% para la reposición del volumen de líquido intraoperatorio debido a su menor coste.

**Tabla 07. Resultados del estudio Hanart 2009<sup>80</sup>**

Variable	Tetra-almidón (n=60)	Albumina (n=59)	Valor p
Coloides (IO) (ml/kg)	50 (9,63)	50 (3,70)	>0,050
Coloides (24hs PO) (ml/kg)	12 (14,81)	8 (10,37)	>0,050
Cristaloides (IO) (ml/kg)	48 (25,93)	58 (37,04)	>0,050
Cristaloides (24hs PO) (ml/kg)	54 (19,26)	52 (14,07)	>0,050
Transfusión de eritrocitos (24hs PO) (ml/kg)	18 (29,63)	29 (26,67)	>0,050
Transfusión de eritrocitos exposición (24hsPO) (%)	57 (34/60)	78 (46/59)	0,019
Volumen de orina (IO) (ml/kg)	22 (17,68)	22 (17,04)	>0,050
Volumen de orina (24hs PO) (ml/kg)	47 (14,81)	48 (21,48)	>0,050
Output total (IO) (ml/kg)	-	-	>0,050
<b>Tiempo de tromboplastina parcial (IO) (seg)</b>	44 (8,89)	44 (5,93)	>0,050
<b>Tiempo de tromboplastina parcial (24hs PO) (seg)</b>	35 (6,67)	36 (3,7)	>0,050
<b>Tiempo de protrombina (IO) (%)</b>	55 (10,37)	60 (9,63)	>0,050
<b>Tiempo de protrombina (24hs PO) (%)</b>	66 (11,85)	71 (12,59)	>0,050
<b>Recuento plaquetario (IO) (10<sup>9</sup>/l )</b>	151 (53,33)	171 (51,11)	>0,050
<b>Recuento plaquetario (24hs PO) (10<sup>9</sup>/l )</b>	167 (68,15)	184 (50,37)	>0,050
<b>Hematocrito (IO) (%)</b>	31 (8,5)	32 (6,67)	>0,050
<b>Hematocrito (24hs PO) (%)</b>	31 (7,41)	30 (6,67)	>0,050
Input total (IO) (ml/kg)	- (-)	- (-)	>0,050
<b>Perdida de sangre (IO) (ml/kg)</b>	15 (8,89)	16 (9,63)	>0,050
<b>Perdida de sangre (24hs PO) (ml/kg)</b>	37 (23,7)	35 (25,93)	>0,050
<b>Perdida de sangre medida (IO+24hs PO) (ml/kg)</b>	53 (28,89)	53 (28,36)	>0,050
<b>Perdida de sangre calculada (IO+24hs PO) (ml/kg)</b>	19 (16,3)	25 (14,07)	>0,050
Balance de fluidos (IO) (ml/kg)	12 (25,93)	23 (20,74)	<b>0,005</b>
<b>Hemoglobina (IO) (g/l)</b>	10,2 (2,44)	10,7 (2)	>0,050
<b>Hemoglobina (24hs PO) (g/l)</b>	10,3 (2,22)	10,2 (2,15)	>0,050
Fibrinogeno (IO) (mg/dl)	144 (33,33)	160 (34,81)	>0,050

Variable	Tetra-almidón (n=60)	Albumina (n=59)	Valor p
Fibrinogeno (24hs PO) (mg/dl)	242 (70,37)	248 (63,7)	>0,050
<b>Creatinina (IO) (mg/dl )</b>	0,26 (0,11)	0,27 (0,06)	>0,050
<b>Creatinina (24hs PO) (mg/dl)</b>	0,31 (0,11)	0,30 (0,1)	>0,050
Urea (IO) (mg/dl)	24 (7,41)	21 (6,67)	>0,050
Urea (24hs PO) (mg/dl)	27 (10,37)	25 (8,15)	>0,050
Plasma fresco congelado exposición (24hsPO) (%)	8,3 (5/60)	1,7 (1/59)	>0,050
Concentrados de plaquetas exposición (24hsPO) (%)	1,6 (1/60)	1,7 (1/59)	>0,050
Hemofiltracion (ml/kg)	20 (7,41)	19 (8,89)	>0,050
GOT (IO)	90 (42,96)	84 (41,48)	>0,050
GOT (24hs PO)	96 (57,78)	78 (38,52)	>0,050
GPT (IO)	14 (7,41)	12 (5,19)	>0,050
GPT (24hs PO)	14 (7,41)	13 (5,19)	>0,050
Presión venosa central (IO) (mmHg)	10 (2,99)	10 (2,24)	>0,050
Presión venosa central (24hs PO) (mmHg)	10 (2,96)	9 (2,96)	>0,050
Fracción de oxígeno inspirada (IO) (%)	60 (11,11)	50 (18,52)	>0,050
Fracción de oxígeno inspirada (24hs PO) (%)	30 (11,11)	30 (8,15)	>0,050
Frecuencia cardíaca (IO) (latidos/min)	138 (27,41)	140 (26,67)	>0,050
Frecuencia cardíaca (24hs PO) (latidos/min)	125 (25,93)	125 (29,63)	>0,050
Saturación de oxígeno periférica (IO) (%)	100 (0,74)	100 (0)	>0,050
Saturación de oxígeno periférica (24hs PO) (%)	99 (1,48)	100 (1,48)	>0,050
Presión arterial media (IO) (mmHg)	66 (11,85)	71 (11,85)	>0,050
Presión arterial media (24hs PO) (mmHg)	66 (10,37)	68 (10,37)	>0,050
pH (IO) (unidades)	7,36 (0,05)	7,35 (0,06)	>0,050
pH (24hs PO) (unidades)	7,42 (0,04)	7,42 (0,03)	>0,050
Presión parcial arterial de O <sub>2</sub> (IO) (mmHg)	177 (96,3)	170 (76,3)	>0,050
Presión parcial arterial de O <sub>2</sub> (24hs PO) (mmHg)	115 (25,93)	115 (26,67)	>0,050
Presión parcial arterial de CO <sub>2</sub> (IO) (mmHg)	43 (5,19)	44 (5,93)	>0,050
Presión parcial arterial de CO <sub>2</sub> (24hs PO) (mmHg)	40 (5,93)	40 (4,44)	>0,050

Variable	Tetra-almidón (n=60)	Albumina (n=59)	Valor p
Concentración de bicarbonato en sangre (IO)	24 (2,22)	24 (2,96)	>0,050
Concentración de bicarbonato en sangre (24hs PO)	25 (2,22)	26 (2,96)	>0,050
Exceso de base estándar (IO)	-1,7 (2,22)	-2 (3,26)	>0,050
Exceso de base estándar (24hs PO)	0,9 (2,96)	1,5 (2,81)	>0,050
Glucosa (IO)	141 (57,78)	126 (56,3)	>0,050
Glucosa (24hs PO)	129 (28,89)	132 (35,56)	>0,050
Lactato (IO)	1,4 (0,59)	1,4 (0,44)	>0,050
Lactato (24hs PO)	1,2 (0,52)	1,2 (0,59)	>0,050
Duración BCP (minutos)	112 (35)	105 (40)	>0,050
Tiempo de ventilación (horas)	30 (37,78)	19 (20,74)	<b>0,022</b>
<b>Estancia en UCI (horas)</b>	120 (88,8)	96 (71,04)	>0,050
<b>Estancia hospitalaria (días)</b>	14 (5,93)	12 (5,19)	>0,050
<b>Mortalidad (%)</b>	0 (0/60)	1,69 (1/59)	>0,050

Se muestran en negrita los epígrafes de las variables de resultado predeterminadas en el protocolo de la revisión y los valores p de las comparaciones con diferencias estadísticamente significativas.

La transfusión de eritrocitos durante el 1er día postoperatorio fue significativamente mayor para la albúmina que para tetra-almidón (78% (46/59) frente a 57% (34/60),  $p=0,019$ ). El balance de fluidos intraoperatorio fue significativamente mayor para la albúmina que para tetra-almidón (23(20,74) frente a 12(25,93) ml/kg, valor  $p=0,005$ ). El tiempo de ventilación fue significativamente menor para la albúmina que para tetra-almidón (96(71,04) frente a 30(37,78) horas, valor  $p=0,022$ ). El tiempo de tromboplastina parcial, tiempo de protrombina y recuento plaquetario intraoperatorios y a las 24 horas de la cirugía fueron similares en ambos grupos. El hematocrito, la hemoglobina y la pérdida de sangre intraoperatorios y a las primeras 24 horas de la cirugía fueron similares en ambos grupos. La pérdida de sangre medida o calculada durante la cirugía y hasta las 24 horas después fue similar en ambos grupos. La creatinina durante la cirugía y 24 horas después fueron similares en ambos grupos. La estancia en la UCI, la estancia hospitalaria y la mortalidad fueron similares en ambos grupos.

# Van der Linden 2013<sup>79</sup>

## Título

El hidroxietilalmidón 130/0,4 al seis por ciento (Voluven®) frente a la albúmina sérica humano al 5% para la terapia de reemplazo de volumen durante la cirugía electiva a corazón abierto en pacientes pediátricos.

## Introducción

Aunque la AH al 5% se utiliza ampliamente en los niños intervenidos de cirugía cardíaca, los coloides sintéticos pueden proporcionar una alternativa válida. Este estudio comparó el HEA 130/0,4 al 6% con AH para la reposición de volumen en esta población.

## Métodos

El estudio fue realizado en dos centros, aleatorizado, controlado, de grupos paralelos y doble ciego realizado en niños de 2-12 años sometidos a cirugía electiva para la enfermedad cardíaca congénita bajo circulación extracorpórea. El objetivo principal era demostrar la equivalencia entre HEA y AH con respecto al volumen total de la infusión de coloide para la sustitución de volumen intraoperatoria incluyendo el cebado de los circuitos extracorpóreos.

## Resultados

En el análisis por protocolo, el volumen medio de los coloides requerido hasta el final de la cirugía fue (media±DE) de 36,6±11,8 ml/kg de peso corporal en el grupo HEA (N=29) y 37,0±11,9 ml/kg de peso corporal en el grupo AH (N=26; relación de medias HEA/AH=0,98 [IC del 95%, 0,84 a 1,16]). El balance de líquidos intraoperatorio fue menos positivo en el grupo HEA (p=0,047). No se encontraron diferencias con respecto a la hemodinámica, el uso de fármacos vasoactivos e inotrópicos. La pérdida de sangre, transfusión de eritrocitos, y la función renal no fueron diferentes entre los grupos. La incidencia de eventos adversos hasta el día 28 del postoperatorio no fue diferente entre los grupos.

## Conclusiones

En la cirugía cardíaca pediátrica, el HEA se mostró equivalente a AH con respecto a la terapia de reemplazo de volumen en niños de 2 a 12 años. A pesar de que no había indicación de un desequilibrio de las medidas de seguridad entre HEA y AH, el estudio no fue diseñado para proporcionar conclusiones firmes acerca de la seguridad de tetra-almidón en esta población.

**Tabla 08. Resultados del estudio Van der Linden 2013<sup>79</sup>**

Variable	Tetra-almidón (n=31)	Albumina (n=29)	Valor p
Coloides IT (IO) (ml/kg)	36,8 (11,7)	39 (11,9)	<0,001 <sup>b</sup>
Coloides PP (IO) (ml/kg)	36,6 (11,8)	37 (17,3)	<0,001 <sup>b</sup>
Transfusión de sangre (24hs PO) (ml/kg)	14,5 (10,44)	15,4 (6,74)	0,719
Transfusión de eritrocitos expuestos (24hs PO) (ml/kg) <sup>1</sup>	28,7 (23,41)	27,2 (13,19)	0,732
Output total (IO) (ml/kg)	81,8 (31,33)	72,9 (17,11)	0,335
Output total (24hs PO) (ml/kg)	45,1 (25,33)	46,9 (19,8)	0,696
Output total (24-48hs PO) (ml/kg)	70 (38)	73,3 (26,52)	0,655
Output total (hasta 48hs PO) (ml/kg)	197,9 (86,89)	193,1 (75,85)	0,897
<b>Tiempo de tromboplastina parcial (IO) (seg)</b>	38,73 (5,79)	40,54 (7,13)	0,376
<b>Tiempo de tromboplastina parcial (24hs PO) (seg)</b>	41,8 (23,96)	40,73 (10,93)	0,850
<b>Recuento plaquetario (IO) (10<sup>9</sup>/l )</b>	177,3 (76,6)	214,2 (108,6)	0,472
<b>Recuento plaquetario (24hs PO) (10<sup>9</sup>/l)</b>	217,6 (89,1)	226,1 (89,5)	0,281
Plasma fresco congelado expuestos (24hs PO) (ml/kg) <sup>1</sup>	27,3 (1,33)	25 (14,22)	0,892
Infusión de plaquetas expuestos (24hs PO) (ml/kg) <sup>a</sup>	14,9 (24,96)	14,6 (5,04)	0,936
Infusión de fibrinógeno expuestos (24hs PO) (ml/kg) <sup>a</sup>	0 (0)	4,4 (0,6)	NE
Input total (IO) (ml/kg)	98,5 (27,48)	102 (28,96)	0,682
Input total (48hs PO) (ml/kg)	148 (114)	159 (81,11)	0,402
Input total (hasta 48hs PO) (ml/kg)	247,3 (128,15)	262,3 (143,48)	0,372
Balance de fluidos IT (IO) (ml/kg)	16,7 (17,26)	29,1 (16,96)	0,050
Balance de fluidos PP (IO) (ml/kg)	15,4 (31,45)	27,7 (20,15)	0,047
Balance de fluidos (48hs PO) (ml/kg)	37,9 (40,52)	38,7 (35,63)	0,847
Balance de fluidos (hasta 48hs PO) (ml/kg)	55,1 (47,03)	69,2 (48,15)	0,243
Alfa-1-microglobulina/creatinina urinaria (IO) (g/mmol)	18,1 (17,8)	20 (22,8)	0,869

Variable	Tetra-almidón (n=31)	Albumina (n=29)	Valor p
Beta-NAG/creatinina urinaria (IO) (unidades/mmol)	13 (28,8)	11,5 (32,9)	0,549
NGAL/creatinina urinaria (IO) (microg/mmol)	55,9 (100,9)	54,5 (145,6)	0,403
Albumina urinaria/creatinina urinaria (IO) (g/mmol)	13,6 (17,7)	30,4 (68,1)	0,712
α-1-microglobulina/creatinina urinaria (24hs PO) (g/mmol)	6 (7,4)	10,4 (17,2)	0,226
Beta-NAG/creatinina urinaria (24hs PO) (unidades/mmol)	1 (0,6)	1,4 (2,1)	0,923
NGAL/creatinina urinaria (24hs PO) (microg/mmol)	1,9 (1,3)	10 (37,4)	0,143
Albumina urinaria/creatinina urinaria (24hs PO) (g/mmol)	12,3 (13,7)	28,4 (63,3)	0,131
<b>Hemoglobina (IO) (g/l)</b>	107,8 (18)	106,3 (16)	0,985
<b>Hemoglobina (24hs PO) (g/l)</b>	109 (19,5)	105,7 (14)	0,589
INR (IO) (%)	1,39 (0,15)	1,39 (0,18)	0,962
INR (24hs PO) (%)	1,37 (0,27)	1,39 (0,4)	0,707
Fibrinogeno (IO) (mg/dl)	1,83 (0,52)	1,84 (0,58)	0,510
Fibrinogeno (24hs PO) (mg/dl)	2,55 (0,7)	2,47 (0,92)	0,668
<b>Creatinina (IO) (mg/dl)</b>	42,9 (17)	40,2 (12,2)	0,765
<b>Creatinina (24hs PO) (mg/dl)</b>	37,5 (16,7)	40,4 (25,5)	0,316
Urea (IO) (mg/dl)	5,92 (1,92)	5,21 (1,24)	0,230
Urea (24hs PO) (mg/dl)	5,91 (2,13)	6,66 (2,02)	0,152
Proteínas totales (IO) (g/l)	44,15 (7,15)	61,23 (7,73)	<b>&lt;0,001</b>
Proteínas totales (24hs PO) (g/l)	55,2 (7,81)	61,83 (8,45)	<b>&lt;0,001</b>
Presión sistólica (IO) (mmHg)	95,7 (23)	98,5 (15,6)	0,781
Presión diastólica (IO) (mmHg)	49,3 (10,7)	49,4 (10,2)	0,984
Frecuencia cardíaca (IO) (latidos/min)	119 (27,3)	119,5 (23,2)	0,714
Presión venosa central (IO) (mmHg)	10,8 (4,5)	13,1 (4,4)	0,097
Duración BCP (minutos)	120 (48,89)	96 (35,56)	<b>0,048</b>
Tiempo de ventilación (horas)	14,4 (30)	9,6 (103,8)	>0,050
Estancia en UCI (horas)	74,4 (97,8)	74,4 (217,2)	>0,050
Prurito (%)	0 (0/31)	6,9 (2/29)	>0,050
Eventos adversos (número)	0,52 (0,81)	0,69 (1,61)	0,596
Eventos adversos (%)	35,48 (11/31)	24,14 (7/29)	0,338
Mortalidad (%)	0 (0/31)	0 (0/29)	>0,050

IT: análisis por intención de tratar; PP: análisis por protocolo; **a**: los tamaños muestrales (n) no se corresponden con los totales; **b**: este valor p significativo indica que los dos tratamientos son iguales en términos de expansión de volumen; NE: no estimable; Se muestran en negrita los epígrafes de las variables de resultado predeterminadas en el protocolo de la revisión y los valores p de las comparaciones con diferencias estadísticamente significativas.

El balance de fluidos intraoperatorio mediante un análisis por intención de tratar muestra una tendencia a ser mayor para la albúmina que para tetra-almidón (29,1(16,96) frente a 16,7(17,26) ml/kg,  $p=0,050$ ). El balance de fluidos intraoperatorio mediante un análisis por protocolo fue significativamente mayor para la albúmina que para tetra-almidón (27,7(20,15) frente a 15,4(31,45) ml/kg,  $p=0,047$ ). Las proteínas totales intraoperatorias y el 1er día postoperatorio fueron significativamente mayores para la albúmina que para tetra-almidón (61,23(7,73) frente a 44,15(7,15) g/l,  $p<0,001$  y 61,83(8,45) frente a 55,2(7,81) g/l,  $p<0,001$ , respectivamente). La duración BCP fue significativamente mayor para el tetra-almidón que para la albúmina (120(48,89) frente a 96(35,56) minutos,  $p=0,048$ ). El tiempo de tromboplastina parcial, recuento plaquetario y hemoglobina intraoperatorios y el 1er día postoperatorio fueron similares en ambos grupos. La creatinina durante la cirugía ( $p=0,668$ ) y 24 horas ( $p=0,765$ ) fue similar en ambos grupos. La estancia en UCI, el prurito, los eventos adversos (número,  $p=0,596$ ; porcentaje,  $p=0,338$ ) y la mortalidad fueron similares en ambos grupos.

## Miao 2014<sup>122</sup>

### Título

La comparación de almidón de hidroxietilalmidón de bajo peso molecular y la albúmina humana como suero de cebado en niños sometidos a cirugía cardíaca.

### Introducción

La albúmina humana es el cebador convencional del circuito de circulación extracorpórea. Sin embargo, tiene altos costes de fabricación. Las soluciones cristaloides y coloides se han desarrollado como alternativas, incluyendo una nueva generación de hidroxietilalmidón no iónico.

### Objetivo

La eficacia del hidroxietilalmidón con un peso molecular de 130 y un grado de sustitución de 0,4 (HEA 130/0,4) se comparó con la albúmina humana para su uso en la cirugía con BCP en pacientes pediátricos con enfermedades cardíacas congénitas grado I-II de la American Society of Anesthesiologists.



# Metodología

La eficacia se evaluó mediante la comparación de los parámetros hemodinámicos perioperatorios, incluyendo presión osmótica de coloides en plasma, la función renal, la pérdida de sangre, los volúmenes de sangre alogénica y volumen de sustitución de plasma.

# Resultados

El grupo HEA exhibió significativamente mayor presión osmótica coloidal preoperatoria ( $p < 0,01$ ) y una menor función renal operativa y volúmenes de sangre alogénica postoperatorios que el grupo de AH, ambos estadísticamente significativos. No se observaron diferencias significativas en la creatinina sérica, glucosa, hematocrito o en los niveles de ácido láctico ( $p > 0,05$ ).

# Conclusiones

Nuestros resultados indican que el hidroxietilalmidón puede ser una alternativa viable a la albúmina humana en pacientes pediátricos sometidos a cirugías no complejas con BCP.

Tabla 09. Resultados del estudio Miao 2014<sup>122</sup>

Variable	Tetra-almidón (n=30)	Albumina (n=30)	Valor p
Cristaloides (24hs PO) (ml)	109 (47)	106 (21)	0,756
Drenaje de tubo torácico (24hs PO) (ml)	23 (13)	20 (10)	0,292
Transfusión de eritrocitos (24hs PO) (ml)	27 (34)	59 (34)	<b>&lt;0,010</b>
Volumen de orina (IO) (ml)	99 (61)	71 (39)	<b>&lt;0,050</b>
Volumen de orina (24hs PO) (ml)	161 (68)	174 (75)	0,497
Plasma fresco congelado (24hs PO) (ml)	38 (38)	34 (35)	0,679
Input total (IO) (ml/kg)	504 (90)	635 (106)	<0,050
Presión osmótica coloidal (IO) (mmHg)	15,1 (1,6)	11,9 (1,8)	<b>&lt;0,050</b>
Presión osmótica coloidal (24hs PO) (mmHg)	22,6 (2,2)	20,1 (1,8)	<b>&lt;0,050</b>
Creatinina (IO y PO)	- (-)	- (-)	>0,050
Hematocrito (IO y PO)	- (-)	- (-)	>0,050
Glucosa (IO y PO)	- (-)	- (-)	>0,050
Ácido láctico (IO y PO)	- (-)	- (-)	>0,050
Duración BCP (minutos)	61 (15)	61 (17)	0,959
Tiempo de ventilación (horas)	17 (10)	18 (13)	0,741
<b>Estancia en UCI (horas)</b>	35 (19)	36 (21)	0,843
<b>Mortalidad (%)</b>	0 (0/30)	0 (0/30)	>0,050

Se muestran en negrita los epígrafes de las variables de resultado predeterminadas en el protocolo de la revisión y los valores p de las comparaciones con diferencias estadísticamente significativas.

La transfusión de eritrocitos durante el 1er día postoperatorio fue significativamente mayor para la albúmina que para tetra-almidón (59(34) frente a 27(34) ml,  $p<0,010$ ). El volumen de orina intraoperatorio fue significativamente mayor para tetra-almidón que para la albúmina (99(61) frente a 71(39) ml,  $p<0,050$ ). El input total intraoperatorio fue significativamente menor para tetra-almidón que para la albúmina (504(90) frente a 635(106) ml/kg,  $p<0,050$ ). La presión osmótica de coloides en suero intraoperatorio y el 1er día postoperatorio fueron significativamente mayores para tetra-almidón que para la albúmina (15,1(1,6) frente a 11,9(1,8) mmHg,  $p<0,050$  y 22,6(2,2) frente a 20,1(1,8) mmHg,  $p<0,050$ , respectivamente). La estancia en UCI y la mortalidad fueron similares en ambos grupos.

## Van der Linden 2015<sup>1</sup>

### Introducción

El hidroxietilalmidón (HEA) 130/0,4 al 6% se considera una alternativa a la albúmina humana (AH) y cristaloides para la reposición de volumen en niños sometidos a cirugía cardíaca. En este análisis de concordancia de tendencia, que tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de la sustitución de AH con HEA para la terapia de volumen intraoperatorio en los niños intervenidos de cirugía cardíaca con BCP.

### Métodos

Se revisó retrospectivamente la base de datos, que incluye a los niños que fueron intervenidos de cirugía cardíaca entre enero de 2002 y diciembre de 2010. La AH al 4% se utilizó hasta 2005; que fue sustituido por HEA a partir de entonces. Los datos demográficos, la pérdida de sangre intra y postoperatoria y las transfusiones de componentes sanguíneos se registraron, junto con la incidencia de complicaciones postoperatorias y la mortalidad. Se realizó un análisis con emparejamiento por puntuación de propensión utilizando 13 posibles factores de confusión al comparar a los niños que recibieron HEA o AH intraoperatorio. Los objetivos primarios incluyeron los efectos de ambos fluidos en el equilibrio de fluidos intraoperatorio (eficacia) y la pérdida de sangre y la exposición a los productos sanguíneos alogénicos (seguridad). Los resulta-

dos de seguridad secundarios fueron la mortalidad y la incidencia de disfunción renal postoperatoria.

## Resultados

De los 1.832 niños examinados, 1.495 fueron incluidos en el análisis. El uso intraoperatorio de HEA se asoció con un equilibrio de líquidos menos positivo. La pérdida perioperatoria de sangre, el volumen de concentrados de glóbulos rojos y plasma fresco congelado administrado, así como el número de niños que recibieron transfusiones, también fueron significativamente inferiores en el grupo de HEA. No se observó ninguna diferencia en cuanto a la incidencia de insuficiencia renal postoperatoria que requiere terapia de reemplazo renal o de morbilidad y mortalidad.

## Conclusiones

Estos resultados confirman que el uso de HEA para la reposición de volumen en los niños durante la cirugía cardíaca con BCP es tan seguro como AH. Además, su uso podría estar asociado con una menor acumulación de líquidos. Se necesitan grandes estudios para evaluar si la reducción en la acumulación de líquido podría tener un impacto significativo sobre la morbilidad y la mortalidad postoperatoria.

**Tabla 10. Resultados del estudio Van der Linden 2015<sup>a</sup>**

Variable	Tetra-almidón (n=1007)	Albúmina (n=322 ó 1007 <sup>a</sup> )	Valor p
Volumen de cebado de CEC (ml/kg)	65,7 (34,7)	111,5 (54,7)	<b>&lt;0,001</b>
Grado de hemodilución (%)	80,1 (36,9)	136,4 (58,2)	<b>&lt;0,001</b>
Transfusión de sangre (24hs PO) (%)	63,5 (639/1007)	79,5 (801/1007)	<b>&lt;0,001</b>
Transfusión de eritrocitos (24hs PO) (%)	66 (-/1007)	83 (-/1007)	<b>&lt;0,001</b>
Transfusión de eritrocitos (3er día PO) (ml/kg)	- (-)	- (-)	<0,001
Plasma fresco congelado (3er día PO) (ml/kg)	- (-)	- (-)	<0,001
Transfusión de plaquetas (3er día PO) (ml/kg)	- (-)	- (-)	>0,050
Output total (IO) (ml/kg)	46,6 (25,6)	56,1 (33,6)	<b>&lt;0,001</b>
Input total (IO) (ml/kg)	87 (44)	110,6 (44)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Pérdida de sangre (IO) (ml/kg)</b>	35,8 (28,6)	48,6 (28,6)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Pérdida de sangre medida (ht 3erdPO) (ml/kg)</b>	70,3 (55,2)	87,1 (77,2)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Pérdida de sangre calculada (ht 3erdPO) (ml/kg)</b>	24,7 (19,3)	37,9 (26,9)	<b>&lt;0,001</b>
Balance de fluidos (IO) (ml/kg)	41,3 (30,2)	54,1 (39,2)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Hemoglobina (24hs PO) (g/l)</b>	109 (19)	110 (22)	0,460 <sup>b</sup>
<b>Hemoglobina (3er día PO) (g/l)</b>	105 (18)	107 (20)	0,110 <sup>b</sup>
<b>Creatinina (24hs PO) (mg/dl)</b>	0,37 (0,18)	0,45 (0,3)	<b>&lt;0,001<sup>b</sup></b>
<b>Creatinina (3er día PO) (mg/dl)</b>	0,28 (0,17)	0,41 (0,39)	<b>&lt;0,001<sup>b</sup></b>
Duración BCP (minutos)	110,8 (45,4)	117,6 (53,8)	0,013 <sup>c</sup>
Duración cirugía (minutos)	217,4 (67,8)	227,5 (98,5)	0,082
<b>Estancia en UCI (días)</b>	7,5 (10)	7 (6,7)	0,410
<b>Estancia hospitalaria (días)</b>	19,7 (16,6)	20,1 (16,2)	0,100
<b>Insuficiencia renal aguda (%)</b>	1,1 (11/1007)	1,4 (14/1007)	0,170
Reexploración por sangrado (%)	0,7 (7/1007)	0,6 (6/1007)	0,790
Infección UCI (%)	43,6 (438/1007)	44,3 (445/1007)	0,570
Trastorno neurológico (%)	2,7 (27/1007)	3,7 (37/1007)	0,530
Asistencia cardíaca postoperatoria (%)	1,3 (13/1007)	2 (20/1007)	0,900
Mortalidad (%)	2,1 (21/1007)	2,3 (7/322)	0,240

**a:** el tamaño muestral en la muestra original fue de 322 y en el análisis con observaciones apareadas de 1007;

**b:** valores p calculados a partir de los datos del estudio con un tamaño muestral de 322 para el grupo de albúmina; **c:** debido a las comparaciones múltiples se consideró significativo un valor p<0,003;

Se muestran en negrita los epígrafes de las variables de resultado predeterminadas en el protocolo de la revisión y los valores p de las comparaciones con diferencias estadísticamente significativas.

La pérdida de sangre intraoperatoria fue significativamente menor para el tetra-almidón que para la albúmina (35,8(28,6) frente a 48,6(28,6) ml,  $p<0,001$ ). La pérdida de sangre medida hasta el 3er día postoperatorio fue significativamente menor para el tetra-almidón que para la albúmina (70,3(55,2) frente a 87,1(77,2) ml,  $p<0,001$ ). La pérdida de sangre calculada hasta el 3er día postoperatorio fue significativamente menor para el tetra-almidón que para la albúmina (24,7(19,3) frente a 37,9(26,9) ml,  $p<0,001$ ). La creatinina el 1er y 3er día postoperatorio fue significativamente menor para el tetra-almidón que para la albúmina (0,37(0,18) frente a 0,45(0,3) ml; 0,28(0,17) frente a 0,41(0,39) ml; ambas  $p<0,001$ ). El volumen de cebado de CEC, grado de hemodilución, transfusión de sangre, transfusión de eritrocitos, trasfusión de plasma fresco congelado, output total e input total fueron significativamente menores para el tetra-almidón que para la albúmina ( $p<0,001$ ). La hemoglobina el 1er y 3er día postoperatorios ( $p=0,460$  y  $p=0,110$ ), la estancia en UCI y estancia hospitalaria ( $p=0,410$  y  $p=0,100$ ), la insuficiencia renal aguda ( $p=0,170$ ) y la mortalidad ( $p=0,240$ ) fueron similares en ambos grupos.

## Boldt 1993<sup>18</sup>

### Título

Reposición de volumen con solución de hidroxietilalmidón en niños.

### Objetivo

En 30 niños consecutivos intervenidos de cirugía cardíaca, se dan dos tipos diferentes de líquidos al azar para la reposición de volumen en el período previo al BCP.

### Metodología

En el grupo 1 ( $n=15$ ), solución de hidroxietilalmidón de peso molecular medio (HEA-PM) (6% HEA, peso molecular 200 000 Da, sustitución molar 0,5) y en el grupo 2 ( $n=15$ ) albúmina (AH) al 20% fueron infundidos desde la inducción de la anestesia hasta el comienzo del BCP. Además de los valores hemodinámicos, diversas variables de laboratorio se midieron antes y después del CBP hasta la mañana del día 1 después de la operación.

## Resultados

Los pacientes no mostraron diferencias significativas en el diagnóstico y la realización del BCP (temperaturas rectales más bajas: grupo 1 29,0(DE 1,1)°C, grupo 2: 29,4(1,0)°C). Los datos hemodinámicos (PAM, FC, PVC), la antitrombina-III, el fibrinógeno, recuento de plaquetas y las variables de coagulación fueron comparables entre los grupos hasta el día 1 después de la operación. La pérdida de sangre postoperatoria y el uso de sangre o productos sanguíneos homólogos fueron similares en todos los niños. La concentración de albúmina aumentó después de la infusión de albúmina (35-47 g/l) y fue significativamente mayor hasta el final de la operación en comparación con los niños tratados con HEA-PMM. La presión osmótica coloidal, sin embargo, fue similar en los dos grupos y volvió a los valores basales en el primer día después de la operación (grupo HEA-PMM 19,31 (1,2) mm Hg; grupo AH 18,0 (1,3) mm Hg). Los valores de producción de la orina y creatinina tras el BCP tampoco difirieron entre los grupos. No se observaron reacciones anafilácticas en ninguno de los pacientes.

## Conclusiones

Se puede concluir que la solución de HEA-PMM se puede utilizar de manera efectiva y segura para la reposición de volumen en el período previo al BCP en los niños sometidos a cirugía cardíaca.

**Tabla 11. Resultados del estudio Boldt 1993<sup>18</sup>**

Variable	Hidroxietilalmidón (n=15)	Albumina (n=15)	Valor p
Coloides (IO) (ml)	106 (11)	67 (22)	<b>&lt;0,050</b>
Coloides (IO) (ml/kg)	12,1 (3,4)	8,5 (2,8)	<b>&lt;0,050</b>
Volumen de orina (durante BCP) (ml)	60 (20)	140 (30)	<b>&lt;0,050</b>
Volumen de orina (IO) (ml)	370 (80)	400 (100)	>0,050
Volumen de orina (24hs PO) (ml)	690 (120)	780 (110)	>0,050
Volumen de orina (5hs PO) (ml)	490 (80)	600 (120)	>0,050
Perdida de sangre (24hs PO) (ml/kg)	27 (12)	25 (11)	>0,050
Perdida de sangre (5hs PO) (ml/kg)	10 (8)	11 (9)	>0,050
Presión osmótica coloidal (24hs PO) (mmHg)	19,31 (1,2)	18,0 (1,3)	>0,050
Balance de fluidos (IO) (ml)	80 (70)	120 (50)	>0,050
<b>Creatinina (24hs PO) (mg/dl)</b>	1,22 (0,07)	1,25 (0,04)	>0,050
<b>Creatinina (5hs PO) (mg/dl)</b>	1,11 (0,09)	1,18 (0,08)	>0,050
Frecuencia cardíaca (IO) (latidos/min)	144 (23)	151 (21)	>0,050
Frecuencia cardíaca (24hs PO) (latidos/min)	148 (21)	154 (19)	>0,050
Frecuencia cardíaca (5hs PO) (latidos/min)	149 (19)	152 (22)	>0,050
Presión venosa central (IO) (mmHg)	11 (3)	12 (3)	>0,050
Presión venosa central (24hs PO) (mmHg)	9 (2)	8 (2)	>0,050
Presión venosa central (5hs PO) (mmHg)	11 (2)	10 (2)	>0,050
Presión arterial media (IO) (mmHg)	68 (5)	71 (3)	>0,050
Presión arterial media (24hs PO) (mmHg)	71 (5)	72 (4)	>0,050
Presión arterial media (5hs PO) (mmHg)	70 (4)	72 (5)	>0,050
<b>Albumina (antes BCP-final cirugía) (g/l)</b>	- (-)	- (-)	<b>&lt;0,050</b>
Duración BCP (minutos)	129 (21)	119 (23)	>0,050
<b>Reacción anafiláctica (%)</b>	0 (0/15)	0 (0/15)	1,000
<b>Edema pulmonar (%)</b>	0 (0/15)	0 (0/15)	1,000

Se muestran en negrita los epígrafes de las variables de resultado predeterminadas en el protocolo de la revisión y los valores p de las comparaciones con diferencias estadísticamente significativas.

Los coloides utilizados intraoperatoriamente fueron mayores para hetastach que para la albúmina (106(11) frente a 67(22) ml,  $p<0,050$  y 12,1(3,4) frente a 8,5(2,8) ml/kg,  $p<0,050$ ). El volumen de orina durante el BCP fue significativamente menor para hetastach que para la albúmina (60(20) frente a 140(30) ml,  $p<0,050$ ). La albuminemia desde antes del BCP hasta el final de la cirugía permaneció menor para hidroxietilalmidón que para la albúmina ( $p<0,050$ ). La creatinina durante las 5 y 24 horas fue similar en ambos grupos ( $p>0,050$ ). Respecto a las reacciones anafilácticas o el edema pulmonar no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ( $p>0,050$ ).

## Brutocao 1996<sup>55</sup>

### Título

Comparación de hidroxietilalmidón con albúmina para la expansión del volumen durante el postoperatorio en niños tras bypass cardiopulmonar.

### Introducción

El hidroxietilalmidón se ha estudiado como un expansor del volumen en adultos después del BCP y en las dosis recomendadas no ha alterado los estudios de coagulación o aumentado el sangrado clínico.

### Objetivo

El hidroxietilalmidón se comparó con la albúmina en los niños después del BCP para determinar si el uso de hidroxietilalmidón se asoció con un aumento de hemorragia clínica o alteración de las pruebas de coagulación.

### Diseño

Estudio aleatorizado doble ciego.

### Localización

Hospital infantil afiliado a la universidad.



## Participantes

Cuarenta y siete niños de 1 año de edad o más (media 72,8 meses; rango 12 meses a 15,5 años) programados para la reparación de las cardiopatías congénitas con hipotermia (25 a 28°C) fueron asignados al azar para recibir hidroxietilalmidón o albúmina como expansor del volumen postoperatorio durante las primeras 24 horas después de la cirugía.

## Intervenciones

Treinta y ocho niños requieren terapia de reemplazo con coloide. La presión arterial, la presión venosa central, la producción de orina y drenaje del tubo torácico se utilizaron para determinar el requisito de coloides.

## Mediciones y resultados principales

La hemorragia clínica y los estudios de laboratorio de coagulación fueron evaluados al igual que los requisitos de coloides, cristaloides y sangre. Veinte niños recibieron hidroxietilalmidón al 6%, y 18 recibieron albúmina al 5%. No se encontraron diferencias en la cantidad de fluidos de reemplazo requeridos, o en los parámetros de coagulación en los niños que recibieron 20 ml/kg o menos de la terapia de reemplazo de coloides. Un aumento en el tiempo de protrombina se demostró en niños que recibieron más de 20 ml/kg de hidroxietilalmidón al 6% ( $p=0,006$ ). Sin embargo, ninguna diferencia en el sangrado clínico o requerimiento de productos sanguíneos se demostró entre los grupos hidroxietilalmidón o albúmina que recibieron más de 20 ml/kg.

## Conclusión

Este estudio demostró que el hidroxietilalmidón al 6% es seguro y efectivo como expansor del volumen plasmático en el tratamiento postoperatorio de los niños, usando volúmenes de hasta 20 ml/kg. Se sugiere una cercana vigilancia de laboratorio y evaluación cuidadosa de la hemorragia clínica cuando se administran dosis mayores de hidroxietilalmidón debido a la prolongación del tiempo de protrombina con más de 20 ml/kg de hidroxietilalmidón.

**Tabla 12. Resultados del estudio Brutocao 1996<sup>55</sup>**

Variable	Hidroxietilalmidón (n=20)	Albumina (n=18)	Valor p
Coloides (24hs PO) (ml/kg)	17,9 (9)	20,5 (9,5)	>0,050
Cristaloides (24hs PO) (ml/kg)	40 (15,2)	41,9 (16,1)	>0,050
Drenaje de tubo torácico (24hs PO) (ml/kg)	21,9 (13,4)	21,6 (9,3)	>0,050
Transfusión de eritrocitos (24hs PO) (ml/kg)	0,3 (1,3)	1,1 (3,7)	>0,050
Volumen de orina (24hs PO) (ml/kg)	2,5 (0,6)	2,8 (1,0)	>0,050
<b>Tiempo de tromboplastina parcial tras 20 ml/kg (IO) (seg)</b>	44,9 (7,5)	43,4 (6,5)	>0,050
<b>Tiempo de tromboplastina parcial tras 30 ml/kg (IO) (seg)</b>	51,8 (9,9)	43,8 (4,5)	<b>0,050</b>
<b>Tiempo de protrombina tras 20 ml/kg (IO) (seg)</b>	15,5 (1,4)	14,4 (1,0)	>0,050
<b>Tiempo de protrombina tras 30 ml/kg (IO) (seg)</b>	17,2 (1)	14,6 (1,4)	<b>0,006</b>
<b>Tiempo de trombina tras 20 ml/kg (IO)</b>	18 (1,3)	35,7 (27,6)	>0,050
<b>Recuento plaquetario tras 20 ml/kg (IO) (10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>)</b>	159,5 (54,6)	151,9 (78,9)	>0,050
<b>Hematocrito tras 20 ml/kg (IO) (%)</b>	33,1 (4,4)	32,9 (3,2)	>0,050
Infusión de plaquetas (24hs PO) (unidades/kg)	0,036 (0,073)	0,041 (0,078)	>0,050
Fibrinogeno tras 20 ml/kg (IO) (mg/dl)	180,7 (43,6)	212,0 (85,5)	>0,050
Duración BCP (minutos)	88 (47)	93,2 (60)	>0,050

Se muestran en negrita los epígrafes de las variables de resultado predeterminadas en el protocolo de la revisión y los valores p de las comparaciones con diferencias estadísticamente significativas.

El tiempo de protrombina tras administrar 30 ml/kg fue mayor para hetastach que para la albúmina (17,2(1) frente a 14,6(1,4) seg,  $p=0,006$ ). El tiempo de tromboplastina parcial tras administrar 30 ml/kg mostró una tendencia a ser mayor para hetastach que para la albúmina (51,8(9,9) frente a 43,8(4,5) seg,  $p=0,050$ ). Para el tiempo de tromboplastina parcial, tiempo de protrombina, tiempo de trombina, recuento plaquetario y hematocrito in-

traoperatorios tras administrar 20 ml/kg no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ( $p>0,050$ ).

## Mulavisala 2012<sup>123</sup>

### Título

Hidroxietilalmidón 130/0,4 en comparación con la gelatina succinilada modificada para la expansión de volumen en pacientes de cirugía cardíaca pediátrica: Los efectos sobre el sangrado y las necesidades de transfusión perioperatoria.

### Introducción

La terapia de volumen y el mantenimiento de la estabilidad hemodinámica son cruciales en niños sometidos a cirugía cardíaca con BCP. El uso clínico de hidroxietilalmidón (HEA) 130/0,4 está limitado por la posibilidad de efectos adversos hemostáticos que potencialmente podría aumentar el riesgo de sangrado y los requisitos de transfusión perioperatorios.

### Objetivo

Se realizó este estudio para evaluar la seguridad y eficacia de el HEA en comparación con la gelatina succinilada modificada.

### Metodología

Cuarenta y nueve niños fueron asignados al azar para recibir HEA ( $n=28$ ) o gelatina ( $n=21$ ) durante el período previo al BCP. La coagulación se evaluó con tromboelastografía y las necesidades de transfusión fueron evaluadas hasta el primer día del postoperatorio.

### Resultados

Ambos grupos fueron comparables en cuanto a edad, peso, duración del BCP, así como las evaluaciones hematológicas y bioquímicas de laboratorio. Los parámetros de la tromboelastografía no mostraron diferencias entre

ambos grupos durante todo el estudio y hubo una tendencia a la reducción de las necesidades de pérdida de sangre y transfusión en el grupo de HEA aunque no hubo una diferencia estadísticamente significativa.

## Conclusiones

Nuestro estudio muestra que el HEA 130/0,4 es seguro y efectivo para la reposición de volumen en pacientes sometidos a cirugía cardíaca pediátrica.

**Tabla 13. Resultados del estudio Mulavisala 2012<sup>123</sup>**

Variable	Tetra-almidón (n=25)	Gelatina (n=25)	Valor p
Coloides (IO) (ml)	184 (70)	210 (78)	0,210
<b>Cristaloides (24hs PO) (ml)</b>	382 (194)	444(232)	0,310
<b>Transfusion de eritrocitos (IO) (ml)</b>	252 (105)	274 (80)	0,420
Transfusion de eritrocitos (24hs PO) (ml)	164 (115)	217 (133)	0,150
Plasma fresco congelado (hasta 24hs PO) (unidades)	1,3 (1,1)	1,5 (1,5)	0,360
Infusión de plaquetas (hasta 24hs PO) (unidades)	0,7 (0,9)	0,7 (1,1)	0,900
<b>Pérdida de sangre (24hs PO) (ml)</b>	76 (74)	109 (108)	0,230
<b>Creatinina (24hs PO-IO) (mg/dl)</b>	0,06 (-)	0,15 (-)	0,250
<b>Urea (24hs PO-IO) (mg/dl)</b>	11,3 (-)	6,1 (-)	0,260
Bilirubina (24hs PO-IO) (mg/dl)	0,62 (-)	0,3 (-)	0,100
GOT (24hs PO-IO) (unidades/l)	74,1 (-)	43,6 (-)	0,130
GPT (24hs PO-IO) (unidades/l)	2,7 (-)	9,3 (-)	0,450
Presion arterial sistólica (24hs PO-IO) (mmHg)	4 (-)	7,5 (-)	0,350
Presion arterial diastólica (24hs PO-IO) (mmHg)	9 (-)	4 (-)	0,090
Frecuencia cardíaca (24hs PO-IO) (latidos/min)	1,3 (-)	0,9 (-)	0,940
Presión venosa central (24hs PO-IO) (mmHg)	0,9 (-)	1 (-)	0,870
Presión arterial media (24hs PO-IO) (mmHg)	9,1 (-)	8,5 (-)	0,820
Sodio (24hs PO-IO) (mEq/l)	2,8 (-)	-0,3 (-)	0,080
Potasio (24hs PO-IO) (mEq/l)	-0,7 (-)	-0,5 (-)	0,170
Tiempo de formación de fibrina inicial (r) (IO) (min)	8,02 (2,96)	10,99 (4,56)	>0,050

Variable	Tetra-almidón (n=25)	Gelatina (n=25)	Valor p
Tiempo de construcción de fibrina (k) (IO) (min)	3,26 (1,1)	4,16 (1,83)	>0,050
Velocidad de formación de coagulo solido ( $\alpha$ ) (IO) (°)	47,64 (10,37)	45,16 (16,47)	>0,050
Amplitud máxima (fuerza del coágulo fibrina) (IO) (mm)	63,41 (6,89)	59,8 (6,64)	>0,050
Indice de coagulación (CI) (IO)	-2,8 (3,25)	-6,37 (4,8)	>0,050
Tiempo de formación de fibrina inicial (r) (24hs PO) (min)	12,64 (4,99)	13,55 (5,97)	>0,050
Tiempo de construcción de fibrina (k) (24hs PO) (min)	4,2 (1,76)	4,18 (2,38)	>0,050
Velocidad de formación de coagulo solido ( $\alpha$ ) (24hs PO) (°)	43,45 (13,92)	43,39 (11,78)	>0,050
Amplitud máxima (fuerza del coágulo fibrina) (24hs PO) (mm)	58,83 (15,33)	62,92 (7,79)	>0,050
Indice de coagulación (CI) (24hs PO)	-7,07 (5,44)	-7,83 (6,06)	>0,050
Duración BCP (minutos)	107 (51)	83 (33)	0,070
Tiempo de ventilación (horas)	21,8 (22,3)	17,4 (10,9)	0,420
<b>Estancia en UCI (horas)</b>	88,8 (62,4)	81,6 (43,2)	0,670
<b>Estancia hospitalaria (días)</b>	6,8 (1,9)	6,7 (2,6)	0,860

Se muestran en negrita los epígrafes de las variables de resultado predeterminadas en el protocolo de la revisión y los valores p de las comparaciones con diferencias estadísticamente significativas.

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos para la pérdida de sangre durante el 1er día postoperatorio ( $p=0,230$ ), la diferencia de creatinina entre el post e intraoperatorio ( $p=0,250$ ), la transfusión de eritrocitos intra ( $p=0,420$ ) y postoperatoria ( $p=0,150$ ), la diferencia de urea entre el post e intraoperatorio ( $p=0,260$ ), la estancia en UCI ( $p=0,670$ ) y la estancia hospitalaria ( $p=0,860$ ).

## Título

Alteración del anión gap y la diferencia de iones fuertes causados por hidroxietilalmidón al 6% (130/0,42) y gelatina al 4% en niños.

## Introducción

La administración de coloide sintético es una práctica común para la prevención de la hipovolemia perioperatoria y fallo circulatorio consecuente en niños. Este estudio prospectivo, aleatorizado se llevó a cabo para investigar los efectos de dos soluciones de coloides sintéticos diferentes en el equilibrio ácido-base en los niños.

## Metodos

Cincuenta pacientes pediátricos (edad 0-12 años) programados para cirugía pediátrica mayor fueron asignados al azar para recibir 10 ml/kg de solución de hidroxietilalmidón 130/0,42 al 6% (HEA) o de gelatina fluida modificada al 4% para mantener la hemodinámica sistémica adecuada. Antes y después de la administración de coloides, se recogió una muestra de sangre para analizar la hemoglobina, el hematocrito, los electrolitos, y los parámetros ácido-base. El anión gap y la diferencia de iones fuertes (DIF) se calcularon según las fórmulas habituales.

## Resultados

Tanto la administración de HEA como de gelatina causó un aumento significativo en la concentración de cloruro en plasma ( $p < 0,010$ ) y una consecuente disminución en DIF ( $p < 0,010$ ). En el grupo HEA, el anión gap disminuyó significativamente ( $p < 0,010$ ), mientras que se mantuvo estable en el grupo gelatina. En ambos grupos, el exceso de base real y el pH inicial no cambiaron significativamente después de la administración de coloides.

## Conclusiones

El reemplazo de plasma intraoperatorio con coloides sintéticos HEA y gelatina conduce a una disminución de la DIF y, en el caso de HEA, a una disminución significativa en el anión gap en niños. Estas alteraciones pueden

dar lugar a una posible interpretación errónea cuando el anión gap y el DIF se utilizan para el diagnóstico diferencial de los trastornos metabólicos durante la cirugía pediátrica mayor.

**Tabla 14. Resultados del estudio Witt 2008<sup>124</sup>**

Variable	Hidroxietilalmidón (n=25)	Gelatina (n=25)	Valor p
<b>Hematocrito (IO) (%)</b>	29 (5)	29 (7)	>0,050
<b>Hemoglobina (IO) (g/l)</b>	9,8 (1,6)	10 (2,2)	>0,050
Presión arterial media (IO) (mmHg)	57 (11)	56 (16)	>0,050
pH (IO) (unidades)	7,35 (0,06)	7,35 (0,06)	>0,050
Presión parcial arterial de CO <sub>2</sub> (IO) (mmHg)	41,9 (87,7)	40,7 (6,9)	>0,050
Exceso de base estándar (IO)	-2,9 (2,3)	-4 (2,5)	>0,050
Sodio (IO) (milimoles/l)	137,8 (2,9)	138,5 (2,4)	>0,050
Potasio (IO) (milimoles/l)	3,96 (0,33)	4,18 (0,53)	>0,050
Cloruro (IO) (milimoles/l)	108,1 (2,5)	106,2 (2,2)	0,005
Bicarbonato (IO) (milimoles/l)	22,5 (2,4)	21,5 (2,2)	>0,050
Lactato (IO) (milimoles/l)	1,34 (0,37)	1,44 (0,43)	>0,050
Anion gap (IO) (milimoles/l)	11 (4,4)	15 (2,6)	<b>&lt;0,001</b>
Diferencia de iones fuertes (IO) (milimoles/l)	32,26 (3,08)	35,08 (2,82)	<b>0,001</b>
<b>Eventos adversos (%)</b>	0 (0/25)	0 (0/25)	>0,050

Se muestran en negrita los epígrafes de las variables de resultado predeterminadas en el protocolo de la revisión y los valores p de las comparaciones con diferencias estadísticamente significativas.

El cloruro intraoperatorio fue mayor para el hidroxietilalmidón que para la gelatina (108,1(2,5) frente a 106,2(2,2) milimoles/l, p=0,005). El anión gap fue menor para el hidroxietilalmidón que para la gelatina (11(4,4) frente a 15(2,6) milimoles/l, p<0,001). La diferencia de iones fuertes fue menor para el hidroxietilalmidón que para la gelatina (32,26(3,08) frente a 35,08(2,82) milimoles/l, p=0,001). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (p>0,050) para el hematocrito, la hemoglobina y los eventos adversos.

## Título

Igualdad de efectos de la gelatina y el hidroxietilalmidón (HEA 130/0,42 al 6%) en la trombelastografía modificada en niños.

## Background

Los coloides artificiales se utilizan con frecuencia para prevenir o tratar la insuficiencia circulatoria debido a la hipovolemia. Mientras que la gelatina ha demostrado no afectar la coagulación a pesar de su efecto de hemodilución, el hidroxietilalmidón (HEA) tiene efectos negativos adicionales en la hemostasia. Las soluciones de HEA de tercera generación se han desarrollado para minimizar estos efectos.

## Objetivo

Por ello, realizó un estudio prospectivo, aleatorizado, para verificar la hipótesis de que el HEA 130/0,42/6:1 al 6% y la infusión de gelatina modificada al 4% influyen en los parámetros de la tromboelastografía en los niños de la misma manera y en la misma medida.

## Methods

Se asignaron un total de 50 pacientes pediátricos de 0-12 años programados para cirugía para recibir 10 ml/kg de HEA 130/0,42 o gelatina. El análisis de gases en sangre, parámetros hemodinámicos y mediciones de tromboelastografía se realizaron antes y después de la administración de coloides.

## Results

Las características de los pacientes, las indicaciones/procedimientos quirúrgicos y los principales resultados obtenidos del análisis de gases en sangre fueron comparables entre los dos grupos. Después de la administración de gelatina o HEA, todos los parámetros de la tromboelastografía, excepto el tiempo de coagulación, indicaron una coagulación deteriorada mientras que los valores medios de todos los parámetros de tromboelastografía se mantuvieron dentro de los intervalos normales. Comparando los grupos gelatina y



HEA 130/0,42/6:1, se encontró que ninguno de los parámetros medidos tromboelastografía mostró diferencias entre los grupos al inicio del estudio o después de la infusión de coloides.

### Conclusión

En conclusión, hemos podido demostrar que el producto de investigación, solución de HEA 130/0,42/6:1, administrado a una dosis de 10 ml/kg a los niños, tenía efectos comparables sobre la coagulación monitorizada con tromboelastografía como una solución de gelatina. La administración perioperatoria de HEA 130/0,42/6:1 no altera la coagulación en una medida por encima y más allá del efecto de la hemodilución.

**Tabla 15. Resultados del estudio Osthaus 2009<sup>125</sup>**

Variable	Tetra-almidón (n=25)	Gelatina (n=25)	Valor p
Duración de infusión de coloides (IO) (min)	73 (34)	67 (34)	>0,050
Cristaloides (IO) (ml/kg/h)	4,9 (4,2)	5,4 (7,1)	>0,050
<b>Hematocrito (IO) (%)</b>	29 (5)	29 (7)	0,981
<b>Pérdida de sangre (IO) (ml/kg/h)</b>	2,9 (4,9)	4,2 (4,6)	>0,050
<b>Hemoglobina (IO) (g/l)</b>	98 (20)	99 (20)	0,910
Presión arterial media (IO) (mmHg)	58 (11)	57 (16)	0,714
Lactato (IO) (milimoles/l)	1,36 (0,3)	1,46 (0,5)	0,386
Tiempo de coagulación (CT) (seg) (INTEM)	-	-	>0,050
Tiempo de formación del coágulo (CFT) (seg) (INTEM)	- <sup>a</sup>	- <sup>a</sup>	>0,050
Elasticidad del coágulo máxima (MCE) (INTEM)	- <sup>a</sup>	- <sup>a</sup>	>0,050
Firmeza del coágulo máxima (MCF) (mm) (INTEM)	61 (7) <sup>a</sup>	59 (5) <sup>a</sup>	>0,050
Tiempo de coagulación (CT) (seg) (EXTEM)	-	-	>0,050
Tiempo de formación del coágulo (CFT) (seg) (EXTEM)	- <sup>a</sup>	- <sup>a</sup>	>0,050
Elasticidad del coágulo máxima (MCE) (EXTEM)	- <sup>a</sup>	- <sup>a</sup>	>0,050
Firmeza del coágulo máxima (MCF) (mm) (EXTEM)	58 (8) <sup>a</sup>	56 (5) <sup>a</sup>	>0,050

Variable	Tetra-almidón (n=25)	Gelatina (n=25)	Valor p
Tiempo de coagulación (CT) (seg) (APTEM)	71 (33)	61 (24)	0,245
Tiempo de formación del coágulo (CFT) (seg) (APTEM)	108 (57) <sup>a</sup>	119 (57) <sup>a</sup>	0,531
Elasticidad del coágulo máxima (MCE) (APTEM)	147 (39) <sup>a</sup>	149 (42)	0,874
Firmeza del coágulo máxima (MCF) (mm) (APTEM)	58 (7) <sup>a</sup>	59 (6)	0,819
Firmeza del coágulo máxima (MCF) (mm) (FIBTEM)	12 (4) <sup>a</sup>	13 (4)	0,543
<b>Reacción anafiláctica (%)</b>	0 (0/25)	0 (0/25)	1,000
<b>Edema pulmonar (%)</b>	0 (0/25)	0 (0/25)	1,000
<b>Insuficiencia renal aguda (%)</b>	0 (0/25)	0 (0/25)	1,000
<b>Eventos adversos (%)</b>	0 (0/25)	0 (0/25)	1,000

**a:** diferencias estadísticamente significativas entre los valores basales y después de la infusión de coloides (valor  $p < 0,050$ ); Se muestran en negrita los epígrafes de las variables de resultado predeterminadas en el protocolo de la revisión y los valores p de las comparaciones con diferencias estadísticamente significativas.

Los artículos<sup>121,122</sup> pertenecen aparentemente al mismo ECA. Comparten autores (Witt L y Osthaus WA), centros participantes (Department of Paediatric Surgery, Hanover Medical School, Germany), número de pacientes en cada rama comparada (hidroxietilalmidón (n=25) versus gelatina (n=25)), datos demográficos (edad, peso, altura) y valores de medias y desviaciones estandar similares en las variables presentadas por ambos estudios (hematocrito, hemoglobina, presión arterial media y lactato intraoperatorios).

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos para el hematocrito ( $p=0,981$ ), la pérdida de sangre ( $p>0,050$ ), la hemoglobina ( $p=0,910$ ), la reacción anafiláctica ( $p=1,000$ ), el edema pulmonar ( $p=1,000$ ), la insuficiencia renal aguda ( $p=1,000$ ) o los eventos adversos ( $p=1,000$ ).

# Stoddart 1996<sup>83</sup>

## Título

Una comparación de solución de albúmina humana 4,5% y Haemaccel en recién nacidos sometidos a cirugía mayor.

## Objetivo

Comparar dos soluciones coloides en un estudio aleatorizado y enmascarado en 30 recién nacidos sometidos a cirugía mayor.

## Metodología

Quince recién nacidos recibieron solución de albúmina humana al 4,5% (AH) (volumen medio de 25,6 ml/kg, DE 9,5) y los otros recibieron Haemaccel (Hoechst) (24,9 ml/kg, DE 10). La albuminemia, las concentraciones de hemoglobina y la presión osmótica coloidal del plasma (POC) pre y postoperatorias se compararon.

## Resultados

En el grupo que recibió gelatina hubo una disminución apreciable y estadísticamente significativa en la albuminemia media de 34,27 a 28,27 g/l (diferencia media 6; IC 3,38 a 8,62) y la POC media se redujo significativamente de 22,2 a 19,9 mmHg (diferencia media 2,3, IC: 0,3 a 4,5). En el grupo AH no hubo ningún cambio significativo ni en la concentración de albúmina plasmática o la POC. Había una pequeña pero significativa disminución en la concentración media de hemoglobina de 15,92 a la 14,35 g/dl (diferencia media 1,56; IC 0,57 a la 2,55) después de AH.

## Conclusiones

Llegamos a la conclusión de que AH es el coloide superior para la reposición de volumen en recién nacidos sometidos a cirugía.

**Tabla 16. Resultados del estudio Stoddart 1996<sup>83</sup>**

Variable	Albúmina (n=15)	Gelatina (n=15)	Valor p <sup>d</sup>
Coloides (IO) (ml/kg)	25,69 (9,54)	24,86 (9,97)	0,820
Presión osmótica coloidal (24hs PO) (mmHg)	20,5 (2,6)	19,9 (3,3) <sup>a</sup>	0,640
Presión osmótica coloidal (PreO-24hs PO) (mmHg)	-0,57 (1,42)	1,56 (0,51)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Albuminemia (24hs PO) (g/l)</b>	33,06 (3,69)	28,27 (5,35) <sup>b</sup>	<b>0,004</b>
<b>Albuminemia (PreO-24hs PO) (g/l)</b>	0,27 (1,22)	6 (1,34)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Hemoglobina (24hs PO) (g/dl)</b>	14,35 (2,09) <sup>c</sup>	17,43 (3,03)	<b>0,001</b>
<b>Hemoglobina (PreO-24hs PO) (g/dl)</b>	1,56 (0,51)	0,43 (0,5)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Eventos adversos (%)</b>	0 (0/15)	0 (0/15)	>0,050

Test de t pareados entre valores pre y post operatorios: **a** p<0,020; **b** p<0,001; **c** p<0,004; Se muestran en negrita los epígrafes de las variables de resultado predeterminadas en el protocolo de la revisión y los valores p de las comparaciones con diferencias estadísticamente significativas; **d**: valores p calculados apartir de los datos del estudio.

La albuminemia el 1er día postoperatorio fue mayor para la albúmina que para la gelatina (33,06(3,69) frente a 28,27(5,35) g/l, p=0,004). La diferencia de albuminemia entre el preoperatorio y el 1er día postoperatorio fue menor para la albúmina que para la gelatina (0,27(1,22) frente a 6(1,34) g/l, p<0,001). La hemoglobina el 1er día postoperatorio fue menor para la albúmina que para la gelatina (14,35(2,09) frente a 17,43(3,03) g/l, p=0,001). La diferencia de hemoglobina entre el preoperatorio y el 1er día postoperatorio fue mayor para la albúmina que para la gelatina (1,56(0,51) frente a 0,43(0,5) g/l, p<0,001). La diferencia de presión osmótica coloidal entre el preoperatorio y el 1er día postoperatorio fue menor para la albúmina que para la gelatina (-0,57(1,42) frente a 1,56(0,51) mmHg, p<0,001). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos para los efectos adversos (p>0,050).

## Aly Hassan 1997<sup>30</sup>

### Título

Oxigenación global de los tejidos durante la hemodilución normovolémica en niños.

## Objetivo

Dieciséis pacientes (1-8 años) programados para cirugía mayor general fueron elegidos para el estudio. Se dividieron en dos grupos de acuerdo con la solución de sustitución utilizada para la heodilución; hidroxietilalmidón de peso molecular medio al 6% (HEA) o dextrano 60 al 6%.

## Metodología

Después de la inducción de la anestesia general y cateterización de la arteria pulmonar, una cantidad precalculada de sangre autóloga se retiró mientras que la sangre autóloga del paciente se sustituyó simultáneamente por HEA o dextrano. La sangre autóloga fue retransfundida hasta un hematocrito mínimo del 17% o al final de la cirugía. Los siguientes parámetros fueron medidos y/o calculados antes y después de la hemodilución, cada 20 minutos durante la operación y cada hora durante 6 horas después de la operación: frecuencia cardíaca (FC), presión arterial media (PAM), el índice cardíaco, el hematocrito, el contenido de oxígeno venoso y arterial ( $CaO_2$ ,  $CvO_2$ ) y la diferencia arteriovenosa de contenido de oxígeno ( $avDO_2$ ), el índice de transmisión de oxígeno ( $DO_2I$ ) y el índice de consumo de oxígeno ( $VO_2I$ ).

## Resultados

El sistema cardiovascular se mantuvo estable. No hubo diferencia significativa en lo que respecta al  $SvO_2$ , a pesar de una disminución significativa en  $CaO_2$  a 10,8 y 10,0 ml/dl (valores medios) debido a la reducción de la concentración de hemoglobina en los grupos de HEA y dextrano, respectivamente. A pesar de los bajos valores de Hct durante la cirugía el  $DO_2I$  se mantuvo en el rango normal (valor mediano 602 y 710 ml/min/m<sup>2</sup>) en el grupo HEX y dextrano respectivamente. No hubo ningún cambio significativo en  $VO_2I$  después de hemodilución (valor mediano 212 y 243 ml/min/m<sup>2</sup>) en ninguno de los grupos. Ninguna diferencia estadísticamente significativa se observó entre los grupos con respecto a:  $CaO_2$ ,  $CvO_2$ ,  $DO_2I$ ,  $VO_2I$ , y no se observaron efectos secundarios de los coloides.

## Conclusiones

La hemodilución isovolémica (hematocrito aproximadamente del 17%) es bien tolerada por los niños sometidos a cirugía mayor electiva; la oxigenación global del tejido se conservó durante todo el procedimiento y las dos soluciones utilizadas para la hemodilución fueron igualmente efectivas.

**Tabla 17. Resultados del estudio Aly Hassan 1997<sup>30</sup>**

Variable	Hidroxietilalmidón (n=8)	Dextrano (n=8)	Valor p <sup>a</sup>
<b>Pérdida de sangre (IO) (ml)</b>	592,5 (381,83)	303,75 (99,85)	0,130
<b>Transfusión de eritrocitos (PO) (%)</b>	12,5 (1/8)	25 (2/8)	0,530
Cantidad de sangre retirada (ml/kg)	33,63 (10,88)	25 (8,37)	0,083
Cantidad de sangre retirada (ml)	553,88 (154,39)	354,88 (180,04)	<b>0,028</b>
Volumen de sangre calculado (ml)	1284,38 (324,30)	1024,75 (209,37)	0,083
Índice cardíaco (IO) (l/min/m <sup>2</sup> )	5,4 (0,84)	7,3 (0,74)	<b>&lt;0,050</b>
Efectos adversos (%)	0 (0/8)	0 (0/8)	1,000

**a:** las medias, desviaciones estándar y los valores p se calcularon a partir de los datos aportados por el estudio. Se muestran en negrita los epígrafes de las variables de resultado predeterminadas en el protocolo de la revisión y los valores p de las comparaciones con diferencias estadísticamente significativas.

La cantidad de sangre retirada fue mayor para el hidroxietilalmidón que para el dextrano (553,88(154,39) frente a 354,88(180,04) ml, p=0,028). El índice cardíaco intraoperatorio fue menor para el hidroxietilalmidón que para el dextrano (5,4(0,84) frente a 7,3(0,74) l/min/m<sup>2</sup>, p<0,050). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos para la pérdida de sangre intraoperatoria (p=0,130), probabilidad de trasfusión de eritrocitos postoperatoria (p=0,530), ni para los efectos adversos (p=1,000).

## Síntesis de la evidencia

### Comparación de tetra-almidón frente a albumina

A continuación presentamos los resultados de los meta-análisis para la comparación de tetra-almidón frente a albúmina (Tabla 18).

**Tabla 18. Meta-análisis para la comparación tetra-almidón frente a albúmina**

Variable de resultado	E	N	Método estadístico	Efecto Estimado
1.1 Coloides (IO) (ml/kg)	2	180	DM (IV, EF, IC 95%)	-0,24 [-2,71, 2,22]
1.2 Coloides (IO) (ml o ml/kg)	3	262	DME (IV, EF, IC 95%)	-0,04 [-0,28, 0,20]
1.3 Coloides (IO) (ml transformados)	3	262	DM (IV, EA, IC 95%)	41,19 [-18,08, 100,45]
1.4 Coloides (24hs PO) (ml o ml/kg)	2	201	DME (IV, EA, IC 95%)	0,06 [-0,46, 0,58]
1.5 Coloides (24hs PO) (ml transformados)	2	201	DM (IV, EA, IC 95%)	16,03 [-33,52, 65,58]
1.6 Cristaloides (IO) (ml o ml/kg)	2	201	DME (IV, EA, IC 95%)	-0,10 [-0,55, 0,35]
1.7 Cristaloides (IO) (ml transformados)	2	201	DM (IV, EF, IC 95%)	8,56 [-70,01, 87,14]
1.8 Cristaloides (24hs PO) (ml)	2	142	DM (IV, EF, IC 95%)	3,11 [-14,99, 21,22]
1.9 Cristaloides (24hs PO) (ml o ml/kg)	3	261	DEM (IV, EF, IC 95%)	0,08 [-0,16, 0,32]
1.10 Cristaloides (24hs PO) (ml transformados)	3	261	DM (IV, EA, IC 95%)	34,54 [-30,42, 99,51]
1.11 Presión osmótica coloidal (IO) (mmHg)	2	142	DM (IV, EA, IC 95%)	1,93 [-0,82, 4,68]
1.12 Presión osmótica coloidal (24hs PO) (mmHg)	2	142	DM (IV, EA, IC 95%)	1,42 [-0,94, 3,79]
1.13 Input total (IO) (ml/Kg)	2	120	DM (IV, EF, IC 95%)	-3,40 [-5,53, -1,27]
1.14 Input total (IO) (ml o ml/Kg)	3	202	DME (IV, EA, IC 95%)	-0,25 [-0,77, 0,26]
1.15 Input total (24hs PO o 48hs PO) (ml o ml/Kg)	2	142	DME (IV, EF, IC 95%)	0,07 [-0,26, 0,40]
1.16 Output total (IO) (ml o ml/Kg)	2	142	DME (IV, EF, IC 95%)	0,11 [-0,22, 0,44]
1.17 Output total (24hs PO) (ml o ml/Kg)	2	141	DME (IV, EF, IC 95%)	0,02 [-0,31, 0,35]
1.18 Balance de fluidos (IO) (ml/kg)	2	179	DM (IV, EF, IC 95%)	-11,68 [-17,73, -5,64]

Variable de resultado	E	N	Método estadístico	Efecto Estimado
1.19 Volumen de orina (IO) (ml)	2	142	DM (IV, EF, IC 95%)	28,85 [4,05, 53,64]
1.20 Volumen de orina (IO) (ml o ml/kg)	3	261	DME (IV, EF, IC 95%)	0,18 [-0,06, 0,42]
1.21 Volumen de orina (24hs PO) (ml)	2	142	DM (IV, EF, IC 95%)	-10,57 [-45,24, 24,09]
1.22 Volumen de orina (24hs PO) (ml o ml/Kg)	3	261	DME (IV, EF, IC 95%)	-0,05 [-0,29, 0,19]
1.23 Pérdida de sangre (IO) (ml o ml/kg)	2	201	DME (IV, EF, IC 95%)	-0,15 [-0,43, 0,13]
1.24 Pérdida de sangre (24hs PO) (ml o ml/kg)	2	201	DME (IV, EF, IC 95%)	-0,00 [-0,28, 0,27]
1.25 Hemoglobina (IO) (g/l)	3	208	DM (IV, EF, IC 95%)	-3,38 [-8,33, 1,57]
1.26 Hemoglobina (24hs PO) (g/l)	2	180	DM (IV, EF, IC 95%)	2,06 [-3,71, 7,83]
1.27 Fibrinógeno (IO) (mg/dl)	3	208	DM (IV, EF, IC 95%)	-13,02 [-23,77, -2,28]
1.28 Fibrinógeno (24hs PO) (mg/dl)	2	180	DM (IV, EF, IC 95%)	-2,42 [-23,22, 18,38]
1.29 Transfusión de eritrocitos (24hs PO) (ml)	2	142	DM (IV, EA, IC 95%)	-9,47 [-55,49, 36,55]
1.30 Transfusión de eritrocitos o sangre (24hs PO) (ml/Kg)	2	179	DM (IV, EA, IC 95%)	-4,88 [-14,55, 4,79]
1.31 Transfusión de eritrocitos o sangre (24hs PO) (ml o ml/Kg)	4	321	DME (IV, EA, IC 95%)	-0,28 [-0,74, 0,18]
1.32 Transfusión de eritrocitos o sangre (24hs PO) (ml transformados)	4	321	DM (IV, EA, IC 95%)	-10,21 [-45,72, 25,29]
1.33 Plasma fresco congelado (24hs PO) (ml)	2	142	DM (IV, EF, IC 95%)	1,15 [-1,22, 3,52]
1.34 Tiempo de tromboplastina parcial (IO) (seg)	3	207	DM (IV, EA, IC 95%)	1,66 [-3,21, 6,52]
1.35 Tiempo de tromboplastina parcial (24hs PO) (seg)	3	259	DM (IV, Fixed, IC 95%)	-1,34 [-2,96, 0,28]



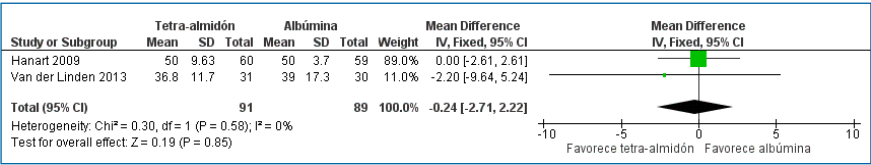
Variable de resultado	E	N	Método estadístico	Efecto Estimado
1.36 Tiempo de tromboplastina parcial (24hs PO o IO) (seg)	4	287	DM (IV, EA, IC 95%)	1,02 [-3,34, 5,39]
1.37 Tiempo de protrombina (24hs PO) (%)	2	201	DM (IV, EA, IC 95%)	0,56 [-11,08, 12,20]
1.38 INR (IO) (%)	2	89	DM (IV, EF, IC 95%)	0,00 [-0,07, 0,07]
1.39 Recuento plaquetario (IO) (10 <sup>9</sup> /l )	3	207	DM (IV, EF, IC 95%)	-25,57 [-42,10, -9,04]
1.40 Recuento plaquetario (24hs PO) (10 <sup>9</sup> /l )	3	261	DM (IV, EF, IC 95%)	-18,19 [-36,15, -0,22]
1.41 Recuento plaquetario (24hs PO o IO) (10 <sup>9</sup> /l)	4	289	DM (IV, EF, IC 95%)	-22,12 [-39,07, -5,17]
1.42 Creatinina (IO) (mg/dl)	2	180	DM (IV, EF, IC 95%)	-0,00 [-0,03, 0,02]
1.43 Creatinina (24hs PO) (mg/dl)	2	180	DM (IV, EF, IC 95%)	0,01 [-0,03, 0,04]
1.44 Urea (IO) (mg/dl)	2	180	DM (IV, EF, IC 95%)	3,27 [1,03, 5,52]
1.45 Urea (24hs PO) (mg/dl)	2	180	DM (IV, EA, IC 95%)	-0,70 [-6,98, 5,59]
1.46 Frecuencia cardíaca (IO) (latidos/min)	2	180	DM (IV, Fixed, IC 95%)	-1,45 [-9,16, 6,27]
1.47 Presión venosa central (IO) (mmHg)	2	177	DM (IV, EA, IC 95%)	-0,90 [-3,11, 1,30]
1.48 Duración BCP (minutos)	3	239	DM (IV, EA, IC 95%)	7,03 [-4,52, 18,59]
1.49 Tiempo de ventilación (horas)	3	239	DM (IV, EF, IC 95%)	1,74 [-3,39, 6,87]
1.50 Estancia en UCI (horas)	4	321	DM (IV, EF, IC 95%)	1,53 [-7,95, 11,01]
1.51 Mortalidad	4	321	DR (M-H, EF, IC 95%)	-0,01 [-0,04, 0,02]

E: estudios; N: participantes; DM: diferencia de medias; DME: diferencia de medias estandarizada; DR: diferencia de riesgos; IV: método de la inversa de la varianza; M-H: método de Mantel-Haenzel; EF: método de efectos fijos; EA: método de efectos aleatorios; IC 95%: intervalo de confianza al 95%.

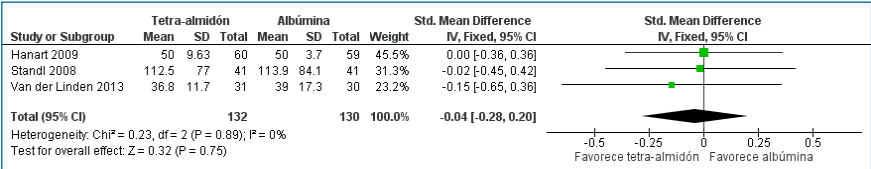
# Coloides

No hay diferencias en el volumen de coloides infundido ni intra ni postoperatoriamente.

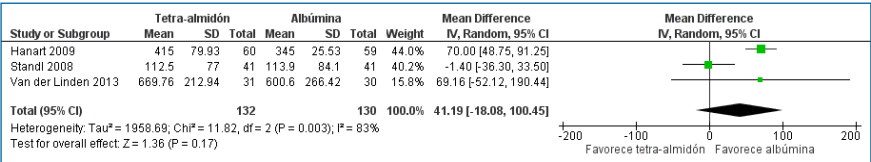
## Comparación 1: Tetra-almidón vs Albumina, variable de resultado: 1.1 Coloides (IO) (ml/kg).



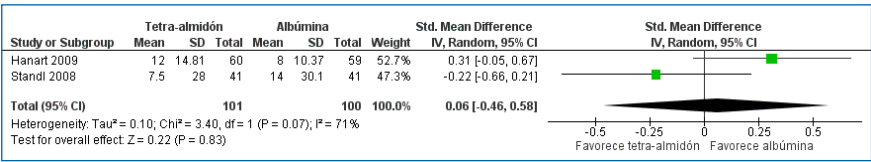
## Comparación 1: Tetra-almidón vs Albumina, variable de resultado: 1.2 Coloides (IO) (ml o ml/kg).



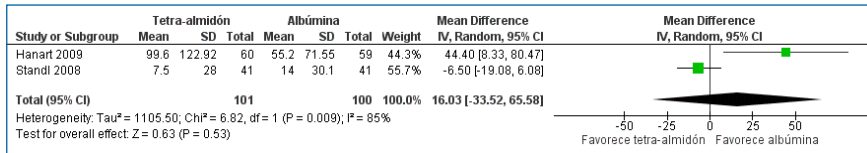
## Comparación 1: Tetra-almidón vs Albumina, variable de resultado: 1.3 Coloides (IO) (ml transformados).



## Comparación 1: Tetra-almidón vs Albumina, variable de resultado: 1.4 Coloides (24hs PO) (ml o ml/kg).



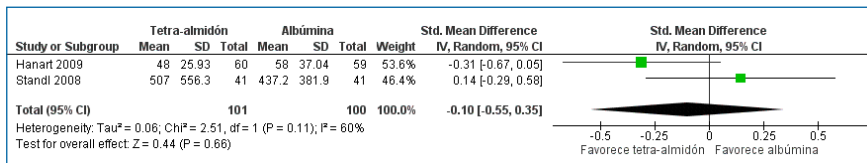
**Comparación 1: Tetra-almidón vs Albumina, variable de resultado:  
1.5 Coloides (24hs PO) (ml transformados).**



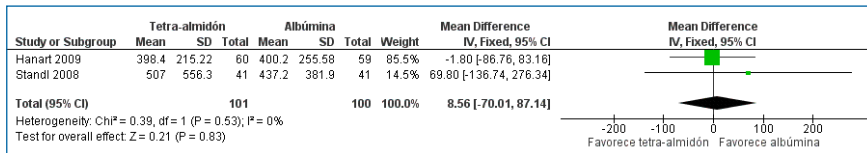
## Cristaloides

No hay diferencias en el volumen de cristaloides infundido ni intra ni postoperatoriamente.

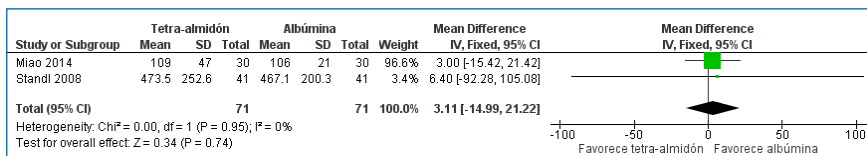
**Comparación 1: Tetra-almidón vs Albumina, variable de resultado:  
1.6 Cristaloides (IO) (ml o ml/kg).**



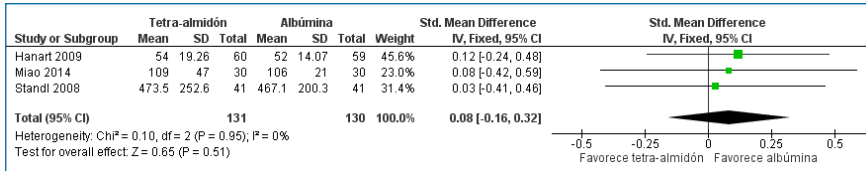
**Comparación 1: Tetra-almidón vs Albumina, variable de resultado:  
1.7 Cristaloides (IO) (ml transformados).**



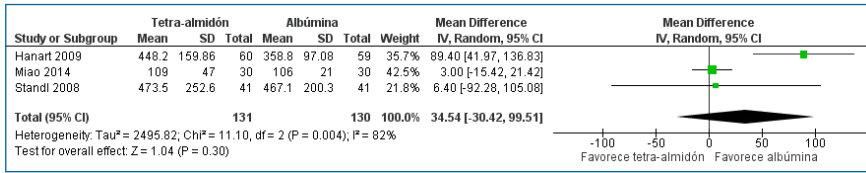
**Comparación 1: Tetra-almidón vs Albumina, variable de resultado:  
1.8 Cristaloides (24hs PO) (ml).**



**Comparación 1: Tetra-almidón vs Albumina, variable de resultado:  
1.9 Cristaloides (24hs PO) (ml o ml/kg).**



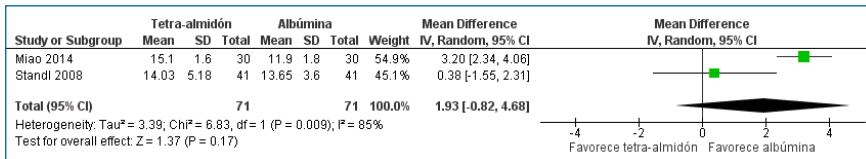
**Comparación 1: Tetra-almidón vs Albumina, variable de resultado:  
1.10 Cristaloides (24hs PO) (ml transformados).**



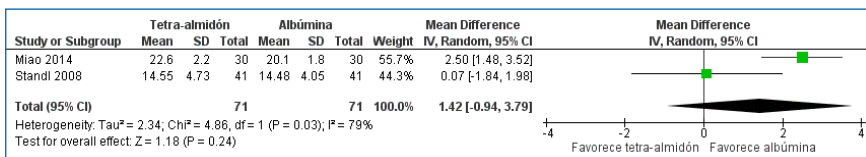
## Presión osmótica coloidal

No hay diferencias en la presión osmótica coloidal ni intra ni postoperatoriamente.

**Comparación 1: Tetra-almidón vs Albumina, variable de resultado:  
1.11 Presión osmótica de coloides en suero (IO) (mmHg).**



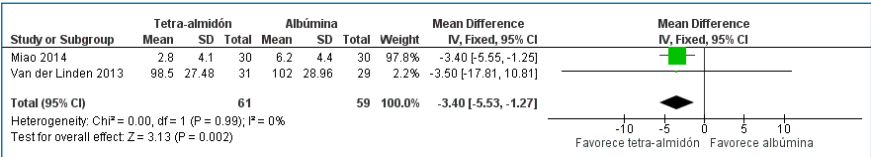
**Comparación 1: Tetra-almidón vs Albumina, variable de resultado:  
1.12 Presión osmótica de coloides en suero (24hs PO) (mmHg).**



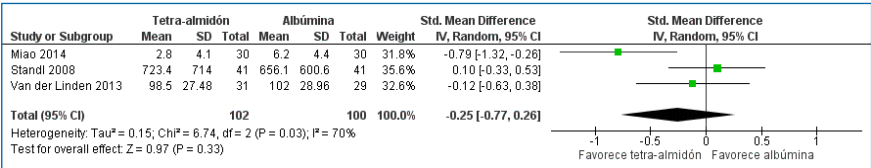
# Input total

No hay diferencias en el input total de fluidos ni intra ni postoperatoria-mente.

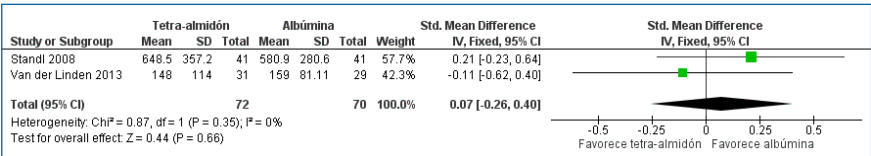
## Comparación 1: Tetra-almidón vs Albumina, variable de resultado: 1.13 Input total (IO) (ml/Kg).



## Comparación 1: Tetra-almidón vs Albumina, variable de resultado: 1.14 Input total (IO) (ml o ml/Kg).



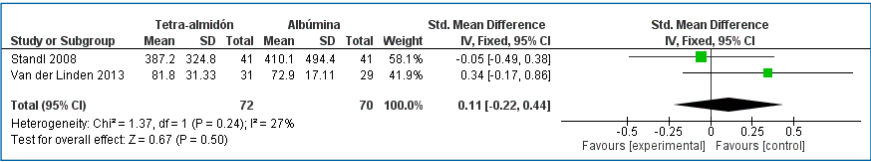
## Comparación 1: Tetra-almidón vs Albumina, variable de resultado: 1.15 Input total (24hs PO o 48hs PO) (ml o ml/Kg).



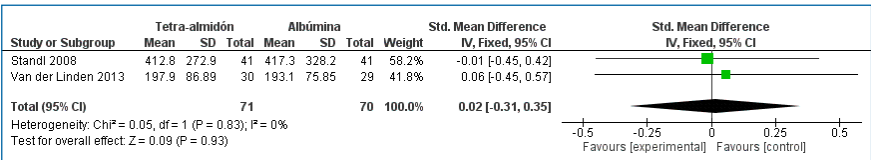
# Output total

No hay diferencias en el output total de fluidos ni intra ni postoperatoria-mente.

Comparación 1: Tetra-almidón vs Albumina, variable de resultado:  
1.16 Output total (IO) (ml o ml/Kg).



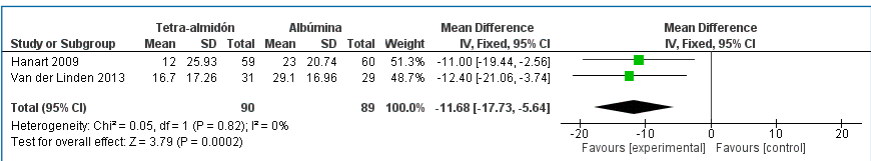
Comparación 1: Tetra-almidón vs Albumina, variable de resultado:  
1.17 Output total (24hs PO) (ml o ml/Kg).



# Balance de fluidos

Hay diferencias estadísticamente significativas en el balance total de fluidos intraoperatorio (11,68 mg/dl más para el tetra-almidón).

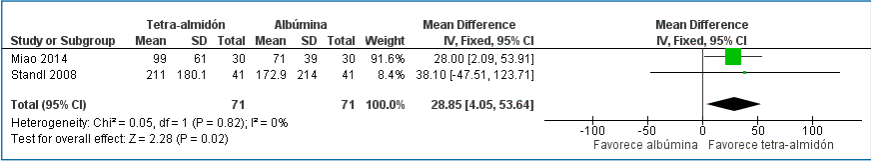
Comparación 1: Tetra-almidón vs Albumina, variable de resultado:  
1.18 Balance de fluidos (IO) (ml/kg).



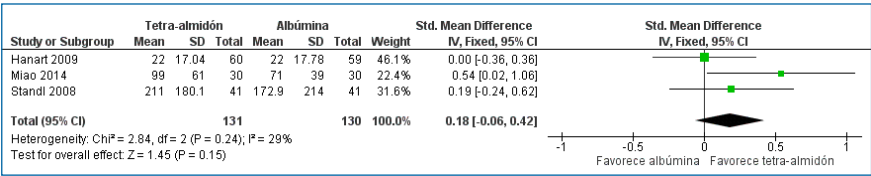
# Volumen de orina

No hay diferencias en el volumen de orina ni intra (cuando incluimos todos los estudios en el meta-análisis) ni postoperatoriamente aunque sí encontramos diferencias estadísticamente significativas (28 ml más para el tetra-almidón) cuando realizamos el meta-análisis para el volumen de orina intraoperatorio expresado en ml.

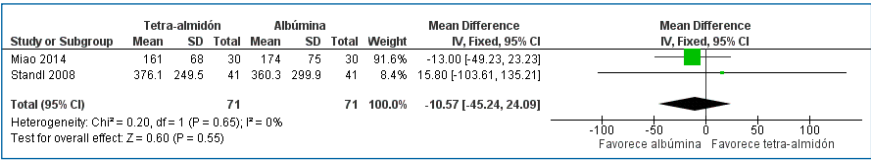
Comparación 1: Tetra-almidón vs Albumina, variable de resultado:  
1.19 Volumen de orina (IO) (ml).



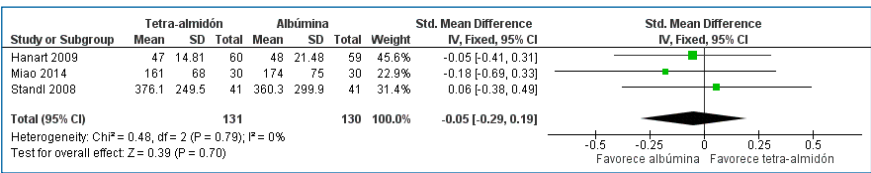
Comparación 1: Tetra-almidón vs Albumina, variable de resultado:  
1.20 Volumen de orina (IO) (ml o ml/kg).



Comparación 1: Tetra-almidón vs Albumina, variable de resultado:  
1.21 Volumen de orina (24hs PO) (ml).



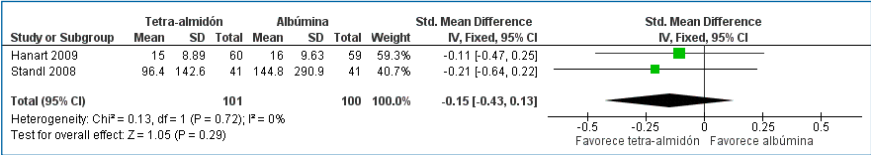
Comparación 1: Tetra-almidón vs Albumina, variable de resultado:  
1.22 Volumen de orina (24hs PO) (ml o ml/Kg).



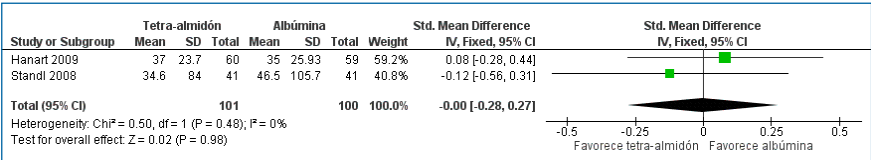
# Pérdida de sangre

No hay diferencias en la pérdida de sangre ni intra ni postoperatoriamente.

Comparación 1: Tetra-almidón vs Albumina, variable de resultado:  
1.23 Pérdida de sangre (IO) (ml o ml/kg).



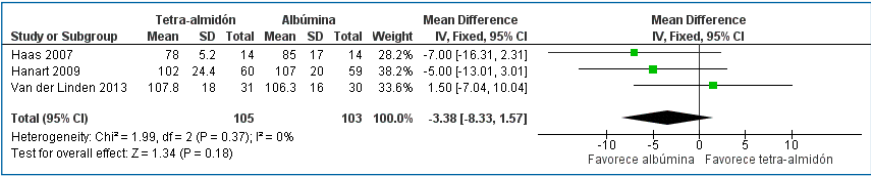
Comparación 1: Tetra-almidón vs Albumina, variable de resultado:  
1.24 Pérdida de sangre (24hs PO) (ml o ml/kg).



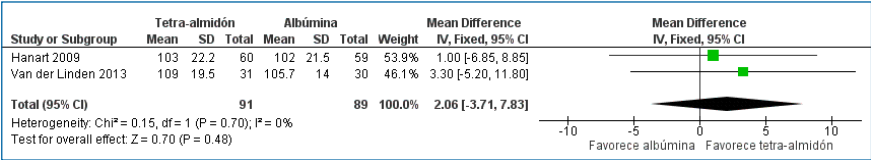
# Hemoglobina

No hay diferencias en la hemoglobina ni intra ni postoperatoriamente.

Comparación 1: Tetra-almidón vs Albumina, variable de resultado:  
1.25 Hemoglobina (IO) (g/l).



Comparación 1: Tetra-almidón vs Albumina, variable de resultado:  
1.26 Hemoglobina (24hs PO) (g/l).

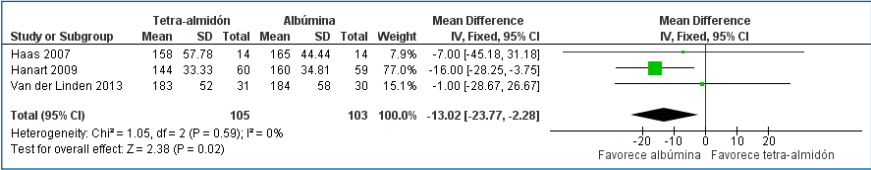




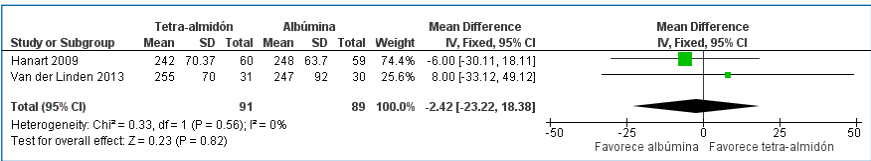
# Fibrinógeno

Hay diferencias estadísticamente significativas en el fibrinógeno intraoperatorio (13 mg/dl más para la albúmina). No hay diferencias en el fibrinógeno postoperatorio.

Comparación 1: Tetra-almidón vs Albumina, variable de resultado:  
1.27 Fibrinogeno (IO) (mg/dl).



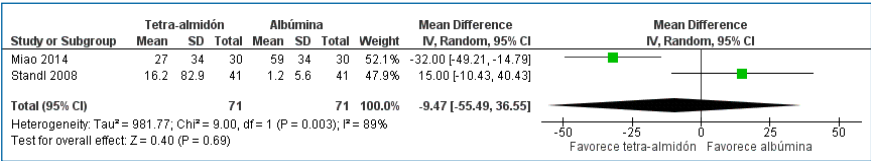
Comparación 1: Tetra-almidón vs Albumina, variable de resultado:  
1.28 Fibrinogeno (24hs PO) (mg/dl).



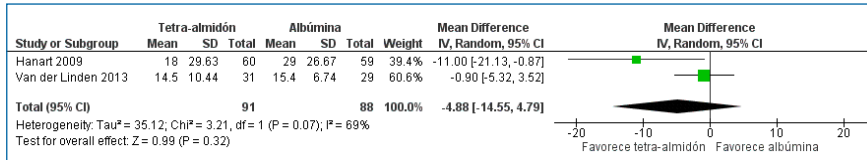
# Transfusión de eritrocitos

No hay diferencias en la transfusión de eritrocitos postoperatoria.

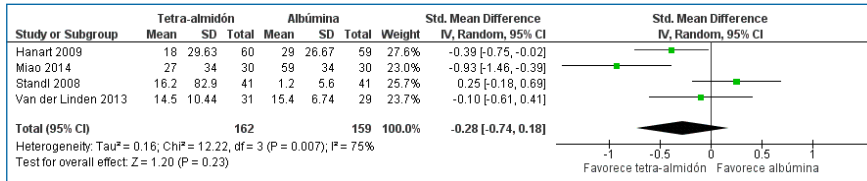
Comparación 1: Tetra-almidón vs Albumina, variable de resultado:  
1.29 Transfusion de eritrocitos (24hs PO) (ml).



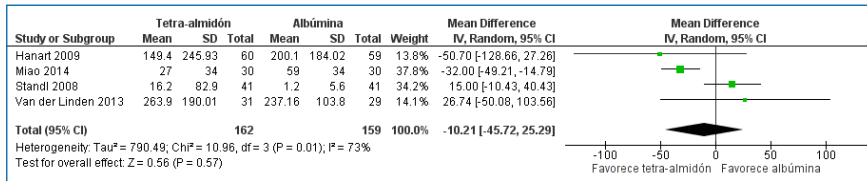
**Comparación 1: Tetra-almidón vs Albumina, variable de resultado:  
1.30 Transfusión de eritrocitos o sangre (24hs PO) (ml/Kg).**



**Comparación 1: Tetra-almidón vs Albumina, variable de resultado:  
1.31 Transfusión de eritrocitos o sangre (24hs PO) (ml o ml/Kg).**



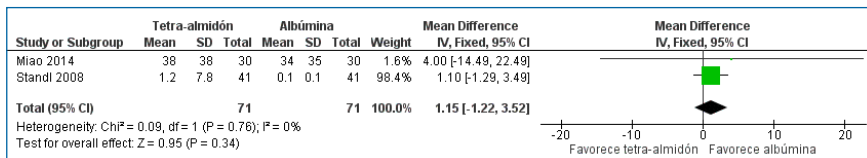
**Comparación 1: Tetra-almidón vs Albumina, variable de resultado:  
1.32 Transfusión de eritrocitos o sangre (24hs PO) (ml transformados).**



## Infusión de plasma fresco congelado

No hay diferencias en la infusión de plasma fresco congelado postoperatorio.

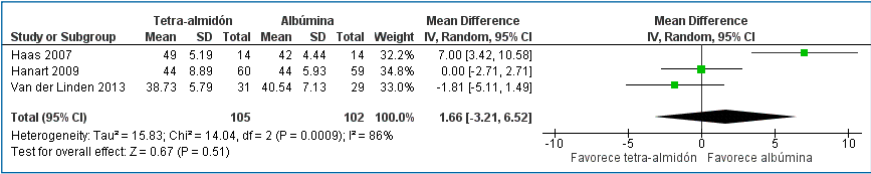
**Comparación 1: Tetra-almidón vs Albumina, variable de resultado:  
1.33 Plasma fresco congelado (24hs PO) (ml).**



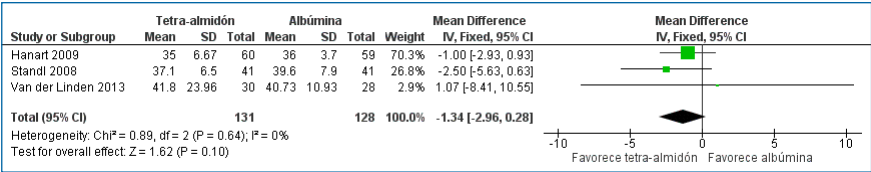
# Tiempo de tromboplastina parcial

No hay diferencias en el tiempo de tromboplastina parcial ni intra ni postoperatoriamente.

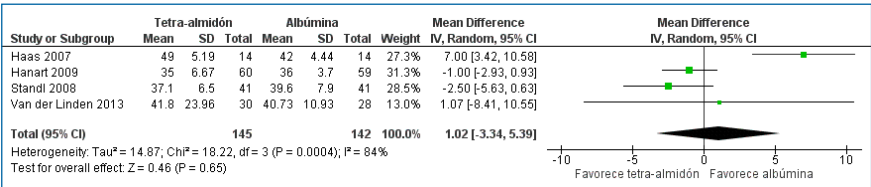
Comparación 1: Tetra-almidón vs Albumina, variable de resultado:  
1.34 Tiempo de tromboplastina parcial (IO) (seg).



Comparación 1: Tetra-almidón vs Albumina, variable de resultado:  
1.35 Tiempo de tromboplastina parcial (24hs PO) (seg).



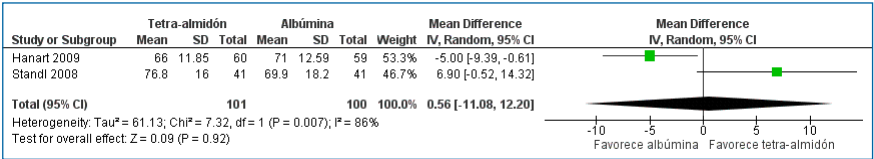
Comparación 1: Tetra-almidón vs Albumina, variable de resultado:  
1.36 Tiempo de tromboplastina parcial (24hs PO o IO) (seg).



# Tiempo de protrombina

No hay diferencias en el tiempo de protrombina postoperatorio.

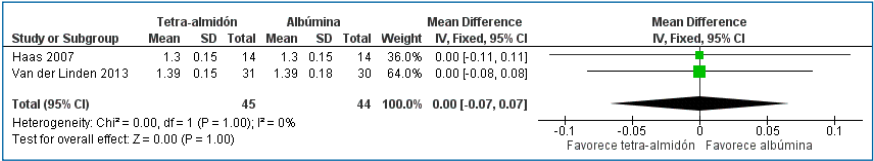
Comparación 1: Tetra-almidón vs Albumina, variable de resultado:  
1.37 Tiempo de protrombina (24hs PO) (%).



# INR

No hay diferencias en el INR intraoperatorio.

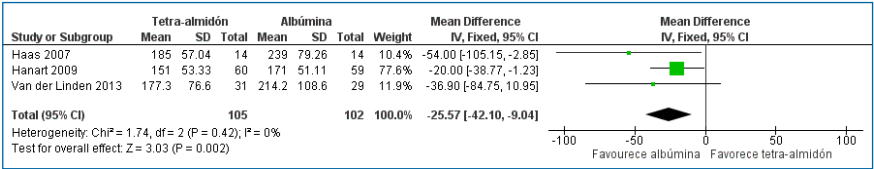
Comparación 1: Tetra-almidón vs Albumina, variable de resultado: 1.38 INR (IO) (%).



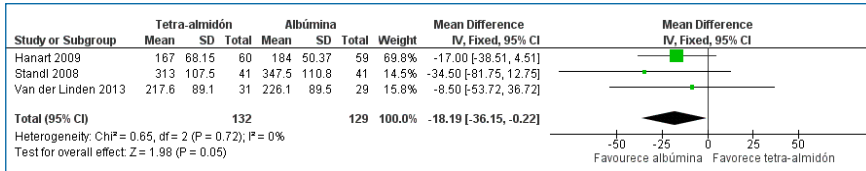
# Recuento plaquetario

Hay diferencias estadísticamente significativas en el recuento plaquetario intraoperatorio (26x10<sup>9</sup>/l más para la albúmina) y postoperatorio (18x10<sup>9</sup>/l más para la albúmina).

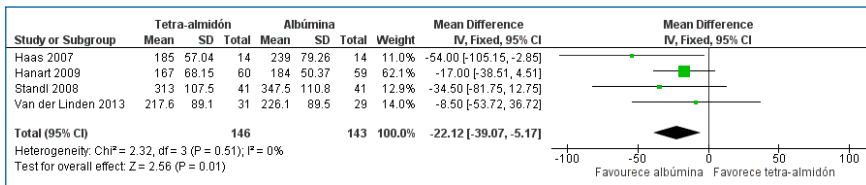
Comparación 1: Tetra-almidón vs Albumina, variable de resultado:  
1.39 Recuento plaquetario (IO) (10<sup>9</sup>/l ).



**Comparación 1: Tetra-almidón vs Albumina, variable de resultado:  
1.40 Recuento plaquetario (24hs PO) ( $10^9/l$ ).**



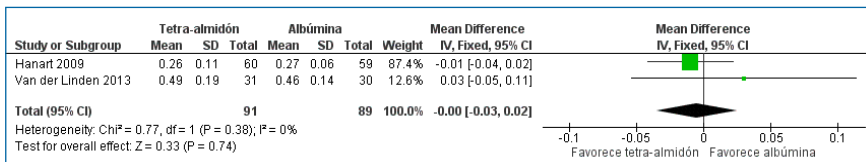
**Comparación 1: Tetra-almidón vs Albumina, variable de resultado:  
1.41 Recuento plaquetario (24hs PO o IO) ( $10^9/l$ ).**



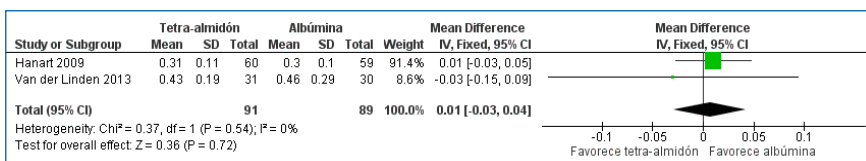
## Creatinina

No hay diferencias en la creatinina en sangre ni intra ni postoperatoria-mente.

**Comparación 1: Tetra-almidón vs Albumina, variable de resultado:  
1.42 Creatinina (IO) (mg/dl).**



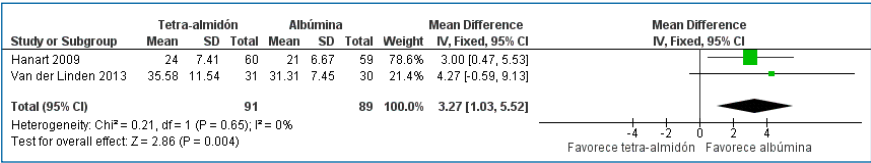
**Comparación 1: Tetra-almidón vs Albumina, variable de resultado:  
1.43 Creatinina (24hs PO) (mg/dl).**



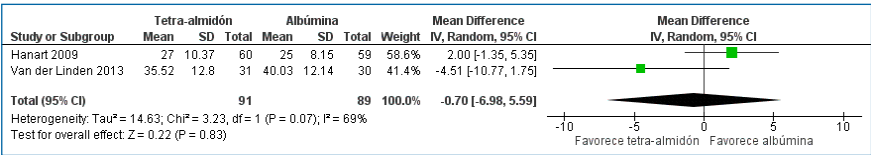
# Urea

Hay diferencias estadísticamente significativas en la urea en sangre intraoperatoria (3 mg/dl más para el tetra-almidón). No hay diferencias en la urea en sangre postoperatoria.

Comparación 1: Tetra-almidón vs Albumina, variable de resultado:  
1.44 Urea (IO) (mg/dl).



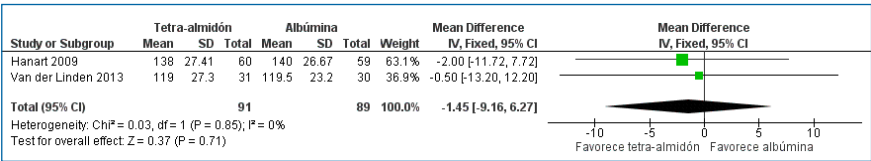
Comparación 1: Tetra-almidón vs Albumina, variable de resultado:  
1.45 Urea (24hs PO) (mg/dl).



# Frecuencia cardíaca

No hay diferencias en la frecuencia cardíaca intraoperatoria.

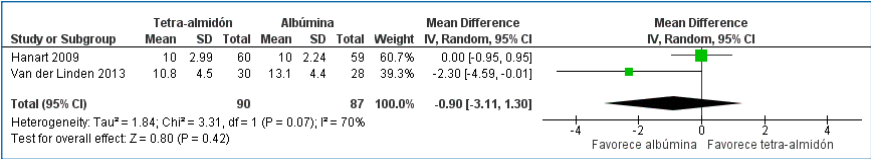
Comparación 1: Tetra-almidón vs Albumina, variable de resultado:  
1.46 Frecuencia cardíaca (IO) (latidos/min).



# Presión venosa central

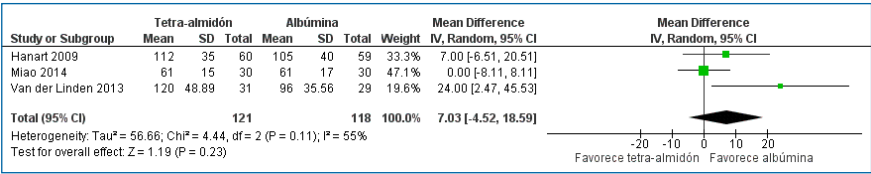
No hay diferencias en la presión venosa central intraoperatoria.

Comparación 1: Tetra-almidón vs Albumina, variable de resultado:  
1.47 Presión venosa central (IO) (mmHg).



# Duración del bypass cardiopulmonar

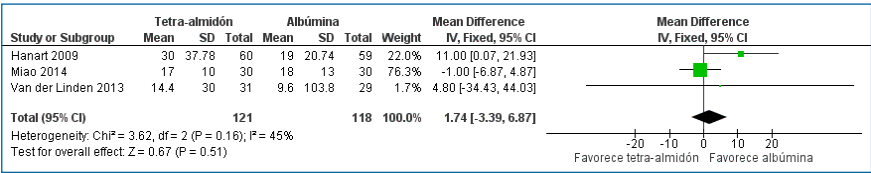
Comparación 1: Tetra-almidón vs Albumina, variable de resultado:  
1.48 Duración BCP (minutos).



# Tiempo de ventilación

No hay diferencias en el tiempo de ventilación.

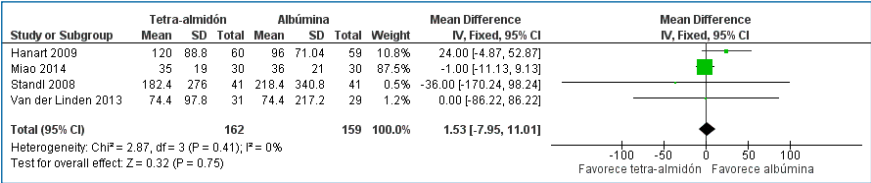
Comparación 1: Tetra-almidón vs Albumina, variable de resultado:  
1.49 Tiempo de ventilación (horas).



# Estancia en UCI

No hay diferencias en el tiempo de estancia en UCI.

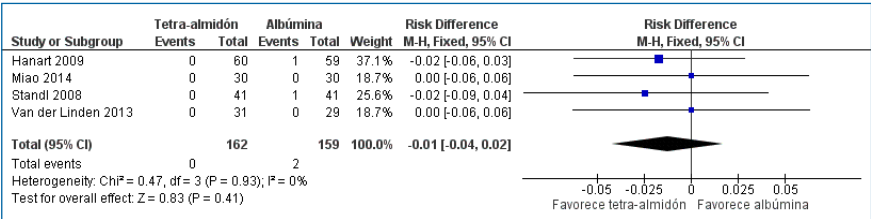
Comparación 1: Tetra-almidón vs Albumina, variable de resultado: 1.50 Estancia en UCI (horas).



# Mortalidad

En el meta-análisis de los estudios analizados no hay diferencias en la mortalidad.

Comparación 1: Tetra-almidón vs Albumina, variable de resultado: 1.51 Mortalidad.



En resumen, para la comparación de tetra-almidón al 6% frente a albúmina se encuentra lo siguiente: los valores intraoperatorios de fibrinógeno (13 mg/dl más para la albúmina) y urea intraoperatoria (3 mg/dl más para el tetra-almidón) favorecen a la albúmina respecto al tetra-almidón. Los valores de recuento plaquetario tanto intraoperatorio (26x10<sup>9</sup>/l más para la albúmina) como postoperatorio (18x10<sup>9</sup>/l más para la albúmina) también favorecen a la albumina. Los valores del volumen de orina intraoperatorio expresado en ml (28 ml más para el tetra-almidón) favorecen al tetra-almidón. No hay diferencias en el volumen infundido de coloides ni de cristaloides ni en la presión osmótica coloidal ni intra ni postoperatoriamente. No hay diferencias en el input ni en el output total de fluidos ni en el volumen de orina ni intra ni postoperatoriamente. No hay diferencias en el balance



total de fluidos intraoperatorio. No hay diferencias en la pérdida de sangre ni en la hemoglobina ni intra ni postoperatoriamente. No hay diferencias en el fibrinógeno ni en la transfusión de eritrocitos ni en la infusión de plasma fresco congelado postoperatorio. No hay diferencias en el tiempo de tromboplastina parcial ni intra ni postoperatoriamente. No hay diferencias en el tiempo de protrombina postoperatorio. No hay diferencias en el INR intraoperatorio. No hay diferencias en la creatinina en sangre ni intra ni postoperatoriamente. No hay diferencias en la urea en sangre postoperatoria. No hay diferencias en la frecuencia cardíaca ni en la presión venosa central intraoperatoria. No hay diferencias en el tiempo de ventilación ni en el tiempo de estancia en UCI. No hay diferencias en la mortalidad.

## Comparación de tetra-almidón frente albúmina incluyendo Van der Linden 2015<sup>1</sup>

A continuación, se presentan los resultados de los meta-análisis para la comparación de tetra-almidón frente a albumina incluyendo Van der Linden 2015<sup>1</sup> (Tabla 19).

**Tabla 19. Meta-análisis para la comparación tetra-almidón frente a albumina incluyendo Van der Linden 2015<sup>1</sup>**

Variable de resultado	E	N	Método estadístico	Efecto estimado
2.1 Input total (IO) (ml/kg)	3	1449	DM (IV, EA, IC 95%)	-10,55 [-26,08, 4,98]
2.2 Input total (IO) (ml o ml/kg)	4	1531	DME (IV, EA, IC 95%)	-0,35 [-0,71, 0,01]
2.3 Output total (IO) (ml/Kg)	2	1389	DM (IV, EA, IC 95%)	-1,32 [-19,24, 16,60]
2.4 Output total (IO) (ml o ml/Kg)	3	1471	DME (IV, EA, IC 95%)	-0,08 [-0,47, 0,32]
2.5 Balance de fluidos (IO) (ml/kg)	3	1508	DM (IV, EA, IC 95%)	-12,38 [-16,08, -8,69]
2.6 Pérdida de sangre (IO) (ml/kg)	2	1448	DME (IV, EA, IC 95%)	-0,32 [-0,64, 0,00]
2.7 Pérdida de sangre (IO) (ml o ml/kg)	3	1530	DME (IV, EA, IC 95%)	-0,31 [-0,54, -0,08]

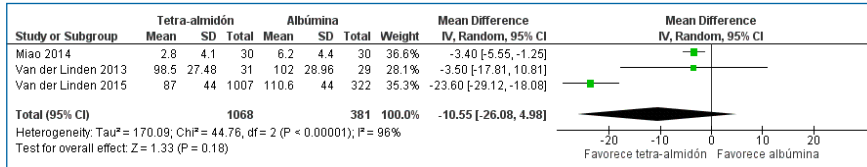
Variable de resultado	E	N	Método estadístico	Efecto estimado
2.8 Pérdida de sangre (hasta 24hs PO o hasta 3er día PO) (ml/kg)	2	1448	DM (IV, EA, IC 95%)	-8,58 [-25,04, 7,88]
2.9 Pérdida de sangre (hasta 24hs PO o hasta 3er día PO o IO) (ml o ml/kg)	3	1530	DME (IV, EA, IC 95%)	-0,24 [-0,36, -0,12]
2.10 Pérdida de sangre calculada (hasta 24hs PO o hasta 3er día PO) (ml/kg)	2	1448	DM (IV, EA, IC 95%)	-9,96 [-16,98, -2,94]
2.11 Hemoglobina (24hs PO) (g/l)	3	1509	DM (IV, EA, IC 95%)	-0,46 [-2,88, 1,97]
2.12 Transfusión de eritrocitos o sangre (24hsPO) (%)	2	2133	OR (M-H, EA, IC 95%)	0,44 [0,36, 0,54]
2.13 Transfusión de eritrocitos o sangre (24hsPO) (%)	2	2133	RR (M-H, EA, IC 95%)	0,79 [0,75, 0,84]
2.14 Creatinina (24hs PO) (mg/dl)	3	1509	DM (IV, EA, IC 95%)	-0,03 [-0,11, 0,04]
2.15 Duración cirugía (minutos)	2	1411	DM (IV, EA, IC 95%)	-9,88 [-21,10, 1,35]
2.16 Duración BCP (minutos)	4	1568	DM (IV, EA, IC 95%)	2,43 [-7,13, 11,99]
2.17 Estancia en UCI (horas)	5	1650	DM (IV, EA, IC 95%)	8,30 [-5,23, 21,82]
2.18 Estancia hospitalaria (días)	2	1448	DM (IV, EA, IC 95%)	0,81 [-1,54, 3,16]
2.19 Mortalidad	5	1650	DR (M-H, EA, IC 95%)	-0,00 [-0,02, 0,01]

E: estudios; N: participantes; DM: diferencia de medias; DME: diferencia de medias estandarizada; DR: diferencia de riesgos; IV: método de la inversa de la varianza; M-H: método de Mantel-Haenzel; EF: método de efectos fijos; EA: método de efectos aleatorios; IC 95%: intervalo de confianza al 95%; OR: odds ratio; RR: riesgo relativo.

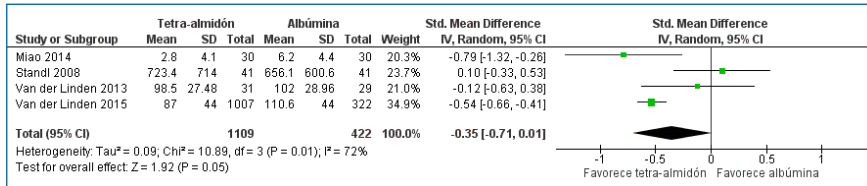
## Input total

Si se incluyen todos los estudios, hay tendencia ( $p=0,05$ ) a mostrar diferencias estadísticamente significativas en el input total de fluidos intraoperatorio (mayor volumen para la albúmina).

**Comparación 2: Tetra-almidón vs Albumina, variable de resultado:  
2.1 Input total (IO) (ml/kg).**



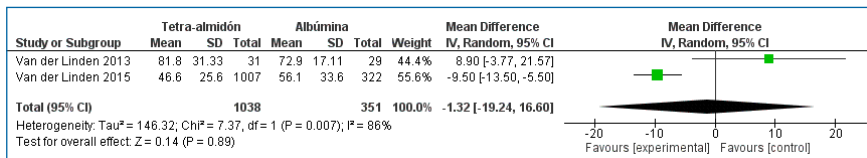
**Comparación 2: Tetra-almidón vs Albumina, variable de resultado:  
2.2 Input total (IO) (ml o ml/kg).**



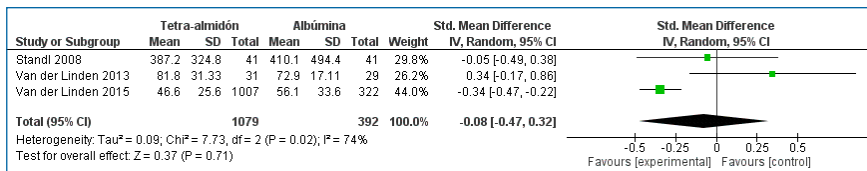
## Output total

No hay diferencias en el output total de fluidos intraoperatorio.

**Comparación 2: Tetra-almidón vs Albumina, variable de resultado:  
2.3 Output total (IO) (ml/Kg).**



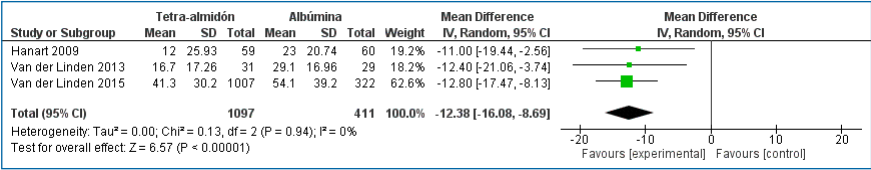
**Comparación 2: Tetra-almidón vs Albumina, variable de resultado:  
2.4 Output total (IO) (ml o ml/Kg).**



# Balance de fluidos

Hay diferencias estadísticamente significativas en el balance total de fluidos intraoperatorio (12 ml/kg más para la albúmina).

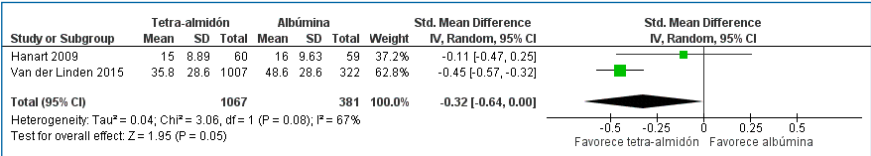
Comparación 2: Tetra-almidón vs Albumina, variable de resultado:  
2.5 Balance de fluidos (IO) (ml/kg).



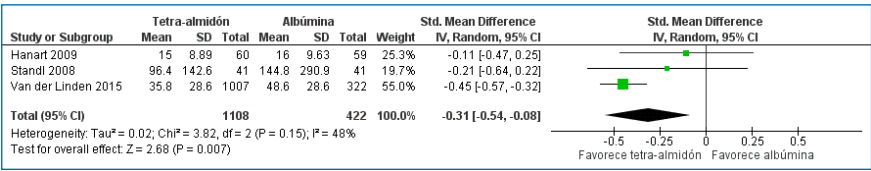
# Pérdida de sangre

Hay diferencias estadísticamente significativas en la pérdida de sangre intraoperatoria, total medida y total calculada.

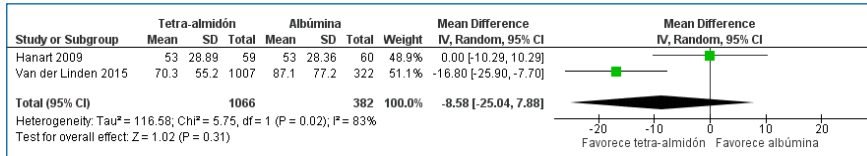
Comparación 2: Tetra-almidón vs Albumina, variable de resultado:  
2.6 Pérdida de sangre (IO) (ml/kg).



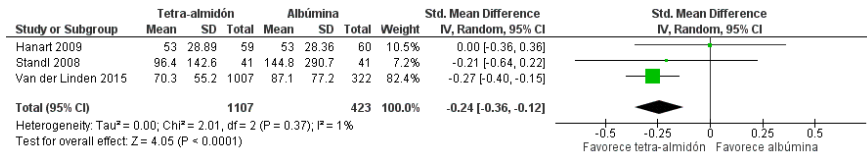
Comparación 2: Tetra-almidón vs Albumina, variable de resultado:  
2.7 Pérdida de sangre (IO) (ml o ml/kg).



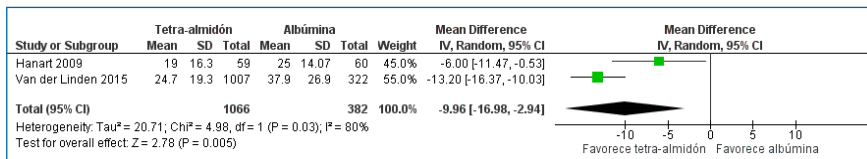
**Comparación 2: Tetra-almidón vs Albumina, variable de resultado:  
2.8 Pérdida de sangre (hasta 24hs PO o hasta 3<sup>er</sup> día PO) (ml/kg).**



**Comparación 2: Tetra-almidón vs Albumina, variable de resultado:  
2.9 Pérdida de sangre (hasta 24hs PO o hasta 3<sup>er</sup> día PO o IO) (ml o ml/kg).**



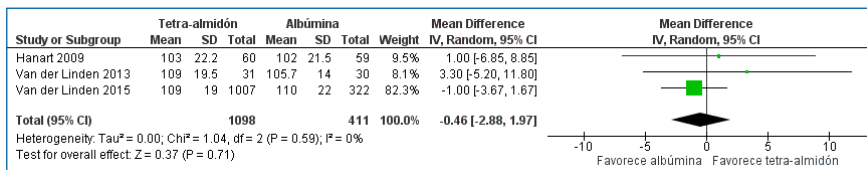
**Comparación 2: Tetra-almidón vs Albumina, variable de resultado:  
2.10 Pérdida de sangre calculada (hasta 24hs PO o hasta 3<sup>er</sup> día PO) (ml/kg).**



## Hemoglobina

No hay diferencias en la hemoglobina postoperatoria.

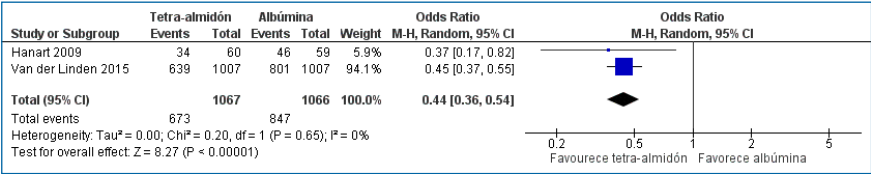
**Comparación 2: Tetra-almidón vs Albumina, variable de resultado:  
2.11 Hemoglobina (24hs PO) (g/l).**



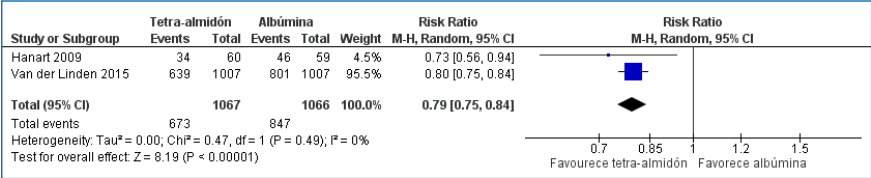
# Transfusión de eritrocitos

Hay diferencias estadísticamente significativas en la necesidad de transfusión de eritrocitos postoperatoria (21% menos para el tetra-almidón, RR=0,79).

Comparación 2: Tetra-almidón vs Albumina, variable de resultado:  
2.12 Transfusión de eritrocitos o sangre (24hsPO) (%).



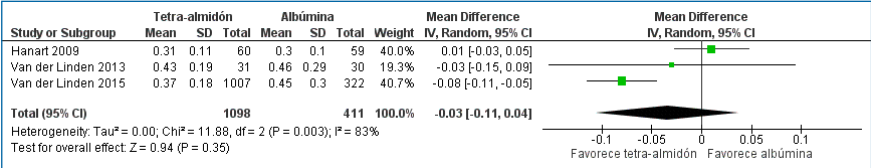
Comparación 2: Tetra-almidón vs Albumina, variable de resultado: 2.13 Transfusión de eritrocitos o sangre (24hsPO) (%).



# Creatinina

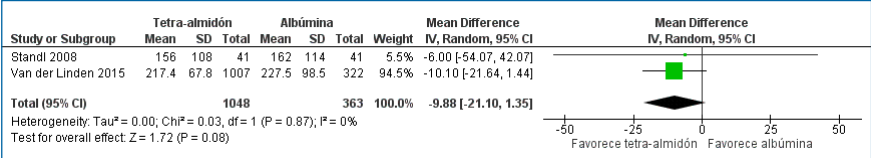
Hay tendencia a mostrar diferencias estadísticamente significativas en la creatinina postoperatoria (0,03 mg/dl más para la albúmina).

Comparación 2: Tetra-almidón vs Albumina, variable de resultado:  
2.14 Creatinina (24hs PO) (mg/dl).



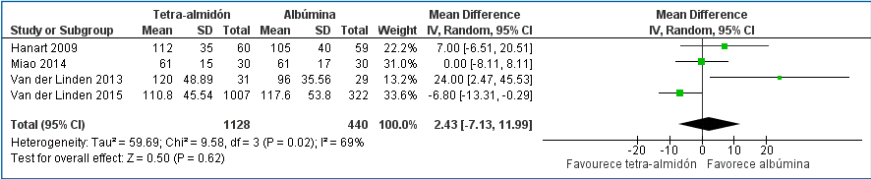
# Duración cirugía

Comparación 2: Tetra-almidón vs Albumina, variable de resultado:  
2.15 Duración cirugía (minutos).



# Duración del bypass cardiopulmonar

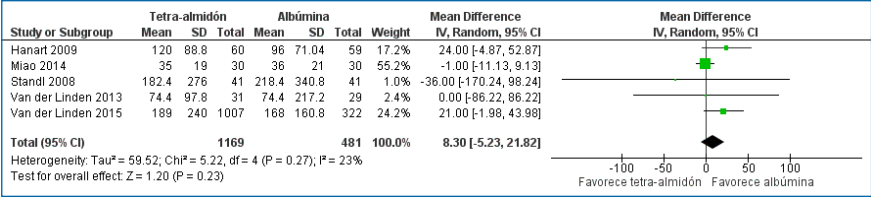
Comparación 2: Tetra-almidón vs Albumina, variable de resultado:  
2.16 Duración BCP (minutos).



# Estancia en UCI

No hay diferencias en la estancia en UCI.

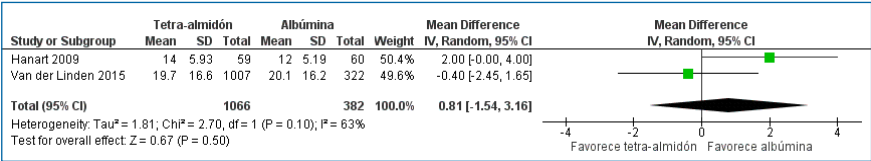
Comparación 2: Tetra-almidón vs Albumina, variable de resultado:  
2.17 Estancia en UCI (horas).



# Estancia hospitalaria

No hay diferencias en la estancia hospitalaria.

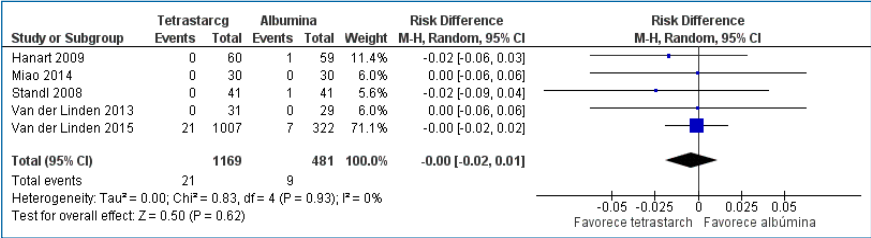
Comparación 2: Tetra-almidón vs Albumina, variable de resultado: 2.18 Estancia hospitalaria (días).



# Mortalidad

En el meta-análisis de los estudios analizados no hay diferencias en la mortalidad.

Comparación 2: Tetra-almidón vs Albumina, variable de resultado: 2.19 Mortalidad.



En resumen, para la comparación de tetra-almidón al 6% frente a albúmina, si se incluye el estudio<sup>1</sup>, se obtiene lo siguiente: hay diferencias estadísticamente significativas en el balance total de fluidos intraoperatorio (12 ml/kg más para la albúmina), en la pérdida de sangre intraoperatoria, total medida y total calculada (mayores pérdidas de sangre para la albúmina) y en la necesidad de transfusión de eritrocitos postoperatoria (21% menos para el tetra-almidón, RR=0,79). Hay tendencia a mostrar diferencias estadísticamente significativas en el input total de fluidos intraoperatorio (mayor volumen para la albúmina) y en la creatinina postoperatoria (0,03 mg/dl más para la albúmina). No hay diferencias en el output total de fluidos intraoperatorio, en la hemoglobina postoperatoria, en la estancia en UCI, en la estancia hospitalaria y en la mortalidad.



# Comparación de tetra-almidón frente a gelatina

A continuación, se presentan los resultados de los meta-análisis para la comparación de tetra-almidón frente a gelatina (Tabla 20).

Tabla 20. Meta-análisis para la comparación tetra-almidón frente a gelatina

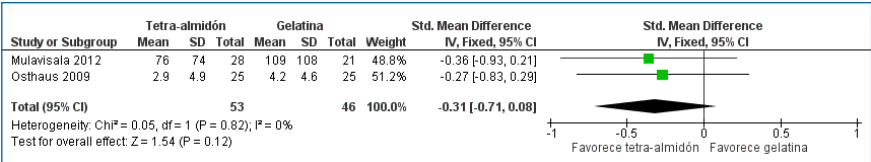
Variable de resultado	E	N	Método estadístico	Efecto estimado
3.1 Pérdida de sangre (IO o PO) (ml o ml/kg/h)	2	99	DME (IV, EF, IC 95%)	-0.31 [-0.71, 0.08]
3.2 Hemoglobina (IO) (g/l)	2	78	DM (IV, EF, IC 95%)	-3.18 [-8.98, 2.62]

E: estudios; N: participantes; DME: diferencia de medias estandarizada; DM: diferencia de medias; IV: método de la inversa de la varianza; EF: método de efectos fijos; IC 95%: intervalo de confianza al 95%

## Pérdida de sangre

No hubo diferencias en la pérdida de sangre.

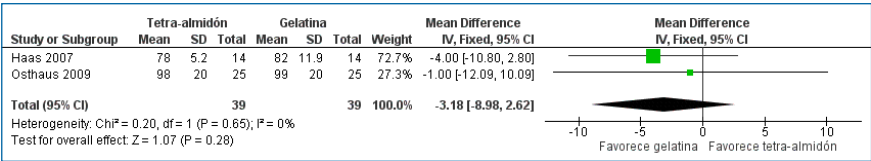
Comparación 3: Tetra-almidón vs Gelatina, variable de resultado:  
3.1 Pérdida de sangre (IO o PO) (ml o ml/kg/h).



# Hemoglobina

No hubo diferencias en la hemoglobina intraoperatoria.

Comparación 3: Tetra-almidón vs Gelatina, variable de resultado:  
3.2 Hemoglobina (IO) (g/l).



En resumen, para la comparación de tetra-almidón al 6% frente a solución de gelatina succinilada al 4% se muestra lo siguiente: los artículos<sup>124, 125</sup> pertenecen aparentemente al mismo ECA. El tiempo de formación del coágulo (p=0,009) y la propagación del coágulo-ángulo alfa (p=0,024) sufrieron mayores alteraciones para el tetra-almidón<sup>121</sup>. El cloruro intraoperatorio fue mayor para el tetra-almidón que para la gelatina (108,1(2,5) frente a 106,2(2,2) milimoles/l, p=0,005)<sup>124</sup>. El anión gap y la diferencia de iones fuertes fueron menores para el tetra-almidón que para la gelatina (11(4,4) frente a 15(2,6) milimoles/l, p<0,001 y 32,26(3,08) frente a 35,08(2,82) milimoles/l, p=0,001)<sup>124</sup>. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos para la pérdida de sangre<sup>123,125</sup>, hemoglobina intraoperatoria<sup>121,125</sup>, fibrinógeno<sup>121</sup>, hematocrito, transfusión de eritrocitos intra y postoperatorios<sup>123</sup>, tiempo de tromboplastina parcial, INR, antitrombina, factor XIII y recuento plaquetario intraoperatorios<sup>121</sup>, diferencia de creatinina y urea entre el post e intraoperatorio<sup>123</sup>, estancia en UCI y hospitalaria<sup>123</sup>, reacción anafiláctica, edema pulmonar e insuficiencia renal aguda<sup>125</sup> ni para los eventos adversos<sup>124</sup>.

# Comparación de gelatina frente albúmina

A continuación, se presentan los resultados de los meta-análisis para la comparación de gelatina frente a albúmina (Tabla 21)

Tabla 21. Meta-análisis para la comparación gelatina frente a albúmina

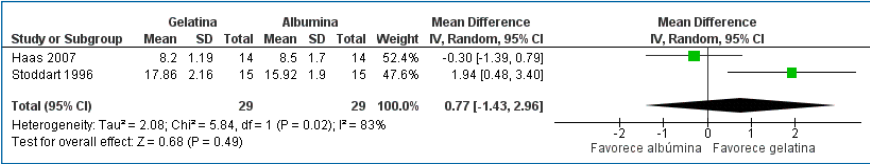
Variable de resultado	E	N	Método estadístico	Efecto estimado
4.1 Hemoglobina (24hs PO o IO) (g/dl)	2	58	DM (IV, EA, IC 95%)	0,77 [-1,43, 2,96]
4.2 Pérdida de sangre (IO o PO) (ml o ml/kg o ml/kg/h)	5	1629	DME (Comparación indirecta, IC 95%)	0,00 [-0,46, 0,46]

E: estudios; N: participantes; DME: diferencia de medias estandarizada; DM: diferencia de medias; IV: método de la inversa de la varianza; EA: método de efectos aleatorios; IC 95%: intervalo de confianza al 95%

## Hemoglobina

No hubo diferencias en la hemoglobina.

Comparación 4: Gelatin vs Albumina, variable de resultado:  
4.1 Hemoglobina (24hs PO o IO) (g/dl):



## Pérdida de sangre

No hubo diferencias en la pérdida de sangre en el meta-análisis de comparaciones indirectas.

CALCULATOR FOR INDIRECT COMPARISONS (for absolute effects)

Direct comparisons		95% CI			
		Effect size			
A vs B (B-A)		-0,31	Lower -0,54 Upper -0,08		
A vs C (C-A)		-0,31	Lower -0,71 Upper 0,08		
Indirect comparison		95% CI			
		Effect size			
B vs C (C-B)		0,00	Lower -0,46 Upper 0,46	z 0,00	p 1,0000
C vs B (B-C)		0,00	Lower -0,46 Upper 0,46	z 0,00	p 1,0000

En resumen, para la comparación de solución de gelatina frente a albúmina se encuentra lo siguiente: la diferencia de presión osmótica coloidal entre el preoperatorio y el postoperatorio fue menor para la albúmina que para la gelatina (-0,57(1,42) frente a 1,56(0,51) mmHg,  $p<0,001$ )<sup>83</sup>. La albumemia postoperatoria fue mayor para la albúmina que para la gelatina (33,06(3,69) frente a 28,27(5,35) g/l,  $p=0,004$ )<sup>83</sup>. La diferencia de albumemia entre el preoperatorio y el postoperatorio fue menor para la albúmina que para la gelatina (0,27(1,22) frente a 6(1,34) g/l,  $p<0,001$ )<sup>83</sup>. El tiempo de tromboplastina parcial intraoperatorio fue mayor para la gelatina (50(10,37) frente a 42(4,44),  $p < 0,05$ )<sup>121</sup>. La firmeza del coágulo máxima sufrió mayor alteración para la gelatina ( $p=0,001$ )<sup>121</sup>. No hubo diferencias globales en la hemoglobina<sup>83,121</sup> a pesar de que en un estudio Stoddart<sup>83</sup> la hemoglobina postoperatoria fue menor para la albúmina que para la gelatina (14,35(2,09) frente a 17,43(3,03) g/l,  $p=0,001$ ) y la diferencia de hemoglobina entre el preoperatorio y el postoperatorio fue mayor para la albúmina que para la gelatina (1,56(0,51) frente a 0,43(0,5) g/l,  $p<0,001$ ). No hubo diferencias en la pérdida de sangre en el meta-análisis de comparaciones indirectas. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos para la hemoglobina, fibrinógeno, INR, antitrombina, factor XIII y recuento plaquetario intraoperatorios<sup>121</sup> ni para los efectos adversos<sup>83</sup>.

## Comparación hidroxietilalmidón frente a dextrano

En resumen, para la comparación de solución de hidroxietilalmidón frente a dextrano encontramos un único estudio<sup>30</sup> que demostró lo siguiente: la cantidad de sangre retirada fue mayor para el hidroxietilalmidón que para el dextrano (553,88(154,39) frente a 354,88(180,04) ml,  $p=0,028$ ). El índice cardíaco intraoperatorio fue menor para el hidroxietilalmidón que para el dextrano (5,4(0,84) frente a 7,3(0,74) l/min/m<sup>2</sup>,  $p<0,050$ ). No hubo diferencias estadísticamente significativas para la pérdida de sangre intraoperatoria, probabilidad de transfusión de eritrocitos postoperatoria, ni para los efectos adversos.

## Evaluación de la eficiencia

En la búsqueda realizada no se localizó ningún artículo que desarrollase una evaluación económica completa (que compare coloides entre sí o coloides

frente a otro tipo de productos). Por lo tanto, se presenta la información sobre costes incluida en los artículos extraídos de la búsqueda y se realiza una descripción de costes, tanto a nivel internacional como de España, para las soluciones coloides en cirugía pediátrica.

## Información sobre costes incluida en los artículos de la búsqueda

A continuación se presenta la información sobre costes incluida en los artículos de la búsqueda:

### Tarín 2000<sup>126</sup>

Es un estudio que evalúa el uso de la albúmina en la clínica práctica en el ámbito de los hospitales públicos en Andalucía, España, enfocado sobre las repercusiones económicas del uso inapropiado de la albúmina. Es un estudio observacional multicéntrico en 22 hospitales públicos en los que se evaluaron todos los pacientes que recibieron albúmina (desde el inicio hasta la conclusión del tratamiento) durante un período de cinco meses en tres días predeterminados, no consecutivos. Las indicaciones clínicas para la albúmina fueron evaluadas sobre la base de las directrices, un documento de consenso creado por un equipo multidisciplinario para su difusión por la autoridad sanitaria gubernamental a todos los hospitales de su competencia. Los datos son recabados en los cuadernos de recogida del paciente por parte del farmacéutico seleccionado para compilar los datos en cada uno de los hospitales participantes. Se evaluaron un total de 242 formularios notificando el uso de 62,282 g de albúmina. Los motivos más frecuentes fueron la prescripción de intervención nutricional (23%), la paracentesis en pacientes cirróticos (19%), y la cirugía radical (11%). Sólo 59 prescripciones (24%), correspondiente a 14,539 g de albúmina (23%), se consideran apropiados. El costo total de la terapia de la albúmina de los 242 casos fue de 183.796 (US\$); 42.905 \$ (23%) de esta cifra fue el coste del uso apropiado de la albúmina y 140.891\$ (77%) fue la cantidad relacionada con el uso inapropiado. Concluyen que evaluados en relación con un modelo de directrices, el uso de la mayor parte de la albúmina, que se consideraba clínicamente necesario por el prescriptor, se consideró innecesario o inapropiado. Por lo tanto, las instituciones tienen que definir y aplicar las directrices que se centran en el

uso responsable de dichos agentes en un entorno sanitario cada vez más consciente de los costes.

## Yared 2000<sup>127</sup>

Es una revisión en la que comentan que la albúmina es un expansor del volumen plasmático efectivo; sin embargo, el coste y la falta frecuente de albúmina han llevado a los hospitales a adoptar directrices para el uso de coloides alternativos como expansores del plasma. Muchas de estas directrices recomiendan el uso de cristaloides como primera línea de tratamiento, así como la sustitución de la albúmina por los menos costosos coloides no proteicos. Estas alternativas han demostrado una eficacia similar a la de la albúmina en muchas indicaciones clínicas. Sin embargo, mientras que la administración de cristaloides y cantidades limitadas de coloides no proteicos es generalmente seguro, su seguridad ha sido cuestionada en algunos subgrupos de pacientes, así como cuando se administran grandes dosis. El objetivo de este trabajo es discutir la prescripción de albúmina y poner de relieve situaciones clínicas en las que se prefieren expansores del plasma alternativos. Las fuentes de datos son artículos originales de investigación, artículos de revisión, libros de texto, resúmenes publicados en inglés y otras lenguas. Se han seleccionado los estudios sobre el uso de albúmina y expansores de volumen que no son proteínas en pacientes en shock, lesiones por quemadura, cirugía, plasmaféresis, hiperbilirrubinemia neonatal y BCP. Los datos se obtuvieron a través de una búsqueda electrónica en MEDLINE, una búsqueda de sitios web de revistas individuales, y una revisión de los trabajos publicados. Concluyen que mientras que en muchas situaciones cristaloides y coloides no proteicos son alternativas aceptables a la albúmina, este último sigue siendo beneficioso en varias situaciones específicas. La terapia de choque con albúmina como expansor del volumen plasmático sigue siendo ventajosa en pacientes con disfunción renal. La albúmina también está indicada en pacientes con hipersensibilidad a los coloides no proteicos o con coagulopatía, así como en la cirugía cardíaca pediátrica, trasplante de hígado, la plasmaféresis, y paracentesis de gran volumen.

## Hanart 2009<sup>80</sup>

Es uno de los artículos incluidos en nuestra revisión y en las conclusiones dicen que en niños sometidos a cirugía cardíaca, el HEA 130/0,4 al 6%

puede representar una alternativa interesante a la albúmina al 4% para la sustitución intraoperatoria de volumen de líquido debido a su menor coste. El coste adicional asociado con la albúmina y la transfusión puede impedir cualquier beneficio de esta intervención. En su estudio, el bajo coste asociado con el uso de la solución de almidón y la menor necesidad de transfusión indican que HEA 130/0,4 podría representar una alternativa válida a la albúmina para la reposición de volumen intraoperatorio en los niños sometidos a BCP. En este estudio, el uso de HEA 130/0,4 al 6% se asoció con una pérdida de sangre perioperatoria comparable pero con un balance de fluido intraoperatorio inferior en comparación con albúmina al 4% para los niños sometidos a cirugía cardíaca electiva. Teniendo en cuenta la diferencia de coste, HEA 130/0,4 puede por lo tanto representar una alternativa válida a la albúmina al 4% para la reposición de volumen de fluido intraoperatoria en esta población de pacientes.

## Boldt 2010<sup>128</sup>

Es una revisión que indica que la albúmina humana (AH) es ampliamente utilizada para la reposición de volumen o la corrección de la hipoalbuminemia. El valor de AH en el ámbito clínico sigue siendo controvertido, y no está claro si en el clima actual de la conciencia de costes, todavía hay un lugar para dicha sustancia de alto precio. Es, por tanto, apropiado actualizar nuestro conocimiento sobre el valor de la AH. Con la excepción de las mujeres en el embarazo temprano, parece que hay pocas indicaciones para el uso de AH para corregir la hipovolemia. Algunos estudios de las lesiones cerebrales traumáticas y pacientes de cuidados intensivos sugieren efectos negativos sobre el resultado y la función de órganos de la AH. Los coloides sintéticos modernos parecen ser una alternativa más barata para el mantenimiento de la presión oncótica coloidal. El valor de la utilización de AH para corregir la hipoalbuminemia no ha sido claramente justificado. Los beneficios teóricos y farmacológicos de la AH, como la captación de radicales de oxígeno o la unión de sustancias tóxicas, no han demostrado aún tener consecuencias clínicas beneficiosas. Los datos experimentales a partir de líneas celulares o en animales no parecen imitar el entorno clínico. Aún no existen datos convincentes que justifiquen el uso de AH, ya sea para el tratamiento de la hipovolemia o para corregir la hipoalbuminemia. Se recomienda un uso restringido de AH. Los costes de la albúmina tienen un impacto significativo en todos los costes de los medicamentos en la UCI.

## Nejad 2010<sup>129</sup>

Es un estudio retrospectivo que tiene como objetivo evaluar el uso de la albúmina en pacientes trasplantados de médula ósea y las posibles repercusiones económicas de su uso inadecuado. Este fue un estudio retrospectivo en el que todos los pacientes que recibieron albúmina (de principio a fin del tratamiento) en tres salas de trasplante de médula ósea fueron evaluados en dos años consecutivos. Las indicaciones clínicas para la albúmina fueron evaluadas sobre la base de las directrices. Se registraron datos como la edad, sexo, peso, área de superficie corporal, diagnóstico, grupo sanguíneo y tipo de trasplante. Se registraron también todos los datos de laboratorio que incluían la creatinina sérica, alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, fosfatasa alcalina, proteína total, albúmina, hematocrito, calcio antes y después del uso de albúmina. Los datos tras la administración fueron la estancia y mortalidad hospitalaria. Durante el período de estudio, 104 pacientes recibieron albúmina en 3 salas (1: 36 pacientes, 2: 11 pacientes y 3: 57 pacientes). Los pacientes recibieron un número medio de  $24,52 \pm 20,86$  viales. La duración media del tratamiento fue de  $13,96 \pm 9,14$  días. Los fármacos que disminuyen el nivel de albúmina no afectaron significativamente el uso de albúmina. El peso, las proteínas totales y el calcio se han alterado de manera significativa después del uso de albúmina. Concluyen que la evaluación del uso de fármacos es una oportunidad para el farmacéutico clínico para ayudar a mejorar la terapia mediante el diseño de estrategias para reducir el error de medicación y el coste de cambiar las costumbres del prescriptor.

## Saudan 2010<sup>130</sup>

Es una revisión que indica que la albúmina ha sido considerado como el estándar de oro para el mantenimiento de la presión osmótica coloidal adecuada en los niños, pero el aumento de los costes, la falta de beneficios claros para la supervivencia, y el miedo a la transmisión de virus desconocidos han contribuido a su sustitución por las preparaciones de hidroxietilalmidón y gelatina. Los tetra-almidones ofrecen el mejor compromiso disponible en la actualidad entre el coste-eficacia y el perfil de seguridad en niños con función normal renal y de la coagulación. En los niños, la albúmina ha sido considerada como el estándar de oro para el mantenimiento de POC adecuada y minimizando de este modo la formación de edema, pero su uso ha sido limitado por el aumento de los costes. Por esta razón, los coloides sintéticos se utilizan ahora con mayor frecuencia presentando cada uno caracte-



rísticas fisicoquímicas únicas que determinan su posible eficacia y perfil de efectos adversos. En resumen, el aumento de los costes, la falta de pruebas de un beneficio para la supervivencia, el miedo a la transmisión de virus desconocidos, y la necesidad de la producción en botellas de vidrio, han contribuido a la sustitución de la albúmina como el coloide de primera elección en los niños. Las ventajas de los dextranos incluyen sus costes de producción relativamente bajos y su buena capacidad de almacenamiento a temperatura ambiente. En contraste con otros coloides sintéticos, la dosis diaria de soluciones de gelatina no está limitada y son de coste relativamente bajo. Sobre la base de las pruebas actualmente disponibles, los tetra-almidones ofrecen el mejor perfil coste-efectividad y seguridad en niños de todas las edades con función renal y estado de coagulación normal.

## Pietrini 2012<sup>131</sup>

Es una revisión que indica que por lo general se administran tanto albúmina humana como cristaloides: las ventajas de los cristaloides incluyen su bajo coste, falta de efecto sobre la coagulación, no hay riesgo de reacción anafiláctica o transmisión de agentes infecciosos. Por otra parte, la expansión de volumen intravascular obtenido por cristaloides es conocido por ser significativamente más corto y menos eficaz que la obtenida por los coloides. Entre los coloides sintéticos, la gelatina se ha utilizado durante muchos años en los niños, también en la primera infancia, para el tratamiento del déficit de fluidos intravasculares. Las preparaciones de hidroxietilalmidón (HEA) se han introducido, llegando a ser muy popular para la carga vascular tanto en adultos como en niños. Sin embargo, el número de estudios pediátricos dirigido a evaluar la eficacia y la tolerancia del HEA es limitado. Dadas las controversias en curso sobre el uso de coloides en la infancia, esta revisión se centrará en la farmacodinámica de los coloides sintéticos y no sintéticos para el tratamiento de la pérdida de sangre crítica en pediatría.

## Miao 2014<sup>122</sup>

Es uno de los artículos incluidos en esta revisión e indica que la albúmina humana es el cebador del circuito de circulación extracorpórea convencional. Sin embargo, tiene altos costes de fabricación. Se han desarrollado soluciones cristaloides y coloides como alternativas, incluyendo una nueva generación de HEA no iónico. Sin embargo, la administración de AH tiene

algunas desventajas, incluyendo un mayor coste de fabricación. El HEA es un coloide sintético menos costoso derivado de amilopectina, un componente polisacárido ramificado de maíz, que se asemeja al glicógeno. En otro estudio el uso de HEA 130/0,4 al 6% produjo una pérdida de sangre perioratoria comparable, pero más bajo equilibrio de líquidos intraoperatoria que la AH al 4% en niños sometidos a cirugía cardíaca; esta demostración de resultados iguales o mejores en los pacientes pediátricos, así como el bajo coste de los productos de HEA sintéticos, hace que su más amplia aplicación clínica sea atractiva. El estudio demostró que el HEA 130/0,4 al 6% dio como resultado el mantenimiento eficiente de la POC intraoperatoria, con el equilibrio de líquidos menor en comparación con el convencional AH al 3,3% en el cebado de pacientes con CEC. En general, el tratamiento con esta solución coloidal sintética de peso molecular relativamente bajo durante la CEC puede reducir los costes y ofrecer resultados equivalentes a AH en pacientes pediátricos. Por lo tanto, el HEA 130/0,4 al 6% puede representar una alternativa válida a la AH al 3,3% para cebar la bomba de CEC en pacientes pediátricos sometidos a cirugía cardíaca relativamente simple. Sin embargo, estos resultados preliminares requieren verificación por medio de estudios más amplios e integrales.

## Descripción de costes de las soluciones coloides a nivel internacional

A continuación se realiza una descripción de costes (€ 2017) de las soluciones coloides obtenidas en la literatura<sup>12,132</sup>:

La albúmina humana tiene varias desventajas en comparación con coloides artificiales, por ejemplo, precio más alto y la producción en botellas de vidrio. El desarrollo tecnológico permitió la producción industrial de albúmina humana como expansor plasmático, la cual es considerada el coloide ideal por excelencia debido a su larga permanencia intravascular y ausencia de efectos adversos importantes. Sin embargo, su elevado coste ha llevado al desarrollo de otras macromoléculas de origen vegetal y animal que son los llamados coloides sintéticos. Estos, a diferencia de la albúmina, son moléculas polidispersas, vale decir de diferentes pesos moleculares, pero con capacidades oncóticas similares y de bastante menor coste. El gran inconveniente del uso de los expansores proteicos (albúmina) es su alto coste económico, la diferencia de costes entre coloides/cristaloides puede ser de 100:1. Los coloides sintéticos (por ejemplo, dextranos, gelatinas y HEA) son menos costosos que la albúmina. El coste

aproximado por litro de fármaco en EEUU es de 345€ (AH al 5%) o 383€ (AH al 25%) y el coste (€) / Volumen expandido de 0,17€ (AH al 5%) o 0,19€ (AH al 25%).

Los dextranos son menos costosos que la albúmina. El coste aproximado por litro de fármaco en EEUU es de 192 € (dextrano 40) o 144 € (dextrano 70) y el coste (€)/volumen expandido de 0,02 €.

El hidroxietilalmidón es menos costoso que la albúmina. Cuando se compara con la albúmina, es siete veces más barato <sup>37</sup>. El coste aproximado por litro de fármaco en EEUU es de 125 € y el coste (€)/volumen expandido de 0,02.

Las gelatinas son menos costosas que la albúmina, siendo los expansores del plasma más económicos. El coste aproximado por litro en EEUU de fármaco es de menos de 125 €.

Para tener una referencia, para la solución salina el coste (€)/volumen expandido es de 0,0043 y para el cristaloides Ringer lactato de 0,0029.

**Tabla 22. Comparación de costes de las soluciones expansoras del plasma en EEUU<sup>12,132</sup>.**

Variables	Albúmina		Dextrano		HEA 6%	Gelatina	Salina	Cristaloide
	5%	25%	40	70				Ringer Lactato
Expansión del volumen (ml/500ml infundidos) <sup>12</sup>	550	1700	750	600	600	500	-	-
Volumen expansión (%) <sup>12,132</sup>	100	330	150	140	140	100	20	20
Duración de la expansión (horas) <sup>132</sup>	18	18	2	2	22	-	3	3
Coste por litro de fármaco en EEUU (€ 2017) <sup>12</sup>	345 €	383 €	192 €	144 €	125 €	<125	-	-
Coste (€ 2017)/ Volumen expandido <sup>132</sup>	0,16 €	0,18 €	0,02 €	0,02 €	0,02 €	-	0,0043 €	0,0029 €

Tipo de cambio con paridad de poder adquisitivo (PPA): 1 \$ = 0,77 EUR (2005); 1 \$ = 0,695 (2012)

# Descripción de costes de las soluciones coloides en España

A continuación se presentan los costes de las soluciones de coloides calculados con los datos de España.

Se observa que la albúmina es, efectivamente, el fármaco más costoso, comparado con los HEA, gelatinas y dextrano. Concretamente, el precio por litro de fármaco es de 421€ para la albúmina, 24€ para el HEA, 10€ para la gelatina y 8€ para el dextrano. Si se toma el coste por litro de principio activo vemos que asciende a 2622€ para la albúmina, 265€ para el HEA, 239€ para la gelatina y 76€ para el dextrano. Los resultados se detallan en la siguiente tabla. En el Anexo IX se presentan los precios (PVP IVA y PVL IVA) para todas las formulaciones de coloides disponibles en España.

**Tabla 23. Comparación de costes de las soluciones expansoras del plasma en España**

Coloides comercializados en España	Coste por litro de fármaco (€ 2017)	Coste por litro de PA (€ 2017)
ALBUMINA HUMANA	421,22	2622,32
HEA	23,99	265,02
GELATINA	9,56	238,89
DEXTRANO	7,58	75,82

PA: Principio Activo; HEA: Hidroxietil almidón

## Características de una evaluación económica sobre la utilización de coloides en cirugía pediátrica.

A continuación se analizan las características de una evaluación económica sobre la utilización de coloides en cirugía pediátrica.

Se muestran los valores posibles para alimentar modelos de evaluación económica para las distintas comparaciones posibles (ver tablas 24-27). En ellas es posible comparar HEA vs. AH; HEA vs. GEL o AH vs. GEL o construir un solo modelo con tres comparadores (tetra-almidón, albúmina y gelatina), presentado en la tabla 27.

Se identificaron, para la comparación tetra-almidón frente a albúmina 5 ECAS<sup>1,59,79,80,122</sup> que aportan información fiable, para la comparación tetra-almidón frente a gelatina hay un ECA<sup>123</sup> que aporta datos no tan fiables (ver tabla 24), para la comparación albúmina frente a gelatina aunque hay un ECA<sup>83</sup> que los compara, aporta poca información y la mayoría de los datos son imputaciones de los estudios anteriores que los comparan (ver tabla 25); y para la comparación de hidroxietilalmidón frente a dextrano, aunque hay un ECA<sup>30</sup> que los compara, no aporta información y los datos para dextrano no pueden imputarse de otras comparaciones.

Para todos los casos, en las tablas se muestra el volumen de coloides (ml) y precio (€/ml) total de fármaco, en base a los cálculos previamente realizados con los datos de soluciones expansoras de plasma comercializadas en España.

**Tabla 24. Valores del modelo para la comparación tetra-almidón frente a albúmina**

Variable	Valor	Fuente
Coloides IO HEA (ml)	380,87	Hanart 2009 <sup>80</sup> , Standl 2008 <sup>59</sup> y Van der Linden 2013 <sup>79</sup>
Coloides IO AH (ml)	331,10	Hanart 2009 <sup>80</sup> , Standl 2008 <sup>59</sup> y Van der Linden 2013 <sup>79</sup>
Coloides 24hsPO HEA (ml)	62,21	Hanart 2009 <sup>80</sup> y Standl 2008 <sup>59</sup>
Coloides 24hsPO AH (ml)	38,31	Hanart 2009 <sup>80</sup> y Standl 2008 <sup>59</sup>
Coste HEA (euros/ml fármaco)	0,02399	BOTPlus 2017 <sup>90</sup>
Coste AH (euros/ml fármaco)	0,42122	BOTPlus 2017 <sup>90</sup>
Cristaloides IO HEA (ml)	442,49	Hanart 2009 <sup>80</sup> y Standl 2008 <sup>59</sup>
Cristaloides IO AH (ml)	415,37	Hanart 2009 <sup>80</sup> y Standl 2008 <sup>59</sup>
Cristaloides 24hsPO HEA (ml)	378,44	Hanart 2009 <sup>80</sup> , Miao 2014 <sup>122</sup> y Standl 2008 <sup>59</sup>
Cristaloides 24hsPO AH (ml)	334,62	Hanart 2009 <sup>80</sup> , Miao 2014 <sup>122</sup> y Standl 2008 <sup>59</sup>
Coste cristaloides (euros/ml)	-	-
Transfusión de eritrocitos IO HEA (ml)	252,00	Mulavisala 2012 <sup>123</sup>
Transfusión de eritrocitos IO AH (ml)	263,00	Mulavisala 2012 <sup>123, a</sup>
Transfusión de eritrocitos 24hsPO HEA (ml)	114,93	Hanart 2009 <sup>80</sup> , Miao 2014 <sup>122</sup> , Standl 2008 <sup>59</sup> y Van der Linden 2013 <sup>79</sup>
Transfusión de eritrocitos 24hsPO AH (ml)	128,95	Hanart 2009 <sup>80</sup> , Miao 2014 <sup>122</sup> , Standl 2008 <sup>59</sup> y Van der Linden 2013 <sup>79</sup>
Coste concentrado de eritrocitos (euros/ml)	-	-
Plasma fresco congelado IO HEA (ml)	22,4	Standl 2008 <sup>59</sup>
Plasma fresco congelado IO AH (ml)	25,2	Standl 2008 <sup>59</sup>
Plasma fresco congelado 24hsPO HEA (ml)	16,75	Miao 2014 <sup>122</sup> y Standl 2008 <sup>59</sup>
Plasma fresco congelado 24hs PO AH (ml)	14,42	Miao 2014 <sup>122</sup> y Standl 2008 <sup>59</sup>
Coste plasma fresco congelado (euros/ml)	-	-
Concentrados de plaquetas IO HEA (ml)	1,20	Standl 2008 <sup>59</sup>
Concentrados de plaquetas IO AH (ml)	0,00	Standl 2008 <sup>59</sup>

Variable	Valor	Fuente
Concentrados de plaquetas 24hsPO HEA (ml)	0,00	Standl 2008 <sup>59</sup>
Concentrados de plaquetas 24hsPO AH (ml)	0,00	Standl 2008 <sup>59</sup>
Coste concentrado de plaquetas (euros/ml)	-	-
Duración de la cirugía HEA (minutos)	215,00	Standl 2008 <sup>59</sup> y Van der Linden 2015 <sup>1</sup>
Duración de la cirugía AH (minutos)	220,10	Standl 2008 <sup>59</sup> y Van der Linden 2015 <sup>1</sup>
Coste de la cirugía (euros/minuto)	-	-
Estancia en UCI HEA (horas)	178,24	Hanart 2009 <sup>80</sup> , Miao 2014 <sup>122</sup> , Standl 2008 <sup>59</sup> , Van der Linden 2013 <sup>79</sup> y Van der Linden 2015 <sup>1</sup>
Estancia en UCI AH (horas)	149,59	Hanart 2009 <sup>80</sup> , Miao 2014 <sup>122</sup> , Standl 2008 <sup>59</sup> , Van der Linden 2013 <sup>79</sup> y Van der Linden 2015 <sup>1</sup>
Coste estancia en UCI (euros/hora)	-	-
Estancia hospitalaria HEA (días)	19,38	Hanart 2009 <sup>80</sup> y Van der Linden 2013 <sup>79</sup>
Estancia hospitalaria AH (días)	18,83	Hanart 2009 <sup>80</sup> y Van der Linden 2013 <sup>79</sup>
Coste estancia hospitalaria (euros/día)	-	-
Eventos adversos HEA (%)	61,11	Van der Linden 2013 <sup>79</sup> y Lochbühler 2003
Eventos adversos AH (%)	55,71	Van der Linden 2013 <sup>79</sup> y Lochbühler 2003
Coste eventos adversos (euros/tratamiento de evento adverso)	-	-
Mortalidad HEA (%)	1,80	Hanart 2009 <sup>80</sup> , Miao 2014 <sup>122</sup> , Standl 2008 <sup>59</sup> , Van der Linden 2013 <sup>79</sup> y Van der Linden 2015 <sup>1</sup>
Mortalidad AH (%)	1,87	Hanart 2009 <sup>80</sup> , Miao 2014 <sup>122</sup> , Standl 2008 <sup>59</sup> , Van der Linden 2013 <sup>79</sup> y Van der Linden 2015 <sup>1</sup>

IO: intraoperatorio; 24hsPO: postoperatorio (24 horas); HEA: hidroxietilalmidón (aquí concretamente tetra-almidón); AH: albúmina; a: es una media de los valores de HEA y GEL.

**Tabla 25. Valores del modelo para la comparación tetra-almidón frente a gelatina**

Variable	Valor	Fuente
Coloides IO HEA (ml)	184,00	Mulavisala 2012 <sup>123</sup>
Coloides IO GEL (ml)	210,00	Mulavisala 2012 <sup>123</sup>
Coloides 24hsPO HEA (ml)	62,21	Hanart 2009 <sup>80</sup> y Standl 2008 <sup>59</sup>
Coloides 24hsPO GEL (ml)	50,26	Hanart 2009 <sup>80</sup> y Standl 2008 <sup>59,a</sup>
Coste HEA (euros/ml fármaco)	0,02399	BOTPlus 2017 <sup>90</sup>
Coste GEL (euros/ml fármaco)	0,00956	BOTPlus 2017 <sup>90</sup>
Cristaloides IO HEA (ml)	442,49	Hanart 2009 <sup>80</sup> y Standl 2008 <sup>59</sup>
Cristaloides IO GEL (ml)	428,93	Hanart 2009 <sup>80</sup> y Standl 2008 <sup>59,a</sup>
Cristaloides 24hsPO HEA (ml)	382,00	Mulavisala 2012 <sup>123</sup>
Cristaloides 24hsPO GEL (ml)	444,00	Mulavisala 2012 <sup>123</sup>
Coste cristaloides (euros/ml)	-	-
Transfusión de eritrocitos IO HEA (ml)	252,00	Mulavisala 2012 <sup>123</sup>
Transfusión de eritrocitos IO GEL (ml)	274,00	Mulavisala 2012 <sup>123</sup>
Transfusión de eritrocitos 24hsPO HEA (ml)	164,00	Mulavisala 2012 <sup>123</sup>
Transfusión de eritrocitos 24hsPO GEL (ml)	217,00	Mulavisala 2012 <sup>123</sup>
Coste concentrado de eritrocitos (euros/ml)	-	-
Plasma fresco congelado IO HEA (ml)	325,00	Mulavisala 2012 <sup>123</sup>
Plasma fresco congelado IO GEL (ml)	375,00	Mulavisala 2012 <sup>123</sup>
Plasma fresco congelado 24hsPO HEA (ml)	0,00	Mulavisala 2012 <sup>123</sup>
Plasma fresco congelado 24hs PO GEL (ml)	0,00	Mulavisala 2012 <sup>123</sup>
Coste plasma fresco congelado (euros/ml)	-	-
Concentrados de plaquetas IO HEA (ml)	35,00	Mulavisala 2012 <sup>123</sup>
Concentrados de plaquetas IO GEL (ml)	35,00	Mulavisala 2012 <sup>123</sup>
Concentrados de plaquetas 24hsPO HEA (ml)	0,00	Mulavisala 2012 <sup>123</sup>
Concentrados de plaquetas 24hsPO GEL (ml)	0,00	Mulavisala 2012 <sup>123</sup>
Coste concentrado de plaquetas (euros/ml)	-	-
Duración de la cirugía HEA (minutos)	107,00	Mulavisala 2012 <sup>123</sup>



Variable	Valor	Fuente
Duración de la cirugía GEL (minutos)	83,10	Mulavisala 2012 <sup>123</sup>
Coste de la cirugía (euros/minuto)	-	-
Estancia en UCI HEA (horas)	88,80	Mulavisala 2012 <sup>123</sup>
Estancia en UCI GEL (horas)	81,60	Mulavisala 2012 <sup>123</sup>
Coste estancia en UCI (euros/hora)	-	-
Estancia hospitalaria HEA (días)	6,80	Mulavisala 2012 <sup>123</sup>
Estancia hospitalaria GEL (días)	6,70	Mulavisala 2012 <sup>123</sup>
Coste estancia hospitalaria (euros/día)	-	-
Eventos adversos HEA (%)	61,11	Van der Linden 2013 <sup>79</sup> y Lochbühler 2003 <sup>118</sup>
Eventos adversos GEL (%)	58,41	Van der Linden 2013 <sup>79</sup> y Lochbühler 2003 <sup>118, a</sup>
Coste eventos adversos (euros/tratamiento de evento adverso)	-	-
Mortalidad HEA (%)	1,80	Hanart 2009 <sup>80</sup> , Miao 2014 <sup>122</sup> , Standl 2008 <sup>59</sup> , Van der Linden 2013 <sup>79</sup> y Van der Linden 2015
Mortalidad GEL (%)	1,84	Hanart 2009 <sup>80</sup> , Miao 2014 <sup>122</sup> , Standl 2008 <sup>59</sup> , Van der Linden 2013 <sup>79</sup> y Van der Linden 2015 <sup>a</sup>

IO: intraoperatorio; 24hsPO: postoperatorio (24 horas); HEA: hidroxietilalmidón (aquí concretamente tetraalmidón); AH: albúmina; Una unidad de plasma fresco congelado tiene un volumen de 250 ml; Una unidad de concentrado de plaquetas tiene un volumen de 50 ml; a: es una media de los valores de HEA y AH.

**Tabla 26. Valores del modelo para la comparación albúmina frente a gelatina**

Variable	Valor	Fuente
Coloides IO AH (ml)	79,13	Stoddart 1996 <sup>83</sup>
Coloides IO GEL (ml)	78,56	Stoddart 1996 <sup>83</sup>
Coloides 24hsPO AH (ml)	38,31	Hanart 2009 <sup>80</sup> y Standl 2008 <sup>59</sup>
Coloides 24hsPO GEL (ml)	50,26	Hanart 2009 <sup>80</sup> y Standl 2008 <sup>59, a</sup>
Coste AH (euros/ml fármaco)	0,42122	BOTPlus 2017 <sup>90</sup>
Coste GEL (euros/ml fármaco)	0,00956	BOTPlus 2017 <sup>90</sup>
Cristaloides IO AH (ml)	415,37	Hanart 2009 <sup>80</sup> y Standl 2008 <sup>59</sup>
Cristaloides IO GEL (ml)	428,93	Hanart 2009 <sup>80</sup> y Standl 2008 <sup>59, a</sup>
Cristaloides 24hsPO AH (ml)	334,62	Hanart 2009 <sup>80</sup> , Miao 2014 y Standl 2008 <sup>59</sup>
Cristaloides 24hsPO GEL (ml)	444,00	Mulavisala 2012 <sup>123</sup>
Coste cristaloides (euros/ml)	-	-
Transfusión de eritrocitos IO AH (ml)	252,00	Mulavisala 2012 <sup>123</sup>
Transfusión de eritrocitos IO GEL (ml)	252,00	Mulavisala 2012 <sup>123</sup>
Transfusión de eritrocitos 24hsPO AH (ml)	128,95	Hanart 2009 <sup>80</sup> , Miao 2014 <sup>122</sup> , Standl 2008 <sup>59</sup> y Van der Linden 2013 <sup>79</sup>
Transfusión de eritrocitos 24hsPO GEL (ml)	217,00	Mulavisala 2012 <sup>123</sup>
Coste concentrado de eritrocitos (euros/ml)	-	-
Plasma fresco congelado IO AH (ml)	25,2	Standl 2008 <sup>59</sup>
Plasma fresco congelado IO GEL (ml)	375,00	Mulavisala 2012 <sup>123</sup>
Plasma fresco congelado 24hsPO AH (ml)	14,42	Miao 2014 <sup>122</sup> y Standl 2008 <sup>59</sup>
Plasma fresco congelado 24hs PO GEL (ml)	0,00	Mulavisala 2012 <sup>123</sup>
Coste plasma fresco congelado (euros/ml)	-	-
Concentrados de plaquetas IO AH (ml)	0,00	Standl 2008 <sup>59</sup>
Concentrados de plaquetas IO GEL (ml)	35,00	Mulavisala 2012 <sup>123</sup>
Concentrados de plaquetas 24hsPO AH (ml)	0,00	Standl 2008 <sup>59</sup>

Variable	Valor	Fuente
Concentrados de plaquetas 24hsPO GEL (ml)	0,00	Mulavisala 2012 <sup>123</sup>
Coste concentrado de plaquetas (euros/ml)	-	-
Duración de la cirugía AH (minutos)	220,10	Standl 2008 <sup>59</sup> y Van der Linden 2015 <sup>1</sup>
Duración de la cirugía GEL (minutos)	217,55	Standl 2008 <sup>59</sup> y Van der Linden 2015 <sup>1, a</sup>
Coste de la cirugía (euros/minuto)	-	-
Estancia en UCI AH (horas)	149,59	Hanart 2009 <sup>80</sup> , Miao 2014 <sup>122</sup> , Standl 2008 <sup>59</sup> , Van der Linden 2013 <sup>79</sup> y Van der Linden 2015 <sup>1</sup>
Estancia en UCI GEL (horas)	163,92	Hanart 2009 <sup>80</sup> , Miao 2014 <sup>122</sup> , Standl 2008 <sup>59</sup> , Van der Linden 2013 <sup>79</sup> y Van der Linden 2015 <sup>1, a</sup>
Coste estancia en UCI (euros/hora)	-	-
Estancia hospitalaria AH (días)	18,83	Hanart 2009 <sup>80</sup> y Van der Linden 2013 <sup>79</sup>
Estancia hospitalaria GEL (días)	19,11	Hanart 2009 <sup>80</sup> y Van der Linden 2013 <sup>79, a</sup>
Coste estancia hospitalaria (euros/día)	-	-
Eventos adversos AH (%)	55,71	Van der Linden 2013 <sup>79</sup> y Lochbühler 2003
Eventos adversos GEL (%)	58,41	Van der Linden 2013 <sup>79</sup> y Lochbühler 2003 <sup>a</sup>
Coste eventos adversos (euros/tratamiento de evento adverso)	-	-
Mortalidad AH (%)	1,87	Hanart 2009 <sup>80</sup> , Miao 2014 <sup>122</sup> , Standl 2008 <sup>59</sup> , Van der Linden 2013 <sup>79</sup> y Van der Linden 2015 <sup>1</sup>
Mortalidad GEL (%)	1,84	Hanart 2009 <sup>80</sup> , Miao 2014 <sup>122</sup> , Standl 2008 <sup>59</sup> , Van der Linden 2013 <sup>79</sup> y Van der Linden 2015 <sup>1, a</sup>

IO: intraoperatorio; 24hsPO: postoperatorio (24 horas); HEA: hidroxietilalmidón (aquí concretamente tetraalmidón); AH: albúmina; Una unidad de plasma fresco congelado tiene un volumen de 250 ml; Una unidad de concentrado de plaquetas tiene un volumen de 50 ml; a: es una media de los valores de HEA y AH.

**Tabla 27. Valores del modelo para la comparación tetra-almidón frente a albúmina y gelatina**

Variable	Valor	Fuente
Coloides IO HEA (ml)	282,44	Hanart 2009 <sup>80</sup> , Standl 2008 <sup>59</sup> , Van der Linden 2013 <sup>79</sup> y Mulavisala 2012 <sup>a</sup>
Coloides IO AH (ml)	205,12	Hanart 2009 <sup>80</sup> , Standl 2008 <sup>59</sup> , Van der Linden 2013 <sup>79</sup> y Stoddart 1996 <sup>a</sup>
Coloides IO GEL (ml)	144,28	Mulavisala 2012 y Stoddart 1996 <sup>a</sup>
Coloides 24hsPO HEA (ml)	62,21	Hanart 2009 <sup>80</sup> y Standl 2008 <sup>59</sup>
Coloides 24hsPO AH (ml)	38,31	Hanart 2009 <sup>80</sup> y Standl 2008 <sup>59</sup>
Coloides 24hsPO GEL (ml)	50,26	Hanart 2009 <sup>80</sup> y Standl 2008 <sup>59, b</sup>
Coste HEA (euros/ml fármaco)	0,02399	BOTPlus 2017 <sup>90</sup>
Coste AH (euros/ml fármaco)	0,42122	BOTPlus 2017 <sup>90</sup>
Coste GEL (euros/ml fármaco)	0,00956	BOTPlus 2017 <sup>90</sup>
Cristaloides IO HEA (ml)	442,49	Hanart 2009 <sup>80</sup> y Standl 2008 <sup>59</sup>
Cristaloides IO AH (ml)	415,37	Hanart 2009 <sup>80</sup> y Standl 2008 <sup>59</sup>
Cristaloides IO GEL (ml)	428,93	Hanart 2009 <sup>80</sup> y Standl 2008 <sup>59, b</sup>
Cristaloides 24hsPO HEA (ml)	380,22	Hanart 2009 <sup>80</sup> , Miao 2014 <sup>122</sup> , Standl 2008 <sup>59</sup> y Mulavisala 2012 <sup>a</sup>
Cristaloides 24hsPO AH (ml)	334,62	Hanart 2009 <sup>80</sup> , Miao 2014 <sup>122</sup> y Standl 2008 <sup>59</sup>
Cristaloides 24hsPO GEL (ml)	444,00	Mulavisala 2012 <sup>123</sup>
Coste cristaloides (euros/ml)	-	-
Transfusión de eritrocitos IO HEA (ml)	252,00	Mulavisala 2012 <sup>123</sup>
Transfusión de eritrocitos IO AH (ml)	263,00	Mulavisala 2012 <sup>123, c</sup>
Transfusión de eritrocitos IO GEL (ml)	274,00	Mulavisala 2012 <sup>123</sup>
Transfusión de eritrocitos 24hsPO HEA (ml)	139,93	Hanart 2009 <sup>80</sup> , Miao 2014 <sup>122</sup> , Standl 2008 <sup>59</sup> , Van der Linden 2013 <sup>79</sup> y Mulavisala 2012 <sup>123, a</sup>
Transfusión de eritrocitos 24hsPO AH (ml)	128,95	Hanart 2009 <sup>80</sup> , Miao 2014 <sup>122</sup> , Standl 2008 <sup>59</sup> y Van der Linden 2013 <sup>79</sup>
Transfusión de eritrocitos 24hsPO GEL (ml)	217,00	Mulavisala 2012 <sup>123</sup>
Coste concentrado de eritrocitos (euros/ml)	-	-
Plasma fresco congelado IO HEA (ml)	173,70	Standl 2008 <sup>59</sup> y Mulavisala 2012 <sup>123, a</sup>
Plasma fresco congelado IO AH (ml)	25,2	Standl 2008 <sup>59</sup>
Plasma fresco congelado IO GEL (ml)	375,00	Mulavisala 2012 <sup>123</sup>
Plasma fresco congelado 24hsPO HEA (ml)	8,38	Miao 2014 <sup>122</sup> , Standl 2008 <sup>59</sup> y Mulavisala 2012 <sup>123, a</sup>
Plasma fresco congelado 24hs PO AH (ml)	14,42	Miao 2014 <sup>122</sup> y Standl 2008 <sup>59</sup>
Plasma fresco congelado 24hs PO GEL (ml)	0,00	Mulavisala 2012 <sup>123</sup>
Coste plasma fresco congelado (euros/ml)	-	-
Concentrados de plaquetas IO HEA (ml)	18,10	Standl 2008 <sup>59</sup>
Concentrados de plaquetas IO AH (ml)	0,00	Standl 2008 <sup>59</sup>
Concentrados de plaquetas IO GEL (ml)	35,00	Mulavisala 2012 <sup>123</sup>

Variable	Valor	Fuente
Concentrados de plaquetas 24hsPO HEA (ml)	0,00	Standl 2008 <sup>59</sup> y Mulavisala 2012 <sup>123, a</sup>
Concentrados de plaquetas 24hsPO AH (ml)	0,00	Standl 2008 <sup>59</sup>
Concentrados de plaquetas 24hsPO GEL (ml)	0,00	Mulavisala 2012 <sup>123</sup>
Coste concentrado de plaquetas (euros/ml)	-	-
Duración de la cirugía HEA (minutos)	161,00	Standl 2008 <sup>59</sup> y Van der Linden 2015 <sup>1</sup>
Duración de la cirugía AH (minutos)	220,10	Standl 2008 <sup>59</sup> y Van der Linden 2015 <sup>1</sup>
Duración de la cirugía GEL (minutos)	105,33	Mulavisala 2012, Standl 2008 <sup>59</sup> y Van der Linden 2015 <sup>1, a,b</sup>
Coste de la cirugía (euros/minuto)	-	-
Estancia en UCI HEA (horas)	133,52	Hanart 2009 <sup>80</sup> , Miao 2014 <sup>122</sup> , Standl 2008 <sup>59</sup> , Van der Linden 2013 <sup>79</sup> , Van der Linden 2015 <sup>1</sup> y Mulavisala 2012 <sup>123,a</sup>
Estancia en UCI AH (horas)	149,59	Hanart 2009 <sup>80</sup> , Miao 2014 <sup>122</sup> , Standl 2008 <sup>59</sup> , Van der Linden 2013 <sup>79</sup> y Van der Linden 2015 <sup>1</sup>
Estancia en UCI GEL (horas)	122,76	Mulavisala 2012 <sup>123</sup> , Hanart 2009, Miao 2014 <sup>122</sup> , Standl 2008 <sup>59</sup> , Van der Linden 2013 <sup>79</sup> y Van der Linden 2015 <sup>1, a,b</sup>
Coste estancia en UCI (euros/hora)	-	-
Estancia hospitalaria HEA (días)	13,09	Hanart 2009 <sup>80</sup> y Van der Linden 2013 <sup>79</sup>
Estancia hospitalaria AH (días)	18,83	Hanart 2009 <sup>80</sup> y Van der Linden 2013 <sup>79</sup>
Estancia hospitalaria GEL (días)	12,91	Mulavisala 2012 <sup>123</sup> , Hanart 2009 y Van der Linden 2013 <sup>79, a,b</sup>
Coste estancia hospitalaria (euros/día)	-	-
Eventos adversos HEA (%)	61,11	Van der Linden 2013 <sup>79</sup> y Lochbühler 2003 <sup>118</sup>
Eventos adversos AH (%)	55,71	Van der Linden 2013 <sup>79</sup> y Lochbühler 2003 <sup>118</sup>
Eventos adversos GEL (%)	58,41	Van der Linden 2013 <sup>79</sup> y Lochbühler 2003 <sup>118, b</sup>
Coste EA (euros/tratamiento de EA)	-	-
Mortalidad HEA (%)	1,80	Hanart 2009 <sup>80</sup> , Miao 2014 <sup>122</sup> , Standl 2008 <sup>59</sup> , Van der Linden 2013 <sup>79</sup> y Van der Linden 2015 <sup>1</sup>
Mortalidad AH (%)	1,87	Hanart 2009 <sup>80</sup> , Miao 2014 <sup>122</sup> , Standl 2008 <sup>59</sup> , Van der Linden 2013 <sup>79</sup> y Van der Linden 2015 <sup>1</sup>
Mortalidad GEL (%)	1,84	Hanart 2009 <sup>80</sup> , Miao 2014 <sup>122</sup> , Standl 2008 <sup>59</sup> , Van der Linden 2013 <sup>79</sup> y Van der Linden 2015 <sup>1, b</sup>

IO: intraoperatorio; 24hsPO: postoperatorio (24 horas); HEA: hidroxietilalmidón (aquí concretamente tetra-almidón); AH: albúmina; Una unidad de plasma fresco congelado tiene un volumen de 250 ml; Una unidad de concentrado de plaquetas tiene un volumen de 50 ml; a: es una media de las dos comparaciones; b: es una media de los valores de HEA y AH; c: es una media de los valores de HEA y GEL; EA: evento adverso.



# Discusión

Se han encontrado estudios que incluían entre sus grupos comparadores a los coloides: hidroxietilalmidón, albumina, gelatina y dextrano. Dichos estudios presentaban las siguientes comparaciones: hidroxietilalmidón frente a albumina (8 estudios), tetra-almidón frente a gelatina (4 estudios), gelatina frente a albumina (2 estudios), hidroxietilalmidón frente a dextrano (1 estudio). Entre los 8 estudios que comparan hidroxietilalmidón frente a albumina: 6 comparan hidroxietilalmidón 130/0,4 (peso molecular bajo) al 6% frente a albumina, uno compara hidroxietilalmidón 200/0,5 (peso molecular medio) frente a albúmina y otro compara hidroxietilalmidón no definido frente a albúmina. Entre los 4 estudios que comparan tetra-almidón frente a gelatina 2 de los artículos se refieren al mismo ECA por lo que realmente hay 3 comparaciones. Los artículos<sup>124, 125</sup> pertenecen aparentemente al mismo ECA.

La evaluación de la calidad de los estudios incluídos fue alta o media. La calidad de la evidencia es alta para 6 de los estudios<sup>59,79,80,83,122,123</sup>, y media para 7 de ellos<sup>1,18,30,55,121,124,125</sup>. Fue ligeramente mejor la calidad para los ECAS más recientes.

El tamaño muestral de los ECAs en niños es pequeño oscilando entre 28 y 119 pacientes para la comparación principal mientras que algunos de los ECAs publicados en adultos tienen tamaños muestrales muy superiores como Brunkhorst<sup>134</sup> con 537, Perner<sup>78</sup> con 798 y Myburgh<sup>77</sup> con 6.651 pacientes.

Los resultados del estudio de Van der Linden et al. 2015<sup>1</sup> deben interpretarse con la consideración de sus limitaciones. Este estudio no fue un ensayo controlado aleatorio y, aunque se usaron métodos de ajuste de gran alcance, la probabilidad de sesgo de confusión no reconocido persiste. Se realizó el análisis de concordancia de tendencia utilizando 13 variables definidas a priori como posibles factores que podrían influir en la diferencia entre los dos grupos de estudio. Aunque la elección de estos 13 factores podría ser discutido ampliamente, se utilizaron los parámetros demográficos y clínicos más relevantes que podrían haber influido en el reparto entre ambos grupos de estudio. Este estudio modifica los resultados en favor del HEA tanto por su elevada potencia como por mostrar más beneficios del HEA. Por esta razón hemos mantenido por separado la evidencia obtenida con y sin dicho estudio con niveles de evidencia diferentes para que los panelistas ponderasen el efecto de su inclusión a la hora de establecer las recomendaciones.

La comparación de tetra-almidón frente a albúmina muestra lo siguiente. No hay diferencias en los indicadores de sangrado (pérdida de

sangre, hemoglobina intra y postoperatoria, fibrinógeno, transfusión de eritrocitos o infusión de plasma fresco congelado postoperatorios) excepto el fibrinógeno que favoreció a la albúmina, ni en los indicadores de alteración de la coagulación (tiempo de tromboplastina parcial intra y postoperatorio, tiempo de protrombina postoperatorio o INR intraoperatorio) excepto el recuento plaquetario que favoreció a la albúmina, ni en los indicadores de insuficiencia renal (creatinina en sangre intra y postoperatoria o urea postoperatoria) excepto la urea intraoperatoria, ni en la estancia en UCI ni en la mortalidad. Si incluimos a Van der Linden et al. 2015<sup>1</sup> encontramos que los indicadores de sangrado (pérdida de sangre intraoperatoria y total medida y calculada y la necesidad de transfusión de eritrocitos postoperatoria) favorecieron al tetra-almidón. La creatinina postoperatoria tiende a favorecer al tetra-almidón. No hay diferencias en la estancia hospitalaria.

En la comparación de tetra-almidón frente a gelatina se encuentra lo siguiente. No hubo diferencias para los indicadores de sangrado (pérdida de sangre, hemoglobina intraoperatoria, fibrinógeno, hematocrito o transfusión de eritrocitos intra y postoperatorios), ni en los indicadores de alteración de la coagulación (tiempo de tromboplastina parcial, INR, antitrombina, factor XIII o recuento plaquetario intraoperatorios) excepto el tiempo de formación del coágulo y la propagación del coágulo-ángulo alfa que favorecieron a la gelatina, ni en los indicadores de insuficiencia renal (probabilidad de insuficiencia renal aguda o diferencia de creatinina y urea entre el post e intraoperatorio) ni en la estancia (en UCI y hospitalaria) ni para los eventos adversos (totales, reacción anafiláctica y edema pulmonar).

En la comparación de gelatina frente a albúmina se encuentra lo siguiente. No hubo diferencias para los indicadores de sangrado (pérdida de sangre, hemoglobina y fibrinógeno); ni en los indicadores de alteración de la coagulación (INR, antitrombina, factor XIII o recuento plaquetario intraoperatorios) excepto la firmeza del coágulo máxima que favoreció a la gelatina; ni para los efectos adversos.

La comparación de hidroxietilalmidón frente a dextrano se identifica un único estudio que muestra lo siguiente. No hubo diferencias para los indicadores de sangrado (pérdida de sangre intraoperatoria o probabilidad de transfusión de eritrocitos postoperatoria); ni para los efectos adversos.

El coste aproximado en España por litro de fármaco es de 421€ para la albúmina, 24€ para el HEA, 10€ para la gelatina y 8€ para el dextrano. Por litro de principio activo, 2.622€ para albúmina, 265€ hidroxietilalmidón, 239€ gelatina y 76€ para el dextrano.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) emitió una nota informativa<sup>133</sup> en la que recomendaban la no uti-



lización de HEA en pacientes en estado crítico basándose en tres ECAs que mostraban un mayor riesgo de insuficiencia renal<sup>77,78,134</sup> y dos de ellos mostraban un mayor riesgo de mortalidad<sup>78,134</sup>, estudios todos ellos de aparentemente buena calidad. Medio año después, la Agencia Europea del Medicamento<sup>135</sup> indica, con vinculación legal, que no debe utilizarse el HEA, en pacientes con septicemia, quemados o en estado crítico, basándose en los ECAs anteriormente mencionados y en tres estudios adicionales, quedando restringida la utilización de HEA para hipovolemia por pérdida de sangre aguda donde el tratamiento con soluciones cristaloides no sea suficiente, e indica que se deberán llevar a cabo estudios adicionales en pacientes que se van a someter a cirugía programada y en pacientes con traumatismos. La FDA además indica<sup>136, 137</sup> que en pacientes intervenidos de cirugía a corazón abierto con circulación extracorpórea no deben utilizarse los HEA debido a un exceso de sangrado basándose en los resultados de un meta-análisis. Los propios fabricantes de los medicamentos establecen que no se recomienda su uso en población pediátrica<sup>138-140</sup>.

Se deben tener en cuenta valores éticos para la realización de ensayos clínicos en niños incluyendo las dificultades de obtención del consentimiento informado, también a aquellos pacientes o familiares con creencias religiosas que condicionan o evitan la administración de determinados productos.

Se debe tener presente el grado ASA quirúrgico que pueda presentar el paciente así, hay estudios que excluyen a aquellos pacientes que se encuentran con un ASA V.

Ante la cuestión suscitada durante la realización de la revisión sobre los trabajos de Boldt J que se consideran un fraude o que su credibilidad es nula en la comunidad científica, especialmente para los médicos que comparten especialidad con dicho autor, se expone lo siguiente. Aun siendo así, sus trabajos son accesibles a través de las bases de datos biomédicas. El problema es real, puesto que los profesionales sanitarios se pueden mostrar recelosos del contenido de la revisión y que ésta pierda credibilidad entre ellos. Dado que en esta revisión sistemática, las fuentes de datos nos devuelven resultados que incluyen trabajos en los que ha participado o liderado Boldt J., desde un punto de vista metodológico, no parece acertado ocultar la aparición y existencia de los trabajos en los que ha participado Boldt J.

Los editores jefes de las revistas afectadas publicaron una notificación donde indican que artículos serían retractados<sup>141</sup>. El artículo incluido de Boldt et al.1993<sup>18</sup> no está incluido en dicho documento. Concretamente fue publicado en el British Journal of Anaesthesia donde se han publicado dos retracciones de algunos artículos de Boldt en donde tampoco se incluye el

artículo en cuestión<sup>142,143</sup>. En todo momento los editores citan artículos desde 1999 hasta 2009 y ninguno anterior al año 2009. Por si acaso las sospechas se extendiesen a los posibles colaboradores de Boldt J hemos revisado los cuatro restantes artículos publicados en Alemania e incluidos en nuestra revisión de los que ninguno comparte centros participantes con Boldt et al. 1993 (ver Anexo VII). Por otro lado, se ha buscado, por si alguno de los autores de los cuatro artículos alemanes era colaborador de Boldt en alguna de las publicaciones del documento anteriormente citado<sup>141</sup>. Ninguno de los autores de los artículos alemanes aparece como colaborador de Boldt ni en las publicaciones retractadas ni en las no retractadas. Por las razones mencionadas se decide mantener la inclusión del trabajo de Boldt et al. 1993<sup>18</sup>. Así mismo, se comprobaron los demás artículos de Boldt J citados en otras partes de la presente revisión y ninguno de ellos ha sido retractado hasta el momento.

Las diferencias estadísticamente significativas en el balance total de fluidos intraoperatorio son difíciles de interpretar ya que pueden ser debidas a múltiples causas, tanto que aumenten la entrada de fluidos como que la disminuyan (sangrado, volumen de orina).

Se realiza meta-análisis de comparaciones mixtas (directas e indirectas) para hidroxietilalmidón, albúmina y gelatina, concretamente para la variable hemoglobina (única disponible para las tres comparaciones). Los meta-análisis obtenidos aunque aumentaban la precisión de las estimaciones no alcanzaron la significación estadística en ningún caso por lo que se decidió no incluirlos en los resultados de nuestro estudio.

Algunas revisiones sistemáticas y meta-análisis sobre población adulta han indicado que el uso de HEA 130/0,4 al 6% no está asociado con un efecto deletéreo sobre la morbilidad y la mortalidad postoperatorias<sup>79,144-146</sup>, en contraste con lo que se ha observado en pacientes críticos<sup>147-149</sup>.

A diferencia de lo encontrado en nuestra revisión, Wilkes et al. afirman que la pérdida de sangre en el postoperatorio es significativamente menor en los pacientes con BCP expuestos a la albúmina que al HEA en pacientes adultos<sup>150</sup>.

Los almidones tienen diferentes características y pueden clasificarse en: hidroxietilalmidón de peso molecular 200.000 Da, que ya no es de elección porque su perfil de seguridad no es tan bueno como los almidones de tercera generación y los almidones de tercera generación de 130.000 Da de peso molecular que pueden clasificarse según su origen: en derivados del maíz, los utilizados en la mayoría de los estudios, con 0,4 de sustitución molar o derivados de la patata, más modernos que van vehiculados en solución balanceada. Estos son almidones derivados de la patata con sustitución

molar 0,42 y cuya composición en amilopectina es algo diferente aunque se dice que son bioequivalentes. Estos almidones así mismo pueden diferenciarse según la solución en la que van vehiculada: pueden vehicularse en una solución de ClNa alta o una solución balanceada con menor cantidad de sodio y cloro y otros iones añadidos en diferentes concentraciones según la casa comercial. Los almidones derivados de la patata sólo se presentan en solución balanceada. Las gelatinas también pueden presentarse en ClNa o en solución balanceada. El problema de las soluciones que solo llevan ClNa a dosis altas es que puede producir acidosis hiperclorémica<sup>76</sup>.

Se localizaron un par de publicaciones<sup>57,118</sup> en forma de resúmenes de comunicaciones de congresos sobre dos ECAS que comparaban tetra-almidón frente a albúmina en cirugía pediátrica que se excluyeron por carecer de suficiente evaluación de los ECAS como para evaluar su calidad (además de carecer de información suficiente para realizar los meta-análisis pertinentes).

Se ha localizado, mediante el sistema de alertas, durante la fase final de realización de este informe un estudio que cumpliría los criterios de inclusión<sup>151</sup>. Su objetivo es comparar el cebado de la circulación extracorpórea (CEC) mediante tres tipos de soluciones (35 pacientes por grupo): albúmina (10 ml/kg), hidroxietilalmidón (20 ml/kg de HES 130/0,4 al 6%) o lactato de Ringer; durante la cirugía pediátrica electiva a corazón abierto hasta la edad de 3 años. Los pacientes que recibieron albúmina tuvieron un mayor recuento de plaquetas perioperatorio, nivel de proteína total y presión osmótica coloidal, menor pérdida de sangre y requirieron menos productos sanguíneos postoperatorios. Los pacientes que recibieron HES tenían un menor nivel de plaquetas después de la operación que el grupo de lactato de Ringer pero no asociadas con aumento de la pérdida de sangre. El HES no afectó a la función renal y la hemostasia en esta dosis. Los pacientes que recibieron lactato de Ringer tenían balance de fluidos positivo durante la operación. Los tres grupos tienen efecto similar sobre la función renal y hepática, producción de orina, tiempo hasta extubación, estancia en la UCI y resultado. Se concluye que la albúmina es cara pero mejor solución de cebado para mantener la hemostasia, la presión oncótica coloidal y menor necesidad de productos sanguíneos. HES no obstaculiza la hemostasia y la función renal a dosis baja y es mejor que los cristaloideos para mantener el equilibrio hídrico negativo. Este artículo va en la línea de la recomendación sobre líneas de investigación futura, en la que se indica que la pregunta de investigación se debería centrar en un momento concreto del proceso quirúrgico, en este caso en el cebado de la bomba de circulación extracorpórea.

Respecto a la eficiencia de las soluciones coloides a pesar de incluir en

la búsqueda bibliográfica términos económicos y de que se realizó la búsqueda en bases de datos especializadas (como la base de datos del CRD) no se localizó ningún artículo que realizase evaluación económica completa (que compare coloides entre sí o coloides frente a otro tipo de productos). Por lo tanto, lo que se ha hecho es presentar la información sobre costes incluida en los artículos de la búsqueda, realizar una descripción de costes a nivel internacional de las soluciones coloides. Adicionalmente, se han estimado los costes de las soluciones de expansión del plasma comercializadas en España. Con el fin de analizar las características de una evaluación económica sobre la utilización de coloides en cirugía pediátrica, como se indica anteriormente, el coste por litro de fármaco (421€) y de principio activo (2622€) para la albúmina es el más elevado, el coste para el el hidroxietilalmidón (24€ l/fármaco y 256€ l/PA), gelatinas (10€ l/fármaco y 239€ l/PA) y dextrano (8€ l/fármaco y 76€ l/PA) resulta inferior. Los resultados de los metaanálisis indican que no hay diferencias estadísticamente significativas en muchos de los casos, por lo que un estudio de evaluación económica, junto con otros criterios derivados de la práctica clínica, ayudaría a a decidir entre las diferentes alternativas.

Una de las limitaciones de esta revisión es la evaluación de la calidad de los estudios por un solo investigador así como la falta de comparación de soluciones coloides con cristaloides que podrían aportar una visión más general. Así mismo, la desagregación de la edad pediátrica, como neonatos, prematuros, etc, no ha sido posible, ya que los estudios incluidos o no hacían análisis por subgrupos, o de entrada excluían por ejemplo, a los neonatos o a aquellos que no llegaban o excedían un determinado peso. Se entiende que los estudios incluidos, al no hacer la diferenciación con el grupo de neonatos, o al excluir a estos, presentan una limitación que se ha transmitido al propio informe.

Sobre pacientes críticos existe bastante bibliografía en pacientes adultos<sup>63,77,78,134,147-149,152-154</sup>, y no tanta en pacientes pediátricos<sup>63,155,156</sup>. Respecto a los resultados en cuidados críticos se podría ampliar la pregunta de investigación sobre los coloides a pacientes en cuidados críticos pero creemos que no arrojaría mucha luz ya que por las revisiones publicadas la mayoría de los estudios al respecto comparan cristaloides con coloides<sup>156</sup> se refieren a enfermedades infecciosas como la malaria y dengue poco prevalentes en nuestro medio<sup>155</sup> o a estudios en cirugía ya incluidos en la revisión<sup>63</sup>.

# Conclusiones

En la comparación entre tetra-almidón y albúmina se encuentran diferencias en el fibrinógeno, en el recuento plaquetario así como en la urea intraoperatoria que favorecen a la albúmina y en el volumen de orina intraoperatorio expresado en ml que favorece al tetra-almidón; sin diferencias en la estancia en UCI ni en la mortalidad. Si se incluye a Van der Linden 2015<sup>1</sup> se encuentra que los indicadores de sangrado favorecen al tetra-almidón y no hay diferencias en la estancia hospitalaria. Con estimaciones de costes para España, el precio por litro de fármaco es de 421€ para la albúmina, 24€ para el HEA, 10€ para la gelatina y 8€ para el dextrano. Por litro de principio activo, 2.622€ para albúmina, 265€ hidroxietilalmidón, 239€ gelatina y 76€ para el dextrano.

En la comparación entre tetra-almidón y gelatina no se encuentran diferencias en los indicadores de sangrado; ni en los indicadores de alteración de la coagulación excepto el tiempo de formación del coágulo y la propagación del coágulo-ángulo alfa que favorecen a la gelatina. Tampoco se encuentran diferencias en los indicadores de insuficiencia renal; ni en la estancia; ni en los eventos adversos. El coste aproximado por litro de fármaco en España para el hidroxietilalmidónes de 24€ y de 10€ para la gelatina. Por litro de principio activo asciende a 265 € y 239 € respectivamente.

En la comparación entre gelatina y albúmina no se encuentran diferencias en los indicadores de sangrado; ni en los indicadores de alteración de la coagulación excepto la firmeza del coágulo máxima que favoreció a la gelatina; ni en los efectos adversos. El coste por litro de fármaco en España para la gelatina es de 10€, mientras que asciende a 421€ en el caso de la albúmina. Si tomamos el litro de principio activo los costes son de 239€ para la gelatina y 2.622€ para la albúmina.

En la comparación entre hidroxietilalmidón y dextrano se identifica un único estudio que no encontró diferencias para los indicadores de sangrado ni para los efectos adversos. Aproximadamente, el coste por litro de fármaco en España para el HEA es de 24€ y de 8€ para el dextrano. Por litro de principio activo es de 265€ para el hidroxietilalmidón y de 76€ para el dextrano.



# Recomendaciones

- Dada la experiencia en su uso y seguridad, en todos los periodos de la edad pediátrica, especialmente en prematuros y neonatos, puede considerarse a la albúmina como el coloide de referencia para el tratamiento de la hipovolemia en cirugía electiva. Grado de recomendación A.
- En edad pediátrica con indicación de cirugía electiva no cardíaca, excluidos los prematuros y neonatos, puede recurrirse a las gelatinas succiniladas o los hidroxietilalmidón 130/0,4-0,42 al 6%, para el tratamiento de la hipovolemia. Grado de recomendación A.
- En cirugía pediátrica mayor electiva, en caso de uso de hidroxietilalmidón 130/0,4-0,42 al 6%, sin contraindicaciones como insuficiencia renal, otras alteraciones renales, hepáticas, hematológicas o alérgicas previas, y en la que no se prevea administrar expansores del plasma en dosis repetidas, la dosis no debe superar los 15-20 ml/kg. Grado de recomendación A.
- En cirugía cardíaca electiva con derivación cardiopulmonar, en niños mayores de 1 mes, el uso de gelatinas puede ser considerada como alternativa al uso de albúmina. Grado de recomendación A.

## Recomendaciones para futuras líneas de investigación

- No hay estudios sobre la seguridad de estos productos en dosis repetidas (expansiones del plasma sucesivas), tras superar las dosis recomendadas, ni en qué momento estaría indicado repetirlas, por lo que líneas de investigación futura podrían centrarse en estos aspectos.
- No se han encontrado pruebas consistentes sobre la eficacia y seguridad del uso de dextranos y nuevas gelatinas, motivo por el que futuras líneas de investigación podrían dirigirse a valorar el balance beneficio-riesgo de su utilización en pacientes pediátricos para el tratamiento de la hipovolemia en la cirugía electiva.
- Existe escasa evidencia sobre la utilización de coloides sintéticos en neonatos y prematuros, por lo que se recomienda que investigaciones

futuras incluyan estos segmentos poblacionales y presenten los resultados desagregados.

- En investigaciones futuras acerca de los coloides se recomienda que la pregunta de investigación se centre en un momento concreto del proceso quirúrgico: cebado de la bomba de circulación extracorpórea (si procede), intraoperatorio o en cuidado del paciente postquirúrgico.
- Sería de interés realizar una investigación mediante revisión sistemática sobre fluidoterapia en pediatría, incluyendo coloides y cristaloides, la cual requeriría del uso de metodología de meta-análisis en red.
- Sería de interés realizar investigación específica sobre fluidoterapia en pediatría, durante la cirugía urgente y emergente.



# Artículos incluidos en la revisión

Referencia	Artículo
30	<b>Aly Hassan A</b> , Lochbuehler H, Frey L, Messmer K. Global tissue oxygenation during normovolaemic haemodilution in young children. <i>Paediatr Anaesth</i> . 1997;7(3):197-204.
18	<b>Boldt J</b> , Knothe C, Schindler E, Hammermann H, Dapper F, Hempelmann G. Volume replacement with hydroxyethyl starch solution in children. <i>Br J Anaesth</i> . 1993 Jun;70(6):661-5.
55	<b>Brutocao D</b> , Bratton SL, Thomas JR, Schrader PF, Coles PG, Lynn AM. Comparison of hetastarch with albumin for postoperative volume expansion in children after cardiopulmonary bypass. <i>J Cardiothorac Vasc Anesth</i> . 1996 Apr;10(3):348-51.
121	<b>Haas T</b> , Preinreich A, Oswald E, Pajk W, Berger J, Kuehbacher G, Innerhofer P. Effects of albumin 5% and artificial colloids on clot formation in small infants. <i>Anaesthesia</i> . 2007 Oct;62(10):1000-7.
80	<b>Hanart C</b> , Khalife M, De Villé A, Otte F, De Hert S, Van der Linden P. Perioperative volume replacement in children undergoing cardiac surgery: albumin versus hydroxyethyl starch 130/0.4. <i>Crit Care Med</i> . 2009 Feb;37(2):696-701.
122	<b>Miao N</b> , Yang J, Du Z, Liu W, Ni H, Xing J, Yang X, Xu B, Hou X. Comparison of low molecular weight hydroxyethyl starch and human albumin as priming solutions in children undergoing cardiac surgery. <i>Perfusion</i> . 2014 Sep;29(5):462-8.
123	<b>Mulavisala KP</b> , Kulkarni V, Mudunuri R, Viswanath VVR, Byalal JR, Gopal PB and Kulkarni SS. Hydroxyethyl starch 130/0.4 versus modified succinylated gelatin for volume expansion in pediatric cardiac surgery patients: the effects on perioperative bleeding and transfusion needs. <i>Transfusion Alternatives in Transfusion Medicine</i> , 2012;12: 51–58.
125	<b>Osthaus WA</b> , Witt L, Johanning K, Boethig D, Winterhalter M, Huber D, Heimbucher C, Suempelmann R. Equal effects of gelatin and hydroxyethyl starch (6% HES 130/0.42) on modified thrombelastography in children. <i>Acta Anaesthesiol Scand</i> . 2009 Mar;53(3):305-10.

Referencia	Artículo
59	<b>Standl T</b> , Lochbuehler H, Galli C, Reich A, Dietrich G, Hagemann H. HES 130/0.4 (Voluven) or human albumin in children younger than 2 yr undergoing non-cardiac surgery. A prospective, randomized, open label, multicentre trial. Eur J Anaesthesiol. 2008 Jun;25(6):437-45.
83	<b>Stoddart PA</b> , Rich P, Sury MR. A comparison of 4.5% human albumin solution and Haemaccel in neonates undergoing major surgery. Paediatr Anaesth. 1996;6(2):103-6.
79	<b>Van der Linden P</b> , 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 Dec;119(6):1296-309.
1	<b>Van der Linden P</b> , 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. Critical Care 2015 Mar 17;19:87.
124	<b>Witt L</b> , Osthaus WA, Jüttner B, Heimbucher C, Sümpelmann R. Alteration of anion gap and strong ion difference caused by hydroxyethyl starch 6% (130/0.42) and gelatin 4% in children. Paediatr Anaesth. 2008 Oct;18(10):934-9.

# Bibliografía

1. 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.
2. Boldt J. Volume replacement in children. En: Boldt. *Volumen Replacement*. UNI-MED. 2004:58-66.
3. Zavala CR, Cardona AL. Shock Hipovolémico en Pediatría. *Revista Médica Hondureña*. 1991;59:34-43.
4. Zuluaga M. Sangrado perioperatorio en niños. Aspectos básicos. *Revista Colombiana Anestesiología*. 2013;41(1):44-9.
5. Choi PT, Yip G, Quinonez LG, Cook DJ. Crystalloids vs. colloids in fluid resuscitation: a systematic review. *Crit Care Med*. 1999;27(1):200-10.
6. Schierhout G. Fluid resuscitation with colloid or crystalloid solutions in critically ill patients: a systematic review of randomised trials. *BMJ*. 1998;316:961-4.
7. Moretti EW. Intraoperative colloid administration reduces postoperative nausea and vomiting and improves postoperative outcomes compared with crystalloid administration. *Anesth Analg*. 2003;96:611-7.
8. Boldt J. New light on intravascular volume replacement regimens: what did we learn from the past three years? *Anesth Analg*. 2003;97:1595-604.
9. Schwarz U. Intraoperative fluid therapy in infants and young children. *Anaesthesist*. 1999; 48: 41-50.
10. Nadel S, De Munter C, Britto J, Levin M, Habib P. Albumin: saint or sinner. *Arch Dis Child*. 1998;79:384-5.
11. Söderlind M, Salvignol G, Izard P, Lönnqvist PA. Use of albumin, blood transfusion and intraoperative glucose by APA and ADARPEF members: a postal survey. *Paediatr Anaesth*. 2001;11(6):685-9.
12. Lozano Losada A. Coloides. *Rev. colomb. anestesiología*. [Internet]. 2005 Jun [citado 2016 Sep 26]; 33( 2 ): 115-127. Disponible en: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0120-33472005000200007&lng=es](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-33472005000200007&lng=es)
13. Mena Miranda Vivian R., Lobaina Bárzaga Gladis A., Vialat Soto Vivian, Pérez Souto Emilio, Torriente Blanco Norberto. Reemplazo de volumen: Coloides (II). *Rev Cubana Pediatr* [Internet]. 2004 Jun [citado 2016 Sep 26];76(2): Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75312004000200007&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312004000200007&lng=es)
14. Winslow RM. Blood substitutes. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2000;90: 131-42.

15. Basora M, Colomina MJ, Moral V, Asuero de Lis MS, Boix E, Jover JL, et al. Clinical practice guide for the choice of perioperative volume restoring fluid in adult patients undergoing non- cardiac surgery. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2016;63(1):29-47.
16. Gregori L, Maring JA, MacAuley C, Dunston B, Rentsch M, Kempf C, et al. Partitioning of TSE infectivity during ethanol fractionation of human plasma. *Biologicals.* 2004;32(1):1-10.
17. Tanzi M, Gardner M, Megellas M, Lucio S, Restino M. Evaluation of the appropriate use of albumin in adult and pediatric patients. *Am J Health Syst Pharm.* 2003;60(13):1330-5.
18. Boldt J, Knothe C, Schindler E, Hammermann H, Dapper F, Hempelmann G. Volume replacement with hydroxyethyl starch solution in children. *Br J Anaesth.* 1993;70(6):661-5.
19. Hagemann H. [Natural and artificial colloids in children]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 1999;34(12):781-4.
20. Hausdörfer J, Hagemann H, Heine J. [Comparison of volume substitutes 5 percent human albumin and 6 percent hydroxyethyl starch (40,000/0.5) in pediatric anesthesia]. *Anasth Intensivther Notfallmed.* 1986;21(3):137-42.
21. Mishler JM: Synthetic plasma volume expanders-their pharmacology, safety, and clinical efficacy. *Clin Haematol.* 1984;13(1):75-92.
22. Nearman HS, Herman ML: Toxic effects of colloids in the intensive care unit. *Crit Care Clin.* 1991;7:713-23.
23. Strauss RG, Stump DC, Henriksen RA, Saunders R. Effects of hydroxyethyl starch on fibrinogen, fibrin clot formation, and fibrinolysis. *Transfusion.* 1985;25(3):230-4.
24. Alexander B, Odake K, Lawlor D, Swanger M. Coagulation, hemostasis, and plasma expanders:a quarter century enigma. *Fed Proc.* 1975;34(6):1429-40.
25. Stump DC, Strauss RG, Henriksen RA, Petersen RE, Saunders R. Effects of hydroxyethyl starch on blood coagulation, particularly factor VIII. *Transfusion.* 1985;25(4):349-54.
26. Villarino ME, Gordon SM, Valdon C, Potts D, Fish K, Uyeda C, et al. A cluster of severe postoperative bleeding following open heart surgery. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1992;13(5):282-7.
27. Lockwood DNJ, Bullen C, Machln SJ. A severe coagulopathy following volume replacement with hydroxyethyl starch in a Jehovah's Witness. *Anesthesiology.* 1988;43:391-3.
28. Sanfelippo MJ, Suberviola PD, Geimer NF. Development of a von Willebrand-like syndrome after prolonged use of hydroxyethyl starch. *Am J Clin Path.* 1987;88:653-5.
29. Laxenaire MC, Charpentier C, Feldman L: Anaphylactoid reactions to colloid plasma substitutes: Incidence, risk factors, mechanisms. A French multicenter prospective study. *Ann Fr Anesth Reanim.* 1994; 13: 301-10.

30. Aly Hassan A, Lochbuehler H, Frey L, Messmer K. Global tissue oxygenation during normovolaemic haemodilution in young children. *Paediatr Anaesth.* 1997;7(3):197-204.
31. Vogt NH, Bothner U, Lerch G, Lindner KH, Georgieff M. Large-dose administration of 6% hydroxyethyl starch 200/0.5 in total hip arthroplasty: plasma homeostasis, hemostasis, and renal function compared to use of 5% human albumin. *Anesth Analg.* 1996; 83: 262–8.
32. Liet JM, Bellouin AS, Boscher C, Lejus C, Rozé JC. Plasma volume expansion by medium molecular weight hydroxyethyl starch in neonates: a pilot study. *Pediatr Crit Care Med.* 2003;4(3):305-7.
33. Leuschner J, Opitz J, Winkler A, Scharpf R, Bepperling F. Tissue storage of 14C-labeled hydroxyethyl starch (HES) 130/0.4 and HES 200/0.5 after repeated intravenous administration to rats. *Drugs R D.* 2003; 4: 331–8.
34. Jungheinrich C, Neff TA. Pharmacokinetics of hydroxyethyl starch. *Clin Pharmacokinet.* 2005; 44: 681–99.
35. Strunden MS, Heckel K, Goetz AE, Reuter DA. Perioperative fluid and volume management: physiological basis, tools and strategies. *Ann Intensive Care.* 2011;1(1):2.
36. Ooi JS, Ramzisham AR, Zamrin MD. Is 6% hydroxyethyl starch 130/0.4 safe in coronary artery bypass graft surgery? *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2009;17:368–72.
37. Milojevic I, Simic D, Markovic M, Budic I. Intraoperative use of hydroxyethyl starch 130/0.4 in neonates. *Paediatr Anaesth.* 2008 Oct;18(10):1008-9.
38. Waitzinger J, Bepperling F, Pabst G, Opitz J, Müller M, François Baron J. Pharmacokinetics and Tolerability of a New Hydroxyethyl Starch (HES) Specification [HES (130/0.4)] after Single-Dose Infusion of 6% or 10% Solutions in Healthy Volunteers. *Clin Drug Investig.* 1998;16(2):151-60.
39. Waitzinger J, Bepperling F, Pabst G, Opitz J. Hydroxyethyl starch (HES) [130/0.4], a new HES specification: pharmacokinetics and safety after multiple infusions of 10% solution in healthy volunteers. *Drugs R D.* 2003;4(3):149-57.
40. Treib J, Haass A, Pindur G, Grauer MT, Jung F, Wenzel E, et al. Increased haemorrhagic risk after repeated infusion of highly substituted medium molecular weight hydroxyethyl starch. *Arzneimittelforschung.* 1997;47(1):18-22.
41. Haisch G, Boldt J, Krebs C, Kumle B. The influence of intravascular volume therapy with a new hydroxyethyl starch preparation (6% HES 130/0.4) on coagulation in patients undergoing major abdominal surgery. *Anesth Analg.* 2001; 92: 565–71.
42. Jungheinrich C, Sauermann W, Bepperling F, Vogt NH. Volume efficacy and reduced influence on measures of coagulation using hydroxyethyl starch 130/0.4 (6%) with an optimised in vivo molecular weight in orthopaedic surgery – a randomised, double-blind study. *Drugs R D.* 2004; 5: 1–9.

43. Kozek-Langenecker SA: Effects of hydroxyethyl starch solutions on hemostasis. *Anesthesiology*. 2005; 103:654–60.
44. Franz A, Bräunlich P, Gamsjäger T, Felfernig M, Gustorff B, Kozek-Langenecker SA. The effects of hydroxyethyl starches of varying molecular weights on platelet function. *Anesth Analg*. 2001;92(6):1402-7.
45. Gallandat Huet RC, Siemons AW, Baus D, van Rooyen-Butijn WT, Haagenars JA, van Oeveren W, et al. A novel hydroxyethyl starch (Voluven) for effective perioperative plasma volume substitution in cardiac surgery. *Can J Anaesth*. 2000;47(12):1207-15.
46. Kasper SM, Meinert P, Kampe S, Görg C, Geisen C, Mehlhorn U, et al. Large-dose hydroxyethyl starch 130/0.4 does not increase blood loss and transfusion requirements in coronary artery bypass surgery compared with hydroxyethyl starch 200/0.5 at recommended doses. *Anesthesiology*. 2003;99(1):42-7.
47. Ickx BE, Bepperling F, Melot C, Schulman C, Van der Linden PJ. Plasma substitution effects of a new hydroxyethyl starch HES 130/0.4 compared with HES 200/0.5 during and after extended acute normovolaemic haemodilution. *Br J Anaesth*. 2003;91(2):196-202.
48. Laubenthal H, Sirtl C. [HES, dextran and gelatin indications and tolerance]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1998;33(4):251–5.
49. Lehmann G, Marx G, Forster H. Bioequivalence comparison between hydroxyethyl starch 130/0.42/6 : 1 and hydroxyethyl starch 130/0.4/9 : 1. *Drugs R D*. 2007;8:229–40.
50. Boldt J, Suttner S. Plasma substitutes. *Minerva Anesthesiol*. 2005;71:741–58.
51. Niemi TT, Kuitunen AH. Artificial colloids impair haemostasis. An in vitro study using thromboelastometry coagulation analysis. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2005;49:373–8.
52. Jungheinrich C, Scharpf R, Wargenau M, Bepperling F, Baron JF. The pharmacokinetics and tolerability of an intravenous infusion of the new hydroxyethyl starch 130/ 0.4 (6%, 500mL) in mild-to-severe renal impairment. *Anesth Analg*. 2002;95:544–51.
53. Langeron O, Doelberg M, Ang ET, Bonnet F, Capdevila X, Coriat P. Voluven, a lower substituted novel hydroxyethyl starch (HES 130/0.4), causes fewer effects on coagulation in major orthopedic surgery than HES 200/ 0.5. *Anesth Analg*. 2001;92:855–62.
54. Felfernig M, Franz A, Braunlich P, Fohringer C, KozekLangenecker SA. The effects of hydroxyethyl starch solutions on thromboelastography in preoperative male patients. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2003;47:70–3.
55. Brutocao D, Bratton SL, Thomas JR, Schrader PF, Coles PG, Lynn AM. Comparison of hetastarch with albumin for postoperative volume expansion in children after cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 1996;10(3):348-51.

56. Boldt J. Volume therapy with a new hydroxyethyl starch solution in cardiac surgical patients before cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2000;14(3): 264-8.
57. Saudan S, Pellegrini M, Ceroni D, Kaelin A, Habre W. Hydroxyethyl starch 130/0.4 versus 5% human albumin in children undergoing spinal fusion: safety and efficiency: A-662. *European Journal of Anaesthesiology (EJA).* 2006;23:172.
58. Gapay A. HES 130/0.4 in children with severe sepsis: an observational case series. *Transfusion Alternatives in Transfusion Medicine.* 2007; 9(suppl 1):58.
59. Standl T, Lochbuehler H, Galli C, Reich A, Dietrich G, Hagemann H. HES 130/0.4 (Voluven) or human albumin in children younger than 2 yr undergoing non-cardiac surgery. A prospective, randomized, open label, multicentre trial. *Eur J Anaesthesiol.* 2008;25(6):437-45.
60. Petroianu GA, Liu J, Maleck WH, Mattinger C, Bergler WF. The effect of In vitro hemodilution with gelatin, dextran, hydroxyethyl starch, or Ringer's solution on Thrombelastograph. *Anesth Analg.* 2000; 90:795-800.
61. Karoutsos S, Nathan N, Lahrimi A, Grouille D, Feiss P, Cox DJ. Thrombelastogram reveals hypercoagulability after administration of gelatin solution. *Br J Anaesth.* 1999;82:175-7.
62. Hartog CS, Vlasakov V, Thomas-Rueddel DO, Rueddel H, Hutagalung R, Reinhart K. Efficacy and safety of gelatin for fluid therapy in hypovolemia: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2011;15,S24.
63. Thomas-Rueddel DO, Vlasakov V, Reinhart K, Jaeschke R, Rueddel H, Hutagalung R, et al. Safety of gelatin for volume resuscitation--a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2012;38(7):1134-42.
64. Sümpelmann R, Schurholz T, Marx G, Thorns E, Hausdorfer J. Haemodynamic, acid-base and electrolyte changes during plasma replacement with hydroxyethyl starch or crystalloid solution in young pigs. *Paediatr Anaesth.* 2000;10:173-9.
65. Shahbazi S, Zeighami A, Allahyary E. Effect of colloid versus crystalloid administration of cardiopulmonary bypass prime solution on tissue and organ perfusion. *Iranian Cardiovascular Research Journal.* 2011;5:24-31.
66. Cordemans C, De Laet I, Van Regenmortel N, Schoonheydt K, Dits H, Huber W, et al. Fluid management in critically ill patients: the role of extravascular lung water, abdominal hypertension, capillary leak, and fluid balance. *Ann Intensive Care.* 2012;2:S1.
67. Hassinger AB, Wald EL, Goodman DM. Early postoperative fluid overload precedes acute kidney injury and is associated with higher morbidity in pediatric cardiac surgery patients. *Pediatr Crit Care Med.* 2014;15:131-8.
68. Stein A, de Souza LV, Belettini CR, Menegazzo WR, Viégas JR, Costa Pereira EM, et al. Fluid overload and changes in serum creatinine after cardiac surgery: predictors of mortality and longer intensive care stay. A prospective cohort study. *Crit Care.* 2012;16:R99.

69. Jenkins IR, Curtis AP. The combination of mannitol and albumin in the priming solution reduces positive intraoperative fluid balance during cardiopulmonary bypass. *Perfusion*. 1995;10:301–5.
70. Hazle MA, Gajarski RJ, Yu S, Donohue J, Blatt NB. Fluid overload in infants following congenital heart surgery. *Pediatr Crit Care Med*. 2013;14:44–9.
71. Cecere G, Groom R, Forest R, Quinn R, Morton J. A 10-year review of pediatric perfusion practice in North America. *Perfusion*. 2002;17(2):83-9.
72. Bailey AG, McNaull PP, Jooste E, Tuchman JB. Perioperative crystalloid and colloid fluid management in children: where are we and how did we get here? *Anesth Analg*. 2010;110:375–90.
73. Riegger LQ, Voepel-Lewis T, Kulik TJ, Malviya S, Tait AR, Mosca RS, et al. Albumin versus crystalloid prime solution for cardiopulmonary bypass in young children. *Crit Care Med*. 2002;30:2649–54.
74. Sanchez de León R, Paterson JL, Sykes MK. Changes in colloid osmotic pressure with plasma albumin concentration associated with extracorporeal circulation. *Br J Anaesth*. 1982;54:465–73.
75. Golab HD, Scohy TV, de Jong PL, Kissler J, Takkenberg JJ, Bogers AJ. Relevance of colloid oncotic pressure regulation during neonatal and infant cardiopulmonary bypass: a prospective randomized study. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011;39:886–91.
76. Westphal M, James MF, Kozek-Langenecker S, Stocker R, Guidet B, Van Aken H. Hydroxyethyl starches: different products--different effects. *Anesthesiology*. 2009;111(1):187-202.
77. Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, Billot L, Cass A, Gattas D et al; CHEST Investigators; Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med*. 2012;367(20):1901-11.
78. Perner A, Haase N, Guttormsen AB, Tenhunen J, Klemenzson G, Åneman A, et al; 6S Trial Group; Scandinavian Critical Care Trials Group. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med*. 2012;367(2):124-34.
79. 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.
80. Hanart C, Khalife M, De Villé A, Otte F, De Hert S, Van der Linden P. Perioperative volume replacement in children undergoing cardiac surgery: albumin versus hydroxyethyl starch 130/0.4. *Crit Care Med*. 2009;37(2):696-701.
81. Cheng D, Belisle S, Giffin M, Karkouti K, Martin J, James M, et al. Colloids for perioperative plasma volume expansion: Systematic review with meta-analysis of controlled trials (Abstract). *Transfus Altern Transfus Med*. 2007;9:S3.



82. So KW, Fok TF, Ng PC, Wong WW, Cheung KL. Randomized controlled trial of colloid or crystalloid in hypotensive preterm children. *Arch Dis Child.* 1997;76: F43–F46.
83. Stoddart PA, Rich P, Sury MR. A comparison of 4.5% human albumin solution and Haemaccel in neonates undergoing major surgery. *Paediatr Anaesth.* 1996;6(2):103-6.
84. Francés González S. Efecto de la hidratación endovenosa con Hidroxietil almidón 6% (Voluven®) versus Ringer Lactato previa a la analgesia epidural en la incidencia de hipotensión durante el trabajo de parto [tesis]. Barcelona: Universidad Autónoma de Barcelona; 2013.
85. López de Argumedo M, Reviriego E, Andrio E, Rico R, Sobradillo N, et al. Revisión externa y validación de instrumentos metodológicos para la Lectura Crítica y la síntesis de la evidencia científica. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco (Osteba); 2006. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: OSTEBA N° 2006/02.
86. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [Internet]. The Cochrane Collaboration; 2011. Disponible en: [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org).
87. Hozo SP, Djulbegovic B, Hozo I. Estimating the mean and variance from the median, range, and the size of a sample. *BMC Med Res Methodol.* 2005;5:13.
88. Tobías A, Catalá-López F, Roqué M. Desarrollo de una hoja Excel para metaanálisis de comparaciones indirectas y mixtas. *Rev Esp Salud Pública.* 2014;88(1):5-15.
89. Grupo de trabajo sobre GPC. Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Manual Metodológico. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud-I+CS; 2007. Guías de Práctica Clínica en el SNS: I+CS N° 2006/0I.
90. BOT PLus. Base de datos de medicamentos [Internet]. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos [citado May 2017]. Disponible en: <http://botplusweb.portalfarma.com>
91. Purchasing power parities (PPP) [Internet]. París: Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE) [citado May 2017]. Disponible en: <https://data.oecd.org/conversion/purchasing-power-parities-ppp.htm>
92. Índice de Precios al Consumo (IPC) [Internet]. Madrid: Instituto Nacional de Estadística (INE) [citado May 2017]. Disponible en: [http://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica\\_C&cid=1254736176802&menu=ultiDatos&idp=1254735976607](http://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736176802&menu=ultiDatos&idp=1254735976607)
93. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med.* 2009; 6(7): e1000097.

94. Grundmann R, von Lehndorff C. [Indications for postoperative human albumin therapy in the intensive care unit--a prospective randomized study]. *Langenbecks Arch Chir.* 1986;367(4):235-46.
95. Brock H, Rapf B, Necek S, Gabriel C, Peterlik C, Pölz W, et al. [Comparison of postoperative volume therapy in heart surgery patients]. *Anaesthesist.* 1995;44(7):486-92.
96. Chen YQ, Chen Y, Ji CS, Gu HB, Bai J. [Clinical observation of acute hypervolemic hemodilution in scoliosis surgery on children]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2008;88(41):2901-3.
97. Diehl JT, Lester JL 3rd, Cosgrove DM. Clinical comparison of hetastarch and albumin in postoperative cardiac patients. *Ann Thorac Surg.* 1982;34(6):674-9.
98. Kirklin JK, Lell WA, Kouchoukos NT. Hydroxyethyl starch versus albumin for colloid infusion following cardiopulmonary bypass in patients undergoing myocardial revascularization. *Ann Thorac Surg.* 1984;37(1):40-6.
99. London MJ, Ho JS, Triedman JK, Verrier ED, Levin J, Merrick SH, et al. A randomized clinical trial of 10% pentastarch (low molecular weight hydroxyethyl starch) versus 5% albumin for plasma volumen expansion after cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1989;97(5):785-97.
100. Gold MS, Russo J, Tissot M, Weinhouse G, Riles T. Comparison of hetastarch to albumin for perioperative bleeding in patients undergoing abdominal aortic aneurysms surgery. A prospective, randomized study. *Ann Surg.* 1990;211(4):482-5.
101. London MJ, Franks M, Verrier ED, Merrick SH, Levin J, Mangano DT. The safety and efficacy of ten percent pentastarch as a cardiopulmonary bypass priming solution. A randomized clinical trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1992;104(2):284-96.
102. Mastroianni L, Low HB, Rollman J, Wagle M, Bleske B, Chow MS. A comparison of 10% pentastarch and 5% albumin in patients undergoing open-heart surgery. *J Clin Pharmacol.* 1994;34(1):34-40.
103. Ginès A, Fernández-Esparrach G, Monescillo A, Vila C, Domènech E, Abecasis R, et al. Randomized trial comparing albumin, dextran 70, and polygeline in cirrhotic patients with ascites treated by paracentesis. *Gastroenterology.* 1996;111(4):1002-10.
104. Disa JJ, Polvora VP, Pusic AL, Singh B, Cordeiro PG. Dextran-related complications in head and neck microsurgery: do the benefits outweigh the risks? A prospective randomized analysis. *Plast Reconstr Surg.* 2003;112(6):1534-9.
105. Rocha-E-Silva R, Canêo LF, Lourenço Filho DD, Jatene MB, Barbero-Marcial M, Oliveira SA, et al. First use of hypertonic saline dextran in children: a study in safety and effectiveness for atrial septal defect surgery. *Shock.* 2003;20(5):427-30.
106. Sümpelmann R, Kretz FJ, Luntzer R, de Leeuw TG, Mixa V, Gäbler R, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.42/6:1 for perioperative plasma volume replace-

- ment in 1130 children: results of an European prospective multicenter observational postauthorization safety study (PASS). *Paediatr Anaesth*. 2012;22(4):371-8.
107. Sümpelmann R, Witt L, Brütt M, Osterkorn D, Koppert W, Osthaus WA. Changes in acid-base, electrolyte and hemoglobin concentrations during infusion of hydroxyethyl starch 130/0.42/6 : 1 in normal saline or in balanced electrolyte solution in children. *Paediatr Anaesth*. 2010;20(1):100-4.
  108. Hisatomi K, Isomura T, Hayashida N, Sato T, Kosuga K, Aoyagi S. Effect of the addition of albumin to crystalloid cardioplegic solutions on myocardial metabolism in infants undergoing open heart surgery. *Surg Today*. 1996;26(6):395-9.
  109. Chong Sung K, Kum Suk P, Mi Ja Y, Kyoung Ok K. Effects of intravascular volumen therapy using hydroxyethyl starch (130/0.4) on post-operative bleeding and transfusion requirements in children undergoing cardiac surgery: a randomized clinical trial. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2006;50(1):108-11.
  110. Standl T. Reply to 'HES 130/0.4 (Voluven) or human albumin in children younger than 2 yr undergoing non-cardiac surgery. A prospective, randomized, open label, multicentre trial'. *Eur J Anaesthesiol*. 2009;26(8):702-4.
  111. Simbruner G. The safety of hydroxyethyl starch use in newborns and its short- and long-term benefits in hypovolemic patients. *Pediatr Crit Care Med*. 2003;4(3):388.
  112. Fu GW, Nie YF, Jiao ZY, Zhao WZ. Clinical applications of retrograde autologous priming in cardiopulmonary bypass in pediatric cardiac surgery. *Braz J Med Biol Res*. 2016;49(5):e5138.
  113. Emery EF, Greenough A, Gamsu HR. Randomised controlled trial of colloid infusions in hypotensive preterm infants. *Arch Dis Child*. 1992;67(10 Spec No):1185-8.
  114. NNNI. A randomized trial comparing the effect of prophylactic intravenous fresh frozen plasma, gelatin or glucose on early mortality and morbidity in preterm babies. The Northern Neonatal Nursing Initiative [NNNI] Trial Group. *Eur J Pediatr*. 1996;155(7):580-8.
  115. NNNI. Randomised trial of prophylactic early fresh-frozen plasma or gelatin or glucose in preterm babies: outcome at 2 years. Northern Neonatal Nursing Initiative Trial Group. *Lancet*. 1996;348(9022):229-32.
  116. Fooks J, Mutch L, Yudkin P, Johnson A, Elbourne D. Comparing two methods of follow up in a multicentre randomised trial. *Arch Dis Child*. 1997;76(4):369-76.
  117. Fooks J, Fritz S, Tin W, Yudkin P, Johnson A, Elbourne D, et al. A comparison of two methods of follow-up in a trial of prophylactic volume expansion in preterm babies. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 1998;12(2):199-216.
  118. Lochbühler H, Galli C, Hagemann H. Hydroxyethyl starch HES 130/0.4 in paediatric surgery: results of an explorative, controlled, multicentre safety study. *Crit Care*. 2003;7(Suppl 2):P107.

119. Khashu M, Balasubramaniam V. In neonates requiring intravascular volumen resuscitation is the use of gelofusine safe and efficacious? *Arch Dis Child*. 2007;92(11):1037-8. Review. Erratum in: *Arch Dis Child*. 2008;93(3):265.
120. SümpeImann R, Kretz FJ, Gäbler R, Luntzer R, Baroncini S, Osterkorn D, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.42/6:1 for perioperative plasma volumen replacement in children: preliminary results of a European Prospective Multicenter Observational Postauthorization Safety Study (PASS). *Paediatr Anaesth*. 2008;18(10):929-33.
121. Haas T, Preinreich A, Oswald E, Pajk W, Berger J, Kuehbacher G, et al. Effects of albumin 5% and artificial colloids on clot formation in small infants. *Anaesthesia*. 2007;62(10):1000-7.
122. Miao N, Yang J, Du Z, Liu W, Ni H, Xing J, et al. Comparison of low molecular weight hydroxyethyl starch and human albumin as priming solutions in children undergoing cardiac surgery. *Perfusion*. 2014;29(5):462-8.
123. Mulavisala KP, Kulkarni V, Mudunuri R, Viswanath VVR, Byalal JR, Gopal PB, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.4 versus modified succinylated gelatin for volume expansion in pediatric cardiac surgery patients: the effects on perioperative bleeding and transfusion needs. *Transfusion Alternatives in Transfusion Medicine*. 2012;12:51-8.
124. Witt L, Osthaus WA, Jüttner B, Heimbucher C, SümpeImann R. Alteration of anion gap and strong ion difference caused by hydroxyethyl starch 6% (130/0.42) and gelatin 4% in children. *Paediatr Anaesth*. 2008;18(10):934-9
125. Osthaus WA, Witt L, Johanning K, Boethig D, Winterhalter M, Huber D, et al. Equal effects of gelatin and hydroxyethyl starch (6% HES 130/0.42) on modified thrombelastography in children. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2009;53(3):305-10.
126. Tarín Remohí MJ, Sánchez Arcos A, Santos Ramos B, Bautista Paloma J, Guerrero Aznar MD. Costs related to inappropriate use of albumin in Spain. *Ann Pharmacother*. 2000;34(10):1198-205.
127. Yared, J. P. Albumin vs. non-protein colloids for fluid resuscitation: does it matter?. *Clinical Intensive Care*. 2000;11(6), 287-99.
128. Boldt J. Use of albumin: an update. *Br J Anaesth*. 2010;104(3):276-84.
129. Nejad MM, Hayatshahi A, Javadi M, Hadjibabaie M, Torkamandi H, Gholami K, et al. Evaluation of Human Albumin Use in Bone Marrow Transplantation Patients in a University Hospital in Iran: A Retrospective Study. *International Journal of Hematology-Oncology and Stem Cell Research*. 2010;4(3):14-20.
130. Saudan S. Is the use of colloids for fluid replacement harmless in children? *Curr Opin Anaesthesiol*. 2010;23(3):363-7.
131. Pietrini D, De Luca D, Tosi F, Luca E, Cavaliere F, Conti G, et al. Plasma substitutes therapy in pediatrics. *Curr Drug Targets*. 2012;13(7):893-9.
132. Ortiz Aparicio FM, Hasbun Velasco JP, Granado Rocha DL. Evidencia actual sobre el uso de soluciones coloides versus cristaloides durante la reanimación

- del paciente con shock. *Gac Med Bol* [Internet]. 2012 Dic [citado 2016 Mar 08];35(2):96-99. Disponible en: [http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1012-29662012000200013&lng=es](http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1012-29662012000200013&lng=es).
133. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Soluciones para perfusión que contienen hidroxetil-Almidón: Revisión del balance beneficio-riesgo [Internet]. 2013. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/NI-MUH\\_FV\\_18-2013-hidroxietil.htm](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/NI-MUH_FV_18-2013-hidroxietil.htm).
  134. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, et al; German Competence Network Sepsis (SepNet). Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med*. 2008;358(2):125-39.
  135. European Medicines Agency (EMA). Cese del uso de las soluciones que contienen hidroxetil almidón (HES) en pacientes con septicemia, quemados o en estado crítico [Internet]. 2013. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/Referrals\\_document/Solutions\\_for\\_infusion\\_containing\\_hydroxyethyl\\_starch/European\\_Commission\\_final\\_decision/WC500162361.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/Referrals_document/Solutions_for_infusion_containing_hydroxyethyl_starch/European_Commission_final_decision/WC500162361.pdf).
  136. Food and Drug Administration (FDA). FDA Safety Communication: Boxed Warning on increased mortality and severe renal injury, and additional warning on risk of bleeding, for use of hydroxyethyl starch solutions in some settings [Internet]. 2013. Disponible en: <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/SafetyAvailability/ucm358271.htm>
  137. Food and Drug Administration (FDA). Hydroxyethyl Starch Solutions: FDA Safety Communication – Boxed Warning on Increased Mortality and Severe Renal Injury and Risk of Bleeding [Internet]. 2013. Disponible en: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm358349.htm>.
  138. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica de ISOHES 6% (68812). 2014.
  139. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica de VOLUVEN 6% y 10% (64001). 2014.
  140. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica de VOLULYTE 6% (70228). 2014.
  141. EIC. Editors-in-Chief Statement Regarding Published Clinical Trials Conducted without IRB Approval by Joachim Boldt [Internet]. 2011 [citado 26 abr 2016]. Disponible en: [www.aaeditor.org/EIC.Joint.Statement.on.Retractions.pdf](http://www.aaeditor.org/EIC.Joint.Statement.on.Retractions.pdf). Acceso 26 de abril de 2016.
  142. Editorial Board of the British Journal of Anaesthesia. Notice of formal retraction of articles by Dr Joachim Boldt. *British Journal of Anaesthesia*. 2011; 107(1):116–7.

143. Editorial Board of the British Journal of Anaesthesia. Notice of formal retraction of an article by Dr Joachim Boldt. *British Journal of Anaesthesia*. 2014;112(2):397.
144. Jacob M, Fellahi JL, Chappell D, Kurz A. The impact of hydroxyethyl starches in cardiac surgery: a meta-analysis. *Crit Care*. 2014;18:656.
145. 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;112:25–34.
146. Martin C, Jacob M, Vicaut E, Guidet B, Van Aken H, Kurz A. Effect of waxy maize-derived hydroxyethyl starch 130/0.4 on renal function in surgical patients. *Anesthesiology*. 2013;118:387–94.
147. Haase N, Perner A, Hennings LI, Siegemund M, Lauridsen 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.
148. Zarychanski R, Abou-Setta AM, Turgeon AF, Houston BL, 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.
149. Patel A, Waheed U, Brett SJ. Randomised trials of 6% tetrastarch (hydroxyethyl starch 130/0.4 or 0.42) for severe sepsis reporting mortality: systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2013;39:811–22.
150. Wilkes MM, Navickis RJ, Sibbald WJ. Albumin versus hydroxyethyl starch in cardiopulmonary bypass surgery: a meta-analysis of postoperative bleeding. *Ann Thorac Surg*. 2001;72(2):527–33; discussion 534.
151. Patel J, Prajapati M, Solanki A, Pandya H. Comparison of Albumin, Hydroxyethyl Starch and Ringer Lactate Solution as Priming Fluid for Cardiopulmonary Bypass in Paediatric Cardiac Surgery. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2016;10(6): UC01-UC04.
152. Haynes GR, Navickis RJ, Wilkes MM. Albumin administration--what is the evidence of clinical benefit? A systematic review of randomized controlled trials. *Eur J Anaesthesiol*. 2003;20(10):771–93.
153. Jacob M, Chappell D, Conzen P, Wilkes MM, Becker BF, Rehm M. Small-volume resuscitation with hyperoncotic albumin: a systematic review of randomized clinical trials. *Crit Care*. 2008;12(2):R34.
154. Hartog CS, Bauer M, Reinhart K. The efficacy and safety of colloid resuscitation in the critically ill. *Anesth Analg*. 2011;112(1):156–64.
155. Akech S, Ledermann H, Maitland K. Choice of fluids for resuscitation in children with severe infection and shock: systematic review. *BMJ*. 2010;341:c4416.

156. Boluyt N, Bollen CW, Bos AP, Kok JH, Offringa M. Fluid resuscitation in neonatal and pediatric hypovolemic shock: a Dutch Pediatric Society evidence-based clinical practice guideline. *Intensive Care Med.* 2006;32(7):995-1003.
157. Kaul HL, Dureja GP. Massive unanticipated blood loss during surgery: Infusion and outcome. *Applied Cardiopulmonary Pathophysiology.* 1996;6(1), 33-7.
158. Yu K, Liu Y, Hei F, Li J, Long C. Effect of different albumin concentrations in extracorporeal circuit prime on perioperative fluid status in young children. *ASAIO J.* 2008;54(5):463-6.





# Anexos

## Anexo I: Valores normales de las variables de resultado

La **concentración de hemoglobina** nos ofrece datos complementarios sobre la posible alteración del número de hematíes. Cuando el nivel de hemoglobina en un análisis aparece por debajo de los niveles normales se está describiendo una anemia que puede tener diversos orígenes entre ellos hemorragias.

Examen de **fibrinógeno** en la sangre. Es una proteína producida por el hígado que ayuda a detener el sangrado al favorecer la formación de coágulos de sangre. Un examen de sangre se puede llevar a cabo para determinar cuanto fibrinógeno tiene una persona en la sangre. Resultados normales: El rango normal es de 200 a 400 mg/dL. Los rangos de los valores normales pueden variar ligeramente entre diferentes laboratorios. Algunos laboratorios usan diferentes medidas o podrían evaluar diferentes muestras. Significado de los resultados anormales. Los resultados anormales se pueden deber a: uso excesivo de fibrinógeno, como en la coagulación intravascular diseminada (CID), deficiencia de fibrinógeno (adquirida después de nacer o congénita), descomposición de la fibrina (fibrinólisis) o sangrado excesivo (hemorragia).

Respecto al **tiempo de tromboplastina parcial** los valores normales son sin activar: 68-82 segundos (sg) y activado: 35-43 segundos. Los valores por debajo de 20 sg o por encima de 40 sg (dependiendo de los rangos locales de referencia) generalmente se consideran anormales. Un tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA) corto tiene poca relevancia clínica. Un tiempo prolongado de TTPA puede indicar: uso de heparina (o contaminación de la muestra); presencia de un anticuerpo antifosfolípidos (sobre todo en el lupus anticoagulante, una afección que paradójicamente aumenta la propensión a la trombosis); una deficiencia en un factor de coagulación, específica (por ejemplo, el factor VIII en la hemofilia de tipo A) o general (por ejemplo, debido a la carencia de vitamina K).

Respecto al **tiempo de Quick, tiempo protrombina (TP) ó tiempo de tromboplastina** sirven para evaluar la vía extrínseca de la coagulación. Los valores normales oscilan entre 11,5 y 13,5 seg (70-100 %).

**INR:** Es muy utilizada ya que puede ser comparada entre los laboratorios: Valor normal de INR 0,9 – 1,15.

Cantidad de **plaquetas**. Los valores normales de plaquetas en sangre son de 150.000 a 400.000 por microlitro (mcL).

Valores de **creatinina**. Los valores normales en edad pediátrica, se sitúan entre 0,2 y 1 mg/dl.

**Urea en sangre.** La urea es un residuo de la descomposición de las proteínas y por lo tanto está directamente relacionada con la cantidad de proteínas que comemos. Normalmente, los riñones filtran la urea de la sangre, pero cuando los riñones no funcionan bien, la cantidad de urea filtrada es menor y aumenta en sangre. Niveles normales en sangre son inferiores a 40 mg/dl. En edad pediátrica se aceptan valores de 5 a 18 mg/dl. La existencia de valores por encima de 100 mg/dl se deben a un fallo renal importante.

**Albúmina.** Los valores normales de albúmina son de 1,8-3 g/dl para los recién nacidos pretérmino; de 2,5-3,4 g/dl para los recién nacidos a término; de 3,9-5 g/dl para mayores de 5 años; y de 4-5,3 g/dl para entre 5 y 19 años.

La **presión oncótica** normal del plasma es de 28 mmHg.

**Diferencia de iones fuertes (DIF):** con niveles de proteína normales, DIF es de aproximadamente 40 mEq/L. Iones fuertes son aquellos iones que se disocian totalmente en el pH de interés de una solución particular. En sangre, (pH 7,4) cationes fuertes ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ) y aniones fuertes ( $\text{Cl}^-$  y  $\text{SO}_4^{2-}$ ). DIF = diferencia entre las concentraciones de cationes fuertes y aniones fuertes.

**Cloruro en sangre.** Un rango típico normal es de 96 a 106 miliequivalentes por litro (mEq/L o milimoles/l).

Respecto al **anión gap en suero**, de acuerdo al nuevo sistema de clasificación, un valor elevado es aquel por encima de 11 mEq/L y se considera normal generalmente en el intervalo de 3-11 mEq/L con un promedio estimado en 6 mEq/L. Anión GAP 7-16 mmol/L.

**Frecuencia cardíaca.** Los valores normales para la frecuencia cardíaca en reposo son los siguientes: Recién nacidos de 0 a 1 mes: 70 a 190 latidos por minuto (l/m). Lactantes de 1 a 11 meses: 80 a 160 l/m. Niños y niñas de 1 a 2 años: 80 a 130 l/m. Niños y niñas de 3 a 4 años: 80 a 120 l/m. Niños y niñas de 5 a 6 años: 75 a 115 l/m. Niños y niñas de 7 a 9 años: 70 a 110 l/m. Niños y niñas de 10 años o más y adultos (incluso ancianos): 60 a 100 l/m. Atletas bien entrenados: de 40 a 60 l/m.

**Presión arterial media (PAM)** se considera como la presión de perfusión de los órganos corporales. Se cree que una PAM mayor a 60 mmHg es suficiente para mantener los órganos de la persona promedio. Si la PAM cae de este valor por un tiempo considerable, el órgano blando no recibirá el suficiente riego sanguíneo y se volverá isquémico.

**Presión Venosa Central (PVC).** Los valores normales oscilan entre 2-10 cm H<sub>2</sub>O ó entre 6-12 mmHg, aproximadamente. Unos valores por debajo de lo normal podrían indicar un descenso de la volemia y la necesidad de administrar líquidos; mientras que unos valores por encima de lo normal nos indicarían un aumento de la volemia.

**Índice cardíaco.** Relación entre el volumen de sangre evacuado por el corazón cada minuto y los metros cuadrados de la superficie corporal. Los valores normales oscilan entre 2,5-4,0 L/min/m<sup>2</sup>

**Proteínas totales.** Valores normales según la edad son: para recién nacidos pre-término: 4,3-7,6 g/dl; para recién nacidos a término: 4,6-7,4 g/dl; para lactantes: 6,1-7,9 g/dl; y niños y niñas en adelante: 6,4-8,1g/dl.

## Anexo II: Estrategias de búsqueda

### Medline

- #1 “Child”[Mesh] OR “Infant”[Mesh] OR “Pediatrics”[Mesh] OR child[tiab] OR children[tiab] OR boy[tiab] OR boys[tiab] OR girl[tiab] OR girls[tiab] OR infant[tiab] OR infants[tiab] OR baby[tiab] OR babies[tiab] OR newborn[tiab] OR neonat[tiab] OR toddler[tiab] OR pediatric[tiab] OR paediatric[tiab]
- #2 “Surgical Procedures, Operative”[Mesh] OR “surgery”[Subheading] OR “Perioperative Period”[Mesh] OR “Perioperative Care”[Mesh] OR operation[tiab] OR operations[tiab] OR surgery[tiab] OR surgical[tiab] OR perioperative[tiab] OR postoperative[tiab] OR intraoperative[tiab]
- #3 “Albumins/administration and dosage”[Majr] OR “Albumins/adverse effects”[Majr] OR “Albumins/pharmacology”[Majr] OR “Albumins/therapeutic use”[Majr] OR “Gelatin/administration and dosage”[Majr] OR “Gelatin/adverse effects”[Majr] OR “Gelatin/therapeutic use”[Majr] OR “Gelatin/pharmacology”[Majr] OR “Dextrans/administration and dosage”[Majr] OR “Dextrans/adverse effects”[Majr] OR “Dextrans/pharmacology”[Majr] OR “Dextrans/therapeutic use”[Majr] OR “Hydroxyethyl Starch Derivatives/administration and dosage”[Majr] OR “Hydroxyethyl Starch Derivatives/adverse effects”[Majr] OR “Hydroxyethyl Starch Derivatives/pharmacology”[Majr] OR “Hydroxyethyl Starch Derivatives/therapeutic use”[Majr] OR “Polygeline/administration and dosage”[Majr] OR “Polygeline/adverse effects”[Majr] OR “Polygeline/pharmacology”[Majr] OR “Polygeline/therapeutic use”[Majr] OR “albumins”[tiab] OR “albumin”[tiab] OR “fluid gelatin”[tiab] OR “succinylated gelatin”[tiab] OR “dextrans”[tiab] OR “dextran”[tiab] OR “hydroxyethyl starch derivatives”[tiab] OR HES[tiab] OR “hydroxyethylstarch”[tiab] OR “hydroxyethyl starch”[tiab] OR “hydroxyethyl starches”[tiab] OR “hetastarch”[tiab] OR tetrastarch[tiab] OR “pentastarch”[tiab] OR “HES 130-0.4”[tiab] OR “voluven”[tiab] OR “polygeline”[tiab] OR “polygelin”[tiab] OR “gelofusine”[tiab] OR gelofusin[tiab] OR plasmagel[tiab] OR plasmion[tiab] OR “oxypolygelatine”[tiab] OR “oxypolygelatin”[tiab] OR “gelifundol”[tiab] OR “haemaccel”[tiab] OR haemacel[tiab]
- #4 “Treatment Outcome”[Mesh] OR “Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions”[Mesh] OR “Mortality”[Mesh] OR “Morbi-

dity"[Mesh] OR "Hemorrhage"[Mesh] OR "Blood Coagulation Disorders"[Mesh] OR "Renal Insufficiency"[Mesh] OR "Edema"[Mesh] OR "Hypoalbuminemia"[Mesh] OR "Pruritus"[Mesh] OR "Anaphylaxis"[Mesh] OR "Economics"[MeSH] OR "economics"[Subheading] OR "Cost-Benefit Analysis"[MeSH] OR "Costs and Cost Analysis"[MeSH] OR "Cost Savings"[MeSH] OR "health resources"[MeSH] OR "economics, medical"[MeSH] OR "Health Care Costs"[Mesh] OR "treatment outcome"[tiab] OR "treatment response"[tiab] OR efficacy[tiab] OR "clinical outcome"[tiab] OR "clinical effectiveness"[tiab] OR effective[tiab] OR "patient-relevant outcome"[tiab] OR "patient relevant outcome"[tiab] OR "patient-relevant outcomes"[tiab] OR "treatment effectiveness"[tiab] OR "treatment efficacy"[tiab] OR "treatment response"[tiab] OR "therapy outcome"[tiab] OR "therapeutic efficacy"[tiab] OR "clinical improvement"[tiab] OR "symptoms control"[tiab] OR safety[tiab] OR safe[tiab] OR "adverse effects"[tiab] OR "drugs effects"[tiab] OR "drug toxicity"[tiab] OR "adverse reactions"[tiab] OR "adverse events"[tiab] OR "drug reactions"[tiab] OR "side effect"[tiab] OR harms[tiab] OR complication[tiab] OR complications[tiab] OR contraindications[tiab] OR disadvantages[tiab] OR benefits[tiab] OR mortality[tiab] OR "morbidity"[tiab] OR hemorrhage[tiab] OR bleeding[tiab] OR "blood coagulation disorders"[tiab] OR "impaired coagulation"[tiab] OR "renal insufficiency"[tiab] OR "acute kidney injury"[tiab] OR edema[tiab] OR hypoalbuminemia[tiab] OR pruritus[tiab] OR anaphylaxis[tiab] OR economic[tiab] OR economics[tiab] OR "Cost-Benefit Analysis"[tiab] OR "Costs and Cost Analysis"[tiab] OR "cost savings"[tiab] OR "health resources"[tiab] OR "cost effectiveness"[tiab] OR "health economics"[tiab] OR "health care costs"[tiab]

#5 (#1 AND #2 AND #3 AND #4)

## Embase

#1 'child'/exp OR child:ab,ti OR children:ab,ti OR boy:ab,ti OR boys:ab,ti OR girl:ab,ti OR girls:ab,ti OR 'infant'/exp OR infant:ab,ti OR infants:ab,ti OR baby:ab,ti OR babies:ab,ti OR 'newborn'/exp OR newborn:ab,ti OR newborns:ab,ti OR neonat:ab,ti OR neonats:ab,ti OR toddler:ab,ti OR toddlers:ab,ti OR 'pediatrics'/exp OR pediatric:ab,ti OR pediatrics:ab,ti OR paediatric:ab,ti OR paediatrics:ab,ti

- #2 operation:ab,ti OR operations:ab,ti OR surgery:ab,ti OR surgical:ab,ti OR 'resection'/exp OR resection:ab,ti OR 'surgery'/exp OR perioperative:ab,ti OR postoperative:ab,ti OR intraoperative:ab,ti
- #3 'albumin'/exp/mj OR albumins:ab,ti OR albumin:ab,ti OR 'gelatin'/exp/mj OR 'fluid gelatin':ab,ti OR 'gelatin succinate'/exp/mj OR 'gelatin succinic anhydride':ab,ti OR 'succinylated gelatin':ab,ti OR 'dextran'/exp/mj OR dextrans:ab,ti OR dextran:ab,ti OR 'hetastarch derivative'/exp/mj OR 'hydroxyethyl starch derivatives':ab,ti OR hes:ab,ti OR 'hydroxyethylstarch':ab,ti OR 'hydroxyethyl starch':ab,ti OR 'hydroxyethyl starches':ab,ti OR 'hetastarch'/exp/mj OR 'hetastarch':ab,ti OR tetrastarch:ab,ti OR 'pentastarch':ab,ti OR 'hes 130-0.4':ab,ti OR 'voluven':ab,ti OR 'polygeline'/exp/mj OR 'polygeline':ab,ti OR 'polygelin':ab,ti OR gelofusin:ab,ti OR gelofusine:ab,ti OR plasmagel:ab,ti OR 'plasmion'/exp/mj OR plasmion:ab,ti OR 'oxypolygelatine':ab,ti OR 'oxypolygelatin'/exp/mj OR 'oxypolygelatin':ab,ti OR 'gelifundol':ab,ti OR 'haemaccel':ab,ti OR haemacel:ab,ti
- #4 'treatment outcome'/exp OR 'treatment response'/exp OR 'adverse drug reaction'/exp OR 'treatment contraindication'/exp OR 'drug toxicity'/exp OR 'patient safety'/exp OR 'drug efficacy'/exp OR 'clinical effectiveness'/exp OR 'adverse outcome'/exp OR 'therapy'/exp OR 'safety'/exp OR 'drug effect'/exp OR 'mortality'/exp OR 'morbidity'/exp OR 'bleeding'/exp OR 'blood clotting disorder'/exp OR 'kidney failure'/exp OR 'edema'/exp OR 'hypoalbuminemia'/exp OR 'pruritus'/exp OR 'anaphylaxis'/exp OR 'health care cost'/exp OR 'health economics'/exp OR 'economics'/exp OR 'cost effectiveness analysis'/exp OR 'treatment outcome':ab,ti OR 'adverse drug reaction':ab,ti OR 'adverse drug reactions':ab,ti OR 'treatment contraindication':ab,ti OR 'treatment contraindications':ab,ti OR efficacy:ab,ti OR 'clinical effectiveness':ab,ti OR 'adverse outcome':ab,ti OR 'patient-relevant outcome':ab,ti OR 'patient relevant outcome':ab,ti OR 'patient-relevant outcomes':ab,ti OR 'treatment effectiveness':ab,ti OR 'treatment efficacy':ab,ti OR 'treatment response':ab,ti OR 'therapy outcome':ab,ti OR 'rehabilitation outcome':ab,ti OR 'therapeutic efficacy':ab,ti OR 'clinical improvement':ab,ti OR safety:ab,ti OR 'adverse effects':ab,ti OR 'drugs effects':ab,ti OR 'drug toxicity':ab,ti OR 'adverse reactions':ab,ti OR 'adverse events':ab,ti OR 'drug reactions':ab,ti OR 'side effect':ab,ti OR harms:ab,ti OR complication:ab,ti OR complications:ab,ti OR contraindication:ab,ti OR contraindications:ab,ti OR disadvantage:ab,ti OR disadvantages:ab,ti OR benefit:ab,ti OR benefits:ab,ti OR 'mortality':ab,ti OR 'morbidity':ab,ti OR 'bleeding':ab,ti OR hemorrhage:ab,ti OR 'blood coagulation

disorders':ab,ti OR 'kidney failure':ab,ti OR 'renal insufficiency':ab,ti OR 'edema':ab,ti OR 'hypoalbuminemia':ab,ti OR 'pruritus':ab,ti OR 'anaphylaxis':ab,ti OR 'health care cost':ab,ti OR 'health economics':ab,ti OR economics:ab,ti OR 'cost effectiveness':ab,ti OR 'cost-benefit analysis':ab,ti OR 'costs and cost analysis':ab,ti OR 'cost savings':ab,ti OR 'health resources':ab,ti

#5 (#1 AND #2 AND #3 AND #4)

## Cochrane Library

- #1 MeSH descriptor: [Child] explode all trees
- #2 MeSH descriptor: [Infant] explode all trees
- #3 MeSH descriptor: [Pediatrics] explode all trees
- #4 child or children or boy or boys or girl or girls or infant or infants or baby or babies or newborn or neonat or toddler or pediatric or paediatric:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #5 #1 or #2 or #3 or #4
- #6 MeSH descriptor: [Surgical Procedures, Operative] explode all trees
- #7 MeSH descriptor: [Perioperative Period] explode all trees
- #8 MeSH descriptor: [Perioperative Care] explode all trees
- #9 operation or operations or surgery or surgical or perioperative or postoperative or intraoperative:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #10 #6 or #7 or #8 or #9
- #11 MeSH descriptor: [Albumins] explode all trees
- #12 MeSH descriptor: [Gelatin] explode all trees
- #13 MeSH descriptor: [Dextrans] explode all trees
- #14 MeSH descriptor: [Hydroxyethyl Starch Derivatives] explode all trees
- #15 MeSH descriptor: [Polygeline] explode all trees
- #16 albumins or albumin or "fluid gelatin" or "gelatin succinic anhydride" or "succinylated gelatin" or 'gelatin succinate' or dextrans or dextran or "hydroxyethyl starch derivatives" or HES or hydroxyethylstarch or "hydroxyethyl starch" or "hydroxyethyl starches" or hetastarch or te-

trastarch or pentastarch or “HES 130-0.4” or voluven or polygeline or polygelin or gelofusine or gelofusin or plasmagel or plasmion or oxypolygelatine or oxypolygelatin or gelifundol or haemaccel or haemacel:ti,ab,kw (Word variations have been searched)

- #17 #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16
- #18 MeSH descriptor: [Treatment Outcome] explode all trees
- #19 MeSH descriptor: [Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions] explode all trees
- #20 MeSH descriptor: [Mortality] explode all trees
- #21 MeSH descriptor: [Morbidity] explode all trees
- #22 MeSH descriptor: [Hemorrhage] explode all trees
- #23 MeSH descriptor: [Blood Coagulation Disorders] explode all trees
- #24 MeSH descriptor: [Renal Insufficiency] explode all trees
- #25 MeSH descriptor: [Edema] explode all trees
- #26 MeSH descriptor: [Hypoalbuminemia] explode all trees
- #27 MeSH descriptor: [Pruritus] explode all trees
- #28 MeSH descriptor: [Anaphylaxis] explode all trees
- #29 MeSH descriptor: [Economics] explode all trees
- #30 MeSH descriptor: [Cost-Benefit Analysis] explode all trees
- #31 MeSH descriptor: [Costs and Cost Analysis] explode all trees
- #32 MeSH descriptor: [Cost Savings] explode all trees
- #33 MeSH descriptor: [Health Resources] explode all trees
- #34 MeSH descriptor: [Economics, Medical] explode all trees
- #35 MeSH descriptor: [Health Care Costs] explode all trees
- #36 “treatment outcome” or “treatment response” or efficacy or “clinical outcome” or “clinical effectiveness” or effective or “patient-relevant outcome” or “patient relevant outcome” or “patient-relevant outcomes” or “treatment effectiveness” or “treatment efficacy” or “treatment response” or “therapy outcome” or “therapeutic efficacy” or “clinical improvement” or “symptoms control” or safety or safe or “adverse effects” or “drugs effects”:ti,ab,kw (Word variations have been searched)



- #37 “drug toxicity” or “adverse reactions” or “adverse events” or “drug reactions” or “side effect” or harms or complication or complications or contraindications or disadvantages or benefits or mortality or “morbidity” or hemorrhage or bleeding or “blood coagulation disorders” or “impaired coagulation” or “renal insufficiency” or “acute kidney injury” or edema or hypoalbuminemia or pruritus or anaphylaxis or economic or economics or “Cost-Benefit Analysis” or “Costs and Cost Analysis” or “cost savings” or “health resources” or “cost effectiveness” or “health economics” or “health care costs”:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #38 (#18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #37)
- #39 (#5 and #10 and #17 and #38)

## CRD databases

- #1 child OR children OR boy OR boys OR girl OR girls OR infant OR infants OR baby OR babies OR newborn OR neonat OR toddler OR pediatric OR paediatric
- #2 operation OR operations OR surgery OR surgical OR perioperative OR postoperative OR intraoperative
- #3 colloids OR albumins OR albumin OR “fluid gelatin” OR “gelatin succinic anhydride” OR “succinylated gelatin” OR ‘gelatin succinate’ OR dextrans OR dextran OR “hydroxyethyl starch derivatives” OR HES OR hydroxyethylstarch OR “hydroxyethyl starch” OR “hydroxyethyl starches” OR hetastarch OR tetrastarch OR pentastarch OR “HES 130-0.4” OR voluven OR polygeline OR polygelin OR gelofusine OR gelofusin OR plasmagel OR plasmion OR oxypolygelatine OR oxypolygelatin OR gelifundol OR haemaccel OR haemacel
- #4 (#1 AND #2 AND #3)

## Anexo III: Artículos excluidos tras revisar el texto completo y los motivos

Estudio	Motivo de exclusión
Chong Sung K, et al. 2006 <sup>109</sup>	Intervención con comparador sin interés para esta investigación (plasma fresco congelado)
Diehl JT, et al. 1982 <sup>97</sup>	Pacientes adultos
Disa JJ, et al. 2003 <sup>104</sup>	Pacientes adultos
Emery EF, et al. 1992 <sup>113</sup>	Compara dos coloides uno de ellos plasma en población pediátrica no quirúrgica
Fooks J, et al. 1997 <sup>116</sup>	Compara dos coloides uno de ellos plasma en población pediátrica no quirúrgica
Fooks J, et al. 1998 <sup>117</sup>	Compara dos coloides uno de ellos plasma en población pediátrica no quirúrgica
Fu GW, et al. 2016 <sup>112</sup>	Compara coloide con sangre autóloga
Ginès A, et al. 1996 <sup>103</sup>	Pacientes adultos
Gold MS, et al. 1990 <sup>100</sup>	Pacientes adultos
Hisatomi K, et al. 1996 <sup>108</sup>	Compara el mismo coloide. Cohorte. Mezclado con distintos cristaloides. Albúmina.
Kaul HL, et al. 1996 <sup>157</sup>	Falta texto completo. Cohorte retrospectiva. Pérdida de sangre masiva durante cirugía.
Khashu M, et al. 2007 <sup>119</sup>	Revisión breve
Kirklin JK, et al. 1984 <sup>98</sup>	Pacientes adultos
Lochbühler H, et al. 2003 <sup>118</sup>	Abstract de comunicación en un congreso.
London MJ, et al. 1989 <sup>99</sup>	Pacientes adultos
London MJ, et al. 1992 <sup>101</sup>	Pacientes adultos
Mastroianni L, et al. 1994 <sup>102</sup>	Pacientes adultos
Milojevic I, et al. 2008 <sup>37</sup>	Carta. Serie de casos. Dos casos clínicos
NNNI 1996a <sup>114</sup>	Compara dos coloides uno de ellos plasma en población pediátrica no quirúrgica
NNNI 1996b <sup>115</sup>	Compara dos coloides uno de ellos plasma en población pediátrica no quirúrgica

Estudio	Motivo de exclusión
Rocha R, et al. 2003 <sup>105</sup>	Compara el mismo coloide. Cohorte. Distintas dosis Dextrano.
Saudan S, et al. 2006 <sup>57</sup>	Abstract de comunicación en un congreso
Simbruner G, et al. 2003 <sup>111</sup>	Editorial breve. Comentario
Standl T, et al. 2009 <sup>110</sup>	Carta
Sümpelmann R, et al. 2008 <sup>120</sup>	Estudio antes-después. Hestastach. Seguridad
Sümpelmann R, et al. 2012 <sup>106</sup>	Compara el mismo coloide. Cohorte. Distintas soluciones. Hestastach
Sümpelmann R, et al. 2010 <sup>107</sup>	Compara el mismo coloide. Cohorte. Distintas soluciones. Hestastach
Yu K, et al. 2008 <sup>158</sup>	Compara el mismo coloide. ECA. Distintas dosis. Albumina

## **Anexo IV: Tablas de síntesis de la evidencia de los estudios incluidos**

Extracción de la información relevante de los estudios incluidos en tablas de síntesis de la evidencia.

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES	COMENTARIOS / CALIDAD EVIDENCIA
<b>Cita abreviada:</b> Haas 2007 <sup>121</sup>	<b>Diseño:</b> Ensayo clínico aleatorizado parcialmente enmascarado. <b>Objetivos:</b> 42 niños (3-15 kg) sometidos a cirugía que necesitan reemplazo con coloides fueron asignados al azar para recibir 15 ml/kg de albúmina al 5%, gelatina modificada al 4% o hidroxietilalmidón 130/0,4 al 6%. Se llevaron a cabo pruebas de coagulación normales y tromboelastografía modificada. <b>Periodo de realización:</b> No indicado. El estudio se aceptó el 24/04/2007	<b>Número de participantes / grupo:</b> 42 niños (14 por grupo). <b>Características de los participantes:</b> ASA I-II. Peso de 3-15 kg. Cirugía craneofacial, abdominal o resección tumoral.	<b>Intervención grupo experimental:</b> 15 ml/kg de albúmina al 5%. Un total de 15 ml/kg de solución fue administrada durante 30 minutos durante la 1ª hora de la cirugía para mantener normovolemia. <b>Intervención grupo control:</b> 15 ml/kg de gelatina modificada al 4% o de hidroxietilalmidón 130/0,4 al 6%. Un total de 15 ml/kg de solución fue administrada durante 30 minutos durante la 1ª hora de la cirugía para mantener normovolemia. <b>Periodo de seguimiento:</b> Las muestras de sangre venosa se recogieron antes de la cirugía, y después de la administración de coloides. <b>Pérdidas post aleatorización:</b> Ns/No aplicable	<b>Magnitud del efecto ( + intervalos de confianza / valor p):</b> HEA vs AH: TTP IO fue sig mayor para el HEA (49 (5,19) vs 42 (4,44), p menor de 0,05). El CFT (p=0,001), MCF (p menor de 0,05), ángulo alfa (p menor de 0,001) y FibTEM MCF (p=0,021) sufrieron mayores alteraciones para HEA. HEA vs Gel: CFT (p=0,009) y ángulo alfa (p=0,024) sufrieron mayores alteraciones para el HEA. TTP IO fue similar. Gel vs AH: TTP IO fue sig mayor para Gel (50 (10,37) vs 42 (4,44), p menor de 0,05). La MCF sufrió mayor alteración para Gel (p=0,001). El recuento plaquetario, Hb, INR, fibrinógeno, antitrombina y FXIII IO fue similar en las 3 comparaciones. <b>Efectos adversos:</b> No	<b>Conclusiones:</b> Desde un punto de vista hemostático puede ser preferible usar solución de gelatina como una alternativa a la albúmina; HEA mostró los mayores efectos sobre el proceso general de la coagulación.	<b>Comentarios:</b> Presenta 3 coloides diferentes como intervenciones y por tanto aporta 3 comparaciones posibles. El periodo de seguimiento es muy corto, por lo que el método se califica como regular. <b>Calidad de la evidencia:</b> Media

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES	COMENTARIOS / CALIDAD EVIDENCIA
<b>Cita abreviada:</b> Standl 2008 <sup>59</sup>	<b>Diseño:</b> Estudio piloto, prospectivo, controlado, aleatorizado, abierto, multicéntrico, no enmascarado. <b>Objetivos:</b> Nuestro estudio piloto, prospectivo, controlado, aleatorizado, abierto, multicéntrico fue diseñado para obtener datos sobre los efectos de HEA 130/0,4 en comparación con la albúmina humana al 5% con respecto a la hemodinámica en niños de menos de 2 años programados para cirugía no cardiaca electiva. <b>Periodo de realización:</b> 05/2000-04/2001	<b>Número de participantes / grupo:</b> 82 pacientes fueron aleatorizados y tratados; 41 pacientes fueron asignados al azar a cada grupo de tratamiento. <b>Características de los participantes:</b> Pacientes programados para cirugía no cardiaca electiva: cirugía abdominal, orofacial, urológica, neurocirugía u otra cirugía.	<b>Intervención grupo experimental:</b> Se administra HEA 130/0,4 al 6% IV para la sustitución de vol antes y hasta 6 hs después de la cir. El vol y la vel de infusión se ajustaron individualmente para mantener normovolemia definida por parámetros hemodinámicos (PA y FC). No hubo limitaciones de dosis (fueron administrados 16,0 ml/kg). <b>Intervención grupo control:</b> Se administra AH al 5% de manera idéntica a lo indicado en el grupo experimental. No hubo limitaciones de dosis (fueron administrados 16,9 ml/kg). <b>Periodo de seguimiento:</b> Hemodinámica (PAS, PAD, PAM y FC) se registraron hasta la mañana del 1er día PO. Los EA se registraron hasta la mañana del 3er día PO. <b>Pérdidas post aleatorización:</b> Un paciente/grupo AH.	<b>Magnitud del efecto (+ intervalos de confianza / valor p):</b> No hubo diferencias sig (p mayor de 0,05) en el TTP, recuento plaquetario y test de Quick a las 24 hs; ni para la pérdida de sangre IO o a las 24 hs; tampoco para la estancia en UCI, estancia hospitalaria, edema palpebral (0,310) y mortalidad. <b>Efectos adversos:</b> Los EA fueron comparables. El edema palpebral fue el más frec, 12(29%) HEA y 8(20%) HA (p=0,31). La anemia, 7(17%) HEA y 9(22%) AH. 1 pac del AH murió de un paro cardíaco mientras que ningún paciente del HEA murió. Otros EA, como fiebre (9 casos de cada grupo), dolor (1 caso cada uno), la disminución del flujo urinario (4 casos cada uno) y acidosis metabólica (5 HEA y 7 AH) fueron transitorios, y se recuperaron sin secuelas.	<b>Conclusiones:</b> Tanto el HEA 130/0,4 como la albúmina humana al 5% fueron efectivos para la estabilización hemodinámica en cirugía no cardiaca de los niños pequeños sin ningún impacto adverso sobre la coagulación u otros parámetros de seguridad en la población estudiada. En general, HEA 130/0,4 y AH fueron bien tolerados y no hubo diferencias en los perfiles de seguridad de los dos grupos de tratamiento de nuestro estudio. HEA 130/0,4 puede considerarse como una alternativa a la AH para la terapia de volumen en recién nacidos y lactantes. Concluyendo de los estudios en adultos HEA 130/0,4 es preferible a otros productos HEA más antiguos, menos rápidamente metabolizables.	<b>Comentarios:</b> El apartado de las conclusiones se califica como regular. <b>Calidad de la evidencia:</b> Alta

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES	COMENTARIOS / CALIDAD EVIDENCIA
<b>Cita abreviada:</b> Hanart 2009 <sup>90</sup>	<b>Diseño:</b> Estudio prospectivo aleatorizado y enmascarado (parcialmente al personal y totalmente a evaluadores de resultados) <b>Objetivos:</b> Comparar albúmina al 4% con hidroxietilalmidón (HEA) 130/0,4 al 6% en términos de pérdida de sangre perioperatoria y requerimientos de líquidos intraoperatorios en niños sometidos a cirugía cardíaca. <b>Periodo de realización:</b> No indicado. El estudio se publicó el 02/2009	<b>Número de participantes / grupo:</b> Ciento diecinueve niños fueron asignados al azar a recibir hasta un 50 mL/kg de albúmina al 4% (AH: n=59) o HEA 130/0,4 al 6% (HEA: n=60) para la reposición de volumen de líquidos intraoperatoria incluyendo el fluido de cebado del BCP. <b>Características de los participantes:</b> ASA II-IV. Reparación quirúrgica electiva de su cardiopatía congénita: defectos septales, tetralogía de Fallot, procedimiento de Senning, procedimiento de Rastelli, cirugía mitral, derivación cavo-pulmonar, coartación aórtica, procedimiento de Switch u otras cirugías.	<b>Intervención grupo experimental:</b> Niños recibieron hasta 50 mL/kg de HEA 130/0,4 al 6% para la reposición de vol de liq IO incluyendo el fluido de cebado del BCP. <b>Intervención grupo control:</b> Niños recibieron hasta 50 mL/kg de AH al 4% para la reposición de vol de liq IO incluyendo el fluido de cebado del BCP. <b>Periodo de seguimiento:</b> Mediciones hemodinámicas (FC, PAM, y PAD); mediciones de laboratorio (Hb, Hto, TP, TTPA, recuento de plaquetas, creatinina y enzimas hepáticas); administración de fluidos, diuresis y pérdida de sangre; fueron medidos hasta el 1er día PO. <b>Pérdidas post aleatorización:</b> Un niño/grupo de albúmina	<b>Magnitud del efecto ( + intervalos de confianza / valor p):</b> La transfusión de eritrocitos el 1er día PO fue sig mayor para AH que para HEA (78% (46/59) vs 57% (34/60), p=0,019). El balance de fluidos IO fue sig mayor para AH que para HEA (23 (20,74) vs 12 (25,93) ml/kg, valor p=0,005). El tiempo de ventilación fue sig menor para AH que para HEA (96 (71,04) vs 30 (37,78) hs, valor p=0,022). TTP, TP y recuento plaquetario IO y el 1er día PO; Hto, hb y perdida de sangre IO y 1er día PO; pérdida de sangre medida o calculada IO y hasta el 1er día PO; y estancia en la UCI, estancia hospitalaria y mortalidad fueron similares en ambos grupos. <b>Efectos adversos:</b> Un niño en el grupo de AH murió el 2do día PO de una hemorragia quirúrgica grave y un niño en el mismo grupo requiere reintervención por sangrado.	<b>Conclusiones:</b> En niños sometidos a cirugía cardíaca, el HEA 130/0,4 al 6% puede representar una alternativa interesante a la albúmina al 4% para la reposición del volumen de líquido intraoperatorio debido a su menor costo.	<b>Comentarios:</b> Sin comentarios. <b>Calidad de la evidencia:</b> Alta

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES	COMENTARIOS / CALIDAD EVIDENCIA
<b>Cita abreviada:</b> Van der Linden 2013 <sup>79</sup>	<b>Diseño:</b> Estudio de dos centros, aleatorizado, controlado, de grupos paralelos y doble ciego. <b>Objetivos:</b> El objetivo de este estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego fue comparar 6% HEA 130 / 0,4 con albúmina humana al 5% para la terapia de reemplazo de volumen durante la cirugía a corazón abierto electiva, en los niños de edades comprendidas entre 2 y 12 años. <b>Periodo de realización:</b> 31/03/2009 - 05/08/2010	<b>Número de participantes / grupo:</b> Análisis IT: HEA (n=31) frente a AH (n=30). Análisis PP: HEA (n=29) frente a AH (n=26). <b>Características de los participantes:</b> Cirugías de reparación de malformaciones congénitas cardíacas: Fontan, defecto septal atrial, defecto septal ventricular, Fallot, homoinjerto pulmonar y otras.	<b>Intervención grupo experimental:</b> Los pacientes fueron asignados al azar para recibir hasta 50 ml/kg de HEA 130/0,4. al 6% (Voluven) para la reposición de vol IO incluyendo cebado de la CEC. <b>Intervención grupo control:</b> Los pacientes fueron asignados al azar para recibir hasta 50 ml/kg de AH al 5% para la reposición de vol IO incluyendo cebado de la CEC. <b>Periodo de seguimiento:</b> Variables hemodinámicas (FC, PAM, PVC, fluido entrada/salida), vasoactivos e inotrópicos, análisis de gases en sangre, exámenes de laboratorio, hemostasia, y biomarcadores urinarios de lesión renal aguda, hasta el 2º día del PO. EA hasta día 28 PO. <b>Pérdidas post aleatorización:</b> 1/Albúmina	<b>Magnitud del efecto ( + intervalos de confianza / valor p):</b> El balance de fluidos IO análisis IT muestra tendencia a ser mayor para AH que para HEA (29,1 (16,96) frente a 16,7 (17,26) ml/kg, p=0,050). El balance de fluidos IO análisis PP fue sig mayor para AH que para HEA (27,7 (20,15) frente a 15,4 (31,45) ml/kg, p=0,047). Las prot tot IO y 1er día PO fueron sig mayores para AH que para HEA (61,23 (7,73) frente a 44,15 (7,15) g/l, p menor de 0,001 y 61,83 (8,45) frente a 55,2 (7,81) g/l, p menor de 0,001). TTP, recuento plaquetario y hb IO y 1er día PO, estancia en UCI, prurito y mortalidad fue similar en ambos grupos. <b>Efectos adversos:</b> La incidencia de EA hasta el día 28 del PO no fue diferente entre los grupos.	<b>Conclusiones:</b> El estudio actual demuestra que HEA 130/0,4 al 6% y albúmina al 5% son equivalentes en relación con el volumen total de la solución coloidal se requiere en el período intraoperatorio en niños de 2-12 años sometidos a cirugía cardíaca. Los diversos análisis de seguridad no revelaron diferencias relevantes entre los grupos de tratamiento. Sin embargo, el tamaño pequeño de la muestra del estudio se opone a cualquier conclusión firme respecto a la seguridad.	<b>Comentarios:</b> Sin comentarios. <b>Calidad de la evidencia:</b> Alta



REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES	COMENTARIOS / CALIDAD EVIDENCIA
<b>Cita abreviada:</b> Miao 2014 <sup>122</sup>	<b>Diseño:</b> Ensayo clínico aleatorizado aparentemente no enmascarado. <b>Objetivos:</b> La eficacia del HEA con un peso molecular de 130 y un grado de sustitución de 0,4 (HEA 130/0,4) al 6% se comparó con la albúmina humana al 3,3% para su uso en la cirugía de BCP en pacientes pediátricos con enfermedades cardíacas congénitas y con ASA I-II. <b>Periodo de realización:</b> No indicado. El artículo fue publicado 09/2014	<b>Número de participantes / grupo:</b> Los pacientes fueron asignados al azar y trataron con 6% HEA 130/0,4 (Voluven®, Fresenius Kabi, Pekín, China) (grupo HEA, n = 30) o convencional 3.3% de AH (ZLB, Behring®, Marburg, Alemania) (grupo AH, n = 30) como una solución de cebado durante las cirugías BCP. <b>Características de los participantes:</b> Cirugía de reparación de defectos septales (atriales, ventriculares o mixtos)	<b>Intervención grupo experimental:</b> Para el grupo de HEA, se preparó la solución de cebado como: 250 ml de 6% HEA 13 /0,4, 50 ml de NaHCO3 al 5% y 1 unidad de una suspensión de glóbulos rojos. <b>Intervención grupo control:</b> Para el grupo AH, la solución de cebado se preparó como: 50 ml de 20% de AH, 50 ml de NaHCO3 al 5% y 1 unidad de suspensión de glóbulos rojos. <b>Periodo de seguimiento:</b> La administración de líquidos, pérdida de sangre, el volumen de los productos sanguíneos alogénicos y la función renal se midieron durante la operación y 6 horas después de la operación. <b>Pérdidas post aleatorización:</b> Ns/No aplicable	<b>Magnitud del efecto ( + intervalos de confianza / valor p):</b> La transfusión de eritrocitos durante el 1er día PO fue sig mayor para AH que para HEA (59 (34) vs 27 (34) ml, p menor de 0,01). El vol de orina IO fue sig mayor para HEA que para AH (99 (61) vs 71 (39) ml, p menor de 0,05). El input total IO fue sig menor para HEA que para AH (504 (90) vs 635 (106) ml/kg, p menor de 0,05). La POC IO y el 1er día PO fueron sig mayores para HEA que para AH (15,1 (1,6) vs 11,9 (1,8) mmHg, p menor de 0,05 y 22,6 (2,2) vs 20,1 (1,8) mmHg, p menor de 0,05). Estancia en UCI y mortalidad fueron similares en ambos grupos. <b>Efectos adversos:</b> No se produjeron reintervenciones o muertes.	<b>Conclusiones:</b> El estudio demostró que el 6% HEA 130/0,4 dio como resultado el mantenimiento eficiente de la POC IO, con balance de líquidos menor en comparación con el cebado convencional de 3,3% de AH de para pacientes con CEC El tratamiento con esta solución durante la CEC puede reducir los costes y ofrecer resultados equivalentes a AH en pacientes pediátricos. Por lo tanto, el 6% HEA 130/0,4 puede representar una alternativa válida al 3,3% de AH para cebar la CEC en pacientes pediátricos sometidos a cirugía cardíaca relativamente simples. Estos resultados preliminares requieren verificación por medio de estudios más amplios e integrales.	<b>Comentarios:</b> Sin comentarios. <b>Calidad de la evidencia:</b> Alta

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	EXPOSICIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES	COMENTARIOS / CALIDAD EVIDENCIA
<b>Cita abreviada:</b> Van der Linden 2015 <sup>1</sup>	<b>Diseño:</b> Estudio de cohortes retrospectivo con cohortes no simultáneas. <b>Objetivos:</b> Este análisis con emparejamiento por puntuación de propensión, tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de la sustitución de AH con HEA para la terapia de vol IO en niños sometidos a cirugía cardíaca con BCP. <b>Periodo de realización:</b> 01/2002-12/2010. AH 01/2002-2005 y HEA 2005-12/2010.	<b>Número de participantes / grupo:</b> Grupo HEA 1007 y grupo AH 498. <b>Características cohorte expuesta:</b> El circuito de CEC se cebó con HEA 130/0,4 al 6% en 0,9% de cloruro de sodio (Voluven; Fresenius Kabi, Bad Homburg, Alemania). Para la reposición de vol IO los pac podrían recibir hasta 50 ml/kg/día de HEA 130/0,4 al 6%. <b>Características cohorte no expuesta:</b> El circuito de CEC se cebó con AH al 4%. Para la reposición de vol IO los pac podrían recibir hasta 50 ml/kg/día de AH.	<b>Factor de exposición:</b> Para la reposición de vol IO, incluyendo cebado de la CEC, los pac podrían recibir hasta 50 ml/kg/día de HEA 130/0,4 al 6% o AH. <b>Tipo de Comparación:</b> Comparación entre presencia y ausencia del factor. Análisis de emparejamiento por puntuación de propensión. <b>Periodo de seguimiento:</b> Se registró la incidencia de transfusión de glóbulos rojos, FFP y plaquetas IO y durante los 3 1os días del PO. Hb, hto y creatinina se midieron en el PreO y en los días 1 y 3. <b>Perdidas: n° / grupo:</b> 337(18%)/No especificado el grupo.	<b>Resultados:</b> La pérdida de sangre IO, hasta el 3er día PO y calculada hasta el 3er día PO fue sig < para HEA que para AH (35,8(28,6) vs 48,6(28,6) ml; 70,3(55,2) vs 87,1(77,2) ml; y 24,7(19,3) vs 37,9(26,9) ml). La creatinina el 1er y 3er día PO fue sig < para HEA que para AH (0,37(0,18) vs 0,45(0,3) ml; 0,28(0,17) vs 0,41(0,39) ml). Vol de cebado de CEC, hemodilución, transfusión de sangre, transfusión de eritrocitos, trasfusión de FFP, output e input total fueron sig < para HEA que para AH. Todas las p sig menores de 0,001. Hb el 1er y 3er día PO, estancia en UCI y estancia hospitalaria, IRA y mortalidad fueron similares (p > 0,05).	<b>Conclusiones:</b> Estos resultados confirman que el uso de HEA para la reposición de volumen en los niños durante la cirugía cardíaca con BCP es tan seguro como AH. Además, su uso podría estar asociado con una menor acumulación de líquidos. Se necesitan grandes estudios para evaluar si la reducción en la acumulación de líquido podría tener un impacto significativo sobre la morbilidad y la mortalidad postoperatoria.	<b>Comentarios:</b> Método regular. Resultados regular. Conclusiones regular. Conflictos de interés regular. <b>Calidad de la evidencia:</b> Media

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES	COMENTARIOS / CALIDAD EVIDENCIA
<b>Cita abreviada:</b> Boldt 1993 <sup>18</sup>	<b>Diseño:</b> Ensayo clínico aleatorizado y enmascarado a los participantes en el mismo. <b>Objetivos:</b> El objetivo de este estudio fue establecer si el HEA podría ser utilizado con seguridad para la reposición de volumen en niños sometidos a cirugía cardíaca. <b>Periodo de realización:</b> No indicado. El estudio fue aceptado el 24/12/1992	<b>Número de participantes / grupo:</b> En 30 niños consecutivos sometidos a cirugía cardíaca, se dan dos tipos diferentes de líquido al azar para la reposición de volumen en el período previo a la derivación. En el grupo 1 (n=15), solución de hidroxietilalmidón de bajo peso molecular (HEA-PMB) (6% HEA, peso molecular medio 200 000 Da, sustitución molar 0,5) y en el grupo 2 (n=15) albúmina (AH) al 20% fueron infundidos desde la inducción de la anestesia hasta el comienzo del BCP. <b>Características de los participantes:</b> Pacientes pediátricos sometidos a cirugía de reparación de malformaciones cardíacas congénitas (tetralogía de Fallot, defecto septal auricular y ventricular, shunt aorto-pulmonar, reparación del canal auriculo-ventricular u otras cirugías)	<b>Intervención grupo experimental:</b> Fue administrada una solución de HEA-PMB al 6% (HEA 200/0,5) (Fresenius) (n=15) para alcanzar un estado hemodinámico estable en el período previo al BCP. <b>Intervención grupo control:</b> Fue administrada una solución de AH al 20% (Behring) (n=15) para alcanzar un estado hemodinámico estable en el período previo al BCP. <b>Periodo de seguimiento:</b> La monitorización hemodinámica y valores de laboratorio se midieron hasta la mañana del 1er día PO. <b>Pérdidas post aleatorización:</b> Ns/No aplicable	<b>Magnitud del efecto ( + intervalos de confianza / valor p):</b> Los coloides utilizados IO fueron mayores para HEA que para AH (106 (11) vs 67 (22) ml, y 12,1 (3,4) vs 8,5 (2,8) ml/kg, ambas p menor de 0,05). El vol de orina durante el BCP fue sig menor para HEA que para AH (60 (20) vs 140 (30) ml, p menor de 0,05). La albuminemia desde antes del BCP hasta el final de la cirugía permaneció menor para HEA que para AH (p menor de 0,05). Las reacciones anafilácticas o el edema pulmonar fueron similares. <b>Efectos adversos:</b> Las reacciones anafilácticas o el edema pulmonar fueron similares.	<b>Conclusiones:</b> Se puede concluir que la solución de HEA-PMB se puede utilizar de manera efectiva y segura para la reposición de volumen en el período previo al BCP en los niños sometidos a cirugía cardíaca.	<b>Comentarios:</b> Sin comentarios. <b>Calidad de la evidencia:</b> Media

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES	COMENTARIOS / CALIDAD EVIDENCIA
<b>Cita abreviada:</b> Brutocao 1996 <sup>55</sup>	<b>Diseño:</b> Ensayo clínico aleatorizado y enmascarado para los participantes y personal. <b>Objetivos:</b> Hidroxietilalmidón se comparó con la albúmina en los niños después del BCP para determinar si el uso de hidroxietilalmidón se asoció con un aumento de hemorragia clínica o alteración de las pruebas de coagulación. <b>Periodo de realización:</b> No indicado. El estudio fue publicado en 04/1996.	<b>Número de participantes / grupo:</b> Veinte niños recibieron hidroxietilalmidón al 6%, y 18 recibieron albúmina al 5%. <b>Características de los participantes:</b> Pacientes pediátricos programados para la reparación de las cardiopatías congénitas cianóticas (tetralogía de Fallot, doble salida ventricular derecha, el tronco arterioso y ventrículo único) y acianóticas (defecto septal ventricular, defecto del tabique auricular, estenosis de la válvula aórtica, e insuficiencia mitral).	<b>Intervención grupo experimental:</b> Fueron asignados para recibir hidroxietilalmidón como expansor del volumen postoperatorio durante las primeras 24 horas después de la cirugía. <b>Intervención grupo control:</b> Fueron asignados para recibir albúmina como expansor del volumen postoperatorio durante las primeras 24 horas después de la cirugía. <b>Periodo de seguimiento:</b> Drenaje del tubo torácico, producción de orina, y terapia intravenosa fueron monitoreados durante el período de estudio de 24 horas. <b>Pérdidas post aleatorización:</b> 9/no especificado	<b>Magnitud del efecto ( + intervalos de confianza / valor p):</b> El TP IO tras administrar 30 ml/kg fue mayor para HEA que para AH (17,2 (1) vs 14,6 (1,4) seg, p=0,006). El TTP IO tras administrar 30 ml/kg mostró una tendencia a ser mayor para HEA que para AH (51,8 (9,9) vs 43,8 (4,5) seg, p=0,050). Para el TTP, TP, TT, recuento plaquetario y hto IO tras administrar 20 ml/kg no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (p mayor de 0,05). <b>Efectos adversos:</b> No evaluados.	<b>Conclusiones:</b> Este estudio demostró que el hidroxietilalmidón al 6% es seguro y efectivo como expansor del volumen plasmático en el tratamiento postoperatorio de los niños, usando volúmenes de hasta 20 ml/kg. Se sugiere una cercana vigilancia de laboratorio y evaluación cuidadosa de la hemorragia clínica cuando se administran dosis más grandes de hidroxietilalmidón debido a la prolongación del tiempo de protrombina con más de 20 ml/kg de hidroxietilalmidón.	<b>Comentarios:</b> No se define la intervención claramente (hidroxietilalmidón sin especificar) por lo que los apartados pregunta de investigación y validez externa se clasifican como regular. Estudio parcialmente financiado por la industria farmacéutica por lo que el apartado conflictos de interés se califica como regular. <b>Calidad de la evidencia:</b> Media

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES	COMENTARIOS / CALIDAD EVIDENCIA
<b>Cita abreviada:</b> Mulavisala 2012 <sup>123</sup>	<b>Diseño:</b> Estudio controlado, prospectivo, aleatorizado y no enmascarado. <b>Objetivos:</b> Evaluar si HEA 130/0,4 es comparable a la solución de gelatina succinilada modificada (MSG) al 4% como expansor del volumen plasmático para pacientes pediátricos sometidos a cirugía cardíaca. <b>Periodo de realización:</b> No indicado. Artículo enviado el 01/10/2001	<b>Número de participantes / grupo:</b> 49 niños fueron asignados al azar para recibir HEA (n=28) o MSG (n=21) durante el período previo al BCP. <b>Características de los participantes:</b> El tipo de cirugías realizadas incluyen, aortoplastia, cierre de defecto septal atrial (ASD), cierre de defecto septal ventricular (VSD), cierre de ASD y VSD combinado, derivación de Glenn bidireccional, reemplazo de válvula aórtica con reparación de válvula mitral, septectomía auricular, reparación intracardiaca de tetralogía de Fallot, cirugía de Rastelli, procedimiento de Senning y resección de membrana subaórtica .	<b>Intervención grupo experimental:</b> Niños asignados para recibir HEA 130/0,4 al 6% (Voluven®, Fresenius Kabi) (n=28) dosis máxima de 16 ml/kg/día durante el período previo al BCP. <b>Intervención grupo control:</b> Niños asignados para recibir MSG al 4% (Gelofusine®, B. Braun) (n=21) dosis máxima de 16 ml/kg/día durante el período previo al BCP. <b>Periodo de seguimiento:</b> Evaluación de la coagulación con TEG, pruebas de laboratorio hematológicas y bioquímicas, pérdida de sangre y necesidades de transfusión hasta el 1er día PO. <b>Pérdidas post aleatorización:</b> 7/MSG	<b>Magnitud del efecto ( + intervalos de confianza / valor p):</b> No hubo diferencias estadísticamente sig para pérdida de sangre durante el 1er día PO (p=0,230), estancia en UCI (p=0,670) y estancia hospitalaria (p=0,860). <b>Efectos adversos:</b> No se describe la aparición de efectos adversos.	<b>Conclusiones:</b> Nuestro estudio muestra que el HEA 130/0,4, administrado en el período previo al BCP a una dosis máxima diaria de 16 ml/kg, no afecta negativamente a los parámetros de coagulación de TEG. HEA 130/0,4 no aumenta los requisitos de pérdida de sangre o transfusiones postoperatorias en comparación con MSG en los niños sometidos a cirugía cardíaca con CEC.	<b>Comentarios:</b> Sin comentarios. <b>Calidad de la evidencia:</b> Alta

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES	COMENTARIOS / CALIDAD EVIDENCIA
<b>Cita abreviada:</b> Witt 2008 <sup>124</sup>	<b>Diseño:</b> Estudio prospectivo, aleatorizado y no enmascarado. <b>Objetivos:</b> Para probar la hipótesis de que la reposición de vol moderada con las sol de coloides sintéticos HEA (130/0,42) al 6% y GEL al 4% influye en el equilibrio ácido-base en pacientes pediátricos durante cirugía mayor, se realizó un estudio clínico, prospectivo y aleatorizado en niños para recibir 10 ml/kg de HEA 130/0,42 al 6% o GEL al 4%. <b>Periodo de realización:</b> 09/2006-10/2007	<b>Número de participantes / grupo:</b> 50 pacientes pediátricos consecutivos, de edades 0-12 años, programados para cirugía pediátrica mayor fueron incluidos en este estudio prospectivo y asignados al azar de una lista generada por ordenador en dos grupos de 25 niños cada uno. <b>Características de los participantes:</b> Pacientes pediátricos programados para cirugía mayor (abdominal, urogenital o torácica).	<b>Intervención grupo experimental:</b> Los pacientes recibieron 10 ml/kg de HEA 130/0,42/6:2 al 6% (Venofundin_, B.Braun) intravenoso, durante entre 30min y 1h. <b>Intervención grupo control:</b> Los pacientes recibieron 10 ml/kg de GEL al 4% (Gelafundin_, B.Braun) intravenoso, durante entre 30min y 1h. <b>Periodo de seguimiento:</b> Antes y después de la administración de coloides, se recogió una muestra de sangre para analizar hb, hto, electrolitos y parámetros ácido-base. <b>Pérdidas post aleatorización:</b> Los 50 pacientes aleatorizado recibieron el tratamiento asignado, completaron el protocolo del estudio y se analizaron como fueron designados..	<b>Magnitud del efecto ( + intervalos de confianza / valor p):</b> El cloruro fue mayor para HEA que para GEL (108,1(2,5) vs 106,2(2,2) milimoles/l, p=0,005). El anión gap fue menor para el HEA que para GEL (11(4,4) vs 15(2,6) milimoles/l, p menor de 0,001). La diferencia de iones fuertes fue menor para HEA que para GEL (32,26(3,08) vs 35,08 (2,82) milimoles/l, p=0,001). Hto, hb y EA fueron similares (p menor de 0,05). <b>Efectos adversos:</b> Debido a las características de seguridad clínica, no se observaron síntomas o signos de eventos adversos en los 50 niños inscritos.	<b>Conclusiones:</b> El reemplazo de plasma intraoperatoria moderado con coloides sintéticos HEA y GEL conduce a una disminución de la DIF y, en el caso de HEA, a una disminución significativa en el anión gap en niños. Estas alteraciones pueden dar lugar a una posible interpretación errónea cuando el anión gap y el DIF se utilizan para el diagnóstico diferencial de los trastornos metabólicos durante la cirugía pediátrica mayor.	<b>Comentarios:</b> Los artículos Witt 2008 y Osthaus 2009 se refieren al mismo ECA. El periodo de seguimiento es muy corto, por lo que el método se califica como regular. <b>Calidad de la evidencia:</b> Media

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES	COMENTARIOS / CALIDAD EVIDENCIA
<b>Cita abreviada:</b> Osthaus 2009 <sup>125</sup>	<b>Diseño:</b> Estudio prospectivo aleatorizado aparentemente no enmascarado. <b>Objetivos:</b> Se realizará un estudio prospectivo, aleatorizado, para verificar la hipótesis de que el HEA 130/0,42/6:1 al 6% y la infusión gelatina modificada al 4% influyen en los parámetros de la tromboelastografía (TEM) en los niños de la misma manera y en la misma medida. <b>Periodo de realización:</b> No indicado. Artículo aceptado el 22/10/2008.	<b>Número de participantes / grupo:</b> Tamaño de muestra de 25 pacientes por grupo. <b>Características de los participantes:</b> Pacientes pediátricos programados para cirugía mayor (abdominal, urogenital, cardíaca a corazón abierto, torácica, intervenciones diagnósticas y resección tumoral).	<b>Intervención grupo experimental:</b> Los niños recibieron 10 ml/kg de HEA 130/0,42/6:2 al 6% (Venofundin, B. Braun). La velocidad de la infusión se ajustó al objetivo hemodinámico dirigida. <b>Intervención grupo control:</b> Los niños fueron recibieron 10 ml/kg de gelatina al 4% (Gelifundin, B. Braun). La velocidad de la infusión se ajustó al objetivo hemodinámico dirigida. <b>Periodo de seguimiento:</b> Cuando se detuvo la infusión, se recogió una 2ª muestra de sangre. <b>Pérdidas post aleatorización:</b> Los 50 pacientes aleatorizados recibieron tratamiento pretendido y completaron el protocolo.	<b>Magnitud del efecto ( + intervalos de confianza / valor p):</b> No hubo dif estadísticamente sig para hto ( $p=0,981$ ), pérdida de sangre ( $p$ mayor de 0,05), hb ( $p=0,91$ ), reacción anafiláctica ( $p=1$ ), edema pulmonar ( $p=1$ ), insuficiencia renal aguda ( $p=1$ ) o eventos adversos ( $p=1$ ). <b>Efectos adversos:</b> Como se tomaron las precauciones de seguridad clínica apropiadas, no se observaron síntomas o signos de eventos adversos, tales como reacciones anafilácticas, edema o función renal alterada en ninguno de los 50 niños que participaron en el estudio.	<b>Conclusiones:</b> En conclusión, hemos podido demostrar que el producto de investigación, solución de HEA 130/0,42/6:1, administrado a una dosis de 10 ml/kg a los niños, tenía efectos comparables sobre la coagulación monitorizada con TEM como una solución de gelatina. La administración perioperatoria de HEA 130/0,42/6:1 no altera la coagulación en una medida por encima y más allá del efecto de la hemodilución.	<b>Comentarios:</b> Los artículos Witt 2008 y Osthaus 2009 se refieren al mismo ECA. El periodo de seguimiento es muy corto, por lo que el método se califica como regular. <b>Calidad de la evidencia:</b> Media

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES	COMENTARIOS / CALIDAD EVIDENCIA
<b>Cita abreviada:</b> Stoddart 1996 <sup>83</sup>	<b>Diseño:</b> Ensayo clínico aleatorizado y enmascarado. <b>Objetivos:</b> Comparar dos soluciones coloides, albúmina humana 4,5% y Haemaccel, en un estudio aleatorizado y enmascarado en 30 recién nacidos sometidos a cirugía mayor no cardíaca. <b>Periodo de realización:</b> No indicado. Artículo aceptado el 26/07/1995.	<b>Número de participantes / grupo:</b> Quince recién nacidos recibieron solución de albúmina humana al 4,5% (AH) y los otros recibieron Haemaccel (Hoechst). <b>Características de los participantes:</b> Recién nacidos sometidos a cirugía mayor no cardíaca (formación de colostomía, reparación de atresia duodenal, reparación de fistula traqueo-esofágica, reparación de onfalocelo, resección de intestino delgado, procedimiento de Ladd u otras cirugías).	<b>Intervención grupo experimental:</b> Quince recién nacidos recibieron solución de albúmina humana al 4,5% (AH) (volumen medio de 25,6 ml/kg, DE 9,5). <b>Intervención grupo control:</b> Quince recién nacidos recibieron Haemaccel (Hoechst) (24,9 ml/kg, DE 10). <b>Periodo de seguimiento:</b> Se extrajeron muestras de sangre venosa y arterial durante las 24 horas posteriores a la cirugía. <b>Pérdidas post aleatorización:</b> 1/No especificado el grupo.	<b>Magnitud del efecto ( + intervalos de confianza / valor p):</b> La albuminemia el 1er día PO fue mayor para AH que para GEL (33,06(3,69) vs 28,27(5,35) g/l, p=0,004). La dif de albuminemia entre PreO y 1er día PO fue menor para AH que para GEL (0,27(1,22) vs 6(1,34) g/l, p menor de 0,001). La Hb el 1er día PO fue menor para AH que para GEL (14,35(2,09) vs 17,43(3,03) g/l, p=0,001). La dif de Hb entre PreO y 1er día PO fue mayor para AH que para GEL (1,56(0,51) vs 0,43(0,5) g/l, p menor de 0,001). La dis de POC entre PreO y 1er día PO fue menor para AH que para GEL (-0,57(1,42) vs 1,56(0,51) mmHg, p menor de 0,001). No hubo dif para los EA (p mayor de 0,05). <b>Efectos adversos:</b> No hubo efectos adversos.	<b>Conclusiones:</b> Llegamos a la conclusión de que AH es el coloide superior para la reposición de volumen en recién nacidos sometidos a cirugía.	<b>Comentarios:</b> Sin comentarios. <b>Calidad de la evidencia:</b> Alta



REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES	COMENTARIOS / CALIDAD EVIDENCIA
<b>Cita abreviada:</b> Aly Hassan 1997 <sup>30</sup>	<b>Diseño:</b> Ensayo clínico aleatorizado aparentemente no enmascarado. <b>Objetivos:</b> Dieciséis pacientes (1-8 años) programados para cirugía mayor general fueron elegidos para el estudio. Se dividieron en dos grupos de acuerdo con la solución de sustitución utilizada para la hemodilución (HD); hidroxietilalmidón de peso molecular medio al 6% (HEA) o dextrano 60 al 6% (DEX). <b>Periodo de realización:</b> No indicado. El artículo fue aceptado el 21/06/1996.	<b>Número de participantes / grupo:</b> Dieciséis pacientes fueron elegidos para el estudio. Se dividieron en dos grupos de acuerdo con la solución de sustitución utilizada para la hemodilución; hidroxietilalmidón de peso molecular medio al 6% (HEA, n=8) o dextrano 60 al 6% (DEX, n=8). <b>Características de los participantes:</b> Pacientes pediátricos programados para cirugía mayor general (corrección de la deformidad de la pared torácica, operación de soave en segunda etapa con cierre de colostomía, extirpación de neuroblastoma, extirpación de tumor de Wilms y otras cirugías).	<b>Intervención grupo experimental:</b> Se administró hidroxietilalmidón 200/0,5 al 6% (HEA, HAES-Steril, Fresenius AG) como solución de sustitución utilizada para la hemodilución. <b>Intervención grupo control:</b> Se administró dextrano 60 al 6% (DEX, Macrodex, SCHIWA GmbH) como solución de sustitución utilizada para la hemodilución. Premedicación para prevenir reacciones anafilácticas. <b>Periodo de seguimiento:</b> Los parámetros fueron medidos y/o calculados durante 6 horas después de la operación. <b>Pérdidas post aleatorización:</b> No se produjeron pérdidas post-aleatorización	<b>Magnitud del efecto (+ intervalos de confianza / valor p):</b> La cantidad de sangre retirada fue mayor para HEA que para DEX (553,88(154,39) vs 354,88(180,04) ml, p=0,028). El índice cardíaco intraoperatorio fue menor para HEA que para DEX (5,4 (0,84) vs 7,3 (0,74) l/min/m <sup>2</sup> , p menor de 0,05). No hubo dif para la pérdida de sangre intraoperatoria (p=0,13) ni para los efectos adversos (p=1). <b>Efectos adversos:</b> No se observaron efectos secundarios de los coloides.	<b>Conclusiones:</b> La hemodilución isovolémica (Hct aproximadamente del 17%) es bien tolerada por los niños sometidos a cirugía mayor electiva; la oxigenación global del tejido se conservó durante todo el procedimiento y las dos soluciones utilizadas para la hemodilución fueron igualmente efectivas.	<b>Comentarios:</b> Sin comentarios. <b>Calidad de la evidencia:</b> Media

# Anexo V: Tablas de riesgo de sesgo de los estudios incluidos

Boldt 1993<sup>18</sup>

Sesgo	Juicio de los autores	Soporte para el juicio
Generación de la secuencia (sesgo de selección)	Bajo riesgo	De acuerdo a una secuencia aleatorizada.
Ocultación de la asignación (sesgo de selección)	Riesgo poco claro	Información insuficiente para permitir una evaluación de “Bajo riesgo” o “Alto riesgo”.
Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)	Bajo riesgo	Toda infusión de volumen fue solicitada por los anestesistas que no participaron en el estudio y que fueron cegados al volumen dado. Toda la terapia de volumen dentro del período de estudio estuvo a cargo de especialistas de cuidados intensivos pediátricos que fueron cegados a la agrupación.
Cegamiento de los evaluadores de resultado (sesgo de detección)	Riesgo poco claro	El estudio no abordó esta variable.
Datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste)	Riesgo poco claro	No se proporciona el número de pacientes incluidos para cada variable de resultado.
Notificación selectiva de los resultados (sesgo de notificación)	Riesgo poco claro	Información insuficiente para permitir una evaluación de “Bajo riesgo” o “Alto riesgo”.
Otras fuentes de sesgo	Bajo riesgo	El estudio parece estar libre de otras fuentes de sesgo.

Brutocao 1996<sup>55</sup>

Sesgo	Juicio de los autores	Soporte para el juicio
Generación de la secuencia (sesgo de selección)	Riesgo poco claro	Los sujetos fueron asignados al azar para recibir ya sea hidroxietilalmidón al 6% o albúmina al 5% albúmina como terapia de reemplazo con coloides después de la cirugía. Información insuficiente para permitir una evaluación de “Bajo riesgo” o “Alto riesgo”.
Ocultación de la asignación (sesgo de selección)	Riesgo poco claro	Información insuficiente para permitir una evaluación de “Bajo riesgo” o “Alto riesgo”.
Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)	Bajo riesgo	La cantidad total de la terapia con coloides fue determinada por los proveedores de atención cegados a la asignación al azar.
Cegamiento de los evaluadores de resultado (sesgo de detección)	Riesgo poco claro	El estudio no abordó esta variable.
Datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste)	Riesgo poco claro	No se proporciona el número de pacientes incluidos para cada variable de resultado.
Notificación selectiva de los resultados (sesgo de notificación)	Riesgo poco claro	Información insuficiente para permitir una evaluación de “Bajo riesgo” o “Alto riesgo”.
Otras fuentes de sesgo	Bajo riesgo	El estudio parece estar libre de otras fuentes de sesgo.

Haas 2007<sup>121</sup>

Sesgo	Juicio de los autores	Soporte para el juicio
Generación de la secuencia (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Usando una lista de aleatorización generada por ordenador, los niños recibieron albúmina al 5% (albúmina), hidroxietilalmidón 130/0,4 al 6% (HEA), o la solución de gelatina succinilada al 4% (gelatina).
Ocultación de la asignación (sesgo de selección)	Riesgo poco claro	Información insuficiente para permitir una evaluación de “Bajo riesgo” o “Alto riesgo”.
Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)	Riesgo poco claro	El estudio no abordó esta variable.
Cegamiento de los evaluadores de resultado (sesgo de detección)	Riesgo poco claro	El estudio no abordó esta variable.
Datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste)	Riesgo poco claro	No se proporciona el número de pacientes incluidos para cada variable de resultado.
Notificación selectiva de los resultados (sesgo de notificación)	Riesgo poco claro	Información insuficiente para permitir una evaluación de “Bajo riesgo” o “Alto riesgo”.
Otras fuentes de sesgo	Bajo riesgo	El estudio parece estar libre de otras fuentes de sesgo.

Hanart 2009<sup>80</sup>

Sesgo	Juicio de los autores	Soporte para el juicio
Generación de la secuencia (sesgo de selección)	Bajo riesgo	En cada subgrupo, los niños fueron asignados al azar para recibir hasta 50 ml/kg de albúmina al 4% (grupo AH: n 59) o HES 130/0,4 al 6% (grupo HEA: n 60) para la reposición de volumen de líquidos intraoperatoria incluyendo el líquido de cebado de la circulación extracorpórea utilizando un código aleatorio generado por computadora.
Ocultación de la asignación (sesgo de selección)	Bajo riesgo	La asignación de la aleatorización se ocultó en un sobre que se abrió antes del inicio de la anestesia y la cirugía, y el coloide aleatorizado fue comunicado al anestesiólogo responsable de la atención intraoperatoria del paciente.
Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)	Bajo riesgo	Los cuidadores en la unidad de cuidados intensivos y los observadores del estudio fueron cegados para la asignación de coloides intraoperatoria.
Cegamiento de los evaluadores de resultado (sesgo de detección)	Bajo riesgo	La ausencia de una comparación doble ciego puro también puede representar una limitación de este estudio. Sin embargo, la variable de resultado primaria fue la pérdida de sangre calculada, la cual fue determinada sin conocer el grupo de asignación de los pacientes.
Datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste)	Riesgo poco claro	No se proporciona el número de pacientes incluidos para cada variable de resultado.
Notificación selectiva de los resultados (sesgo de notificación)	Riesgo poco claro	Información insuficiente para permitir una evaluación de “Bajo riesgo” o “Alto riesgo”.
Otras fuentes de sesgo	Bajo riesgo	El estudio parece estar libre de otras fuentes de sesgo.

Aly Hassan 1997<sup>30</sup>

SesgoPMM	Juicio de los autores	Soporte para el juicio
Generación de la secuencia (sesgo de selección)	Riesgo poco claro	Los niños fueron asignados aleatoriamente a dos grupos de acuerdo con el diluyente utilizado: Grupo HEA; donde el HEA-PMM al 6% (200.000, 0,5; HAES-Steril, Fresenius AG, Bad Homburg, Alemania) se utilizó y el grupo DEX donde se utilizó el dextrano 60 al 6% (Macrodex, Schiwa GmbH, Glandorf, Alemania). Información insuficiente para permitir una evaluación de “Bajo riesgo” o “Alto riesgo”.
Ocultación de la asignación (sesgo de selección)	Riesgo poco claro	Información insuficiente para permitir una evaluación de “Bajo riesgo” o “Alto riesgo”.
Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)	Riesgo poco claro	El estudio no abordó esta variable.
Cegamiento de los evaluadores de resultado (sesgo de detección)	Riesgo poco claro	El estudio no abordó esta variable.
Datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste)	Bajo riesgo	Todos los pacientes asignados al azar incluidos para cada variable de resultado.
Notificación selectiva de los resultados (sesgo de notificación)	Riesgo poco claro	Información insuficiente para permitir una evaluación de “Bajo riesgo” o “Alto riesgo”.
Otras fuentes de sesgo	Bajo riesgo	El estudio parece estar libre de otras fuentes de sesgo.

Sesgo	Juicio de los autores	Soporte para el juicio
Generación de la secuencia (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Los pacientes fueron asignados al azar utilizando una tabla de números aleatorios generados por ordenador y se trataron con HEA 130/0,4 al 6% (Voluven®, Fresenius Kabi, Pekín, China) (grupo HEA, n = 30) o la albúmina humana convencional al 3.3% (ZLB, Behring® , Marburg, Alemania) (grupo AH, n = 30) como solución de cebado durante las cirugías con circulación extracorpórea.
Ocultación de la asignación (sesgo de selección)	Riesgo poco claro	Información insuficiente para permitir una evaluación de “Bajo riesgo” o “Alto riesgo”.
Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)	Riesgo poco claro	El estudio no abordó esta variable.
Cegamiento de los evaluadores de resultado (sesgo de detección)	Riesgo poco claro	El estudio no abordó esta variable.
Datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste)	Riesgo poco claro	No se proporciona el número de pacientes incluidos para cada variable de resultado.
Notificación selectiva de los resultados (sesgo de notificación)	Riesgo poco claro	Información insuficiente para permitir una evaluación de “Bajo riesgo” o “Alto riesgo”.
Otras fuentes de sesgo	Bajo riesgo	El estudio parece estar libre de otras fuentes de sesgo.

Mulavisala 2012<sup>123</sup>

Sesgo	Juicio de los autores	Soporte para el juicio
Generación de la secuencia (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Los pacientes fueron asignados al azar para recibir HEA 130/0,4 al 6% (Voluven®, Fresenius Kabi, Bad Homburg, Alemania) o la gelatina succinilada modificada al 4% (Gelofusine®, B. Braun, Melsungen, Alemania) hasta la dosis máxima de 16 ml/kg/día como reemplazo de volumen previo al BCP. Cada paciente cualificado para la entrada en el estudio se le asigna un número al azar (en sentido estricto consecutivamente en el orden cronológico de entrada), que asigna al paciente a uno de los grupos de tratamiento.
Ocultación de la asignación (sesgo de selección)	Riesgo poco claro	Información insuficiente para permitir una evaluación de “Bajo riesgo” o “Alto riesgo”.
Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)	Alto riesgo	Debido a las diferencias notables en el color y la viscosidad de las soluciones de estudio, el cegamiento del investigador al tipo de infusión no fue posible.
Cegamiento de los evaluadores de resultado (sesgo de detección)	Riesgo poco claro	El estudio no abordó esta variable.
Datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste)	Alto riesgo	El motivo de que falten datos de resultado puede estar relacionados con el resultado real, ya sea con desequilibrio en los números o las razones de la falta de datos a través de los grupos de intervención.
Notificación selectiva de los resultados (sesgo de notificación)	Riesgo poco claro	Información insuficiente para permitir una evaluación de “Bajo riesgo” o “Alto riesgo”.
Otras fuentes de sesgo	Bajo riesgo	El estudio parece estar libre de otras fuentes de sesgo.



Osthaus 2009<sup>125</sup>

Sesgo	Juicio de los autores	Soporte para el juicio
Generación de la secuencia (sesgo de selección)	Bajo riesgo	El tratamiento se realiza de acuerdo a una lista de aleatorización generada por ordenador.
Ocultación de la asignación (sesgo de selección)	Bajo riesgo	El anestesiólogo a cargo fue informado acerca de la asignación del tratamiento antes de la infusión de expansión.
Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)	Riesgo poco claro	El estudio no abordó esta variable.
Cegamiento de los evaluadores de resultado (sesgo de detección)	Riesgo poco claro	El estudio no abordó esta variable.
Datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste)	Bajo riesgo	Todos los pacientes asignados al azar incluidos para cada variable de resultado.
Notificación selectiva de los resultados (sesgo de notificación)	Riesgo poco claro	Información insuficiente para permitir una evaluación de “Bajo riesgo” o “Alto riesgo”.
Otras fuentes de sesgo	Bajo riesgo	El estudio parece estar libre de otras fuentes de sesgo.

Standl 2008<sup>59</sup>

Sesgo	Juicio de los autores	Soporte para el juicio
Generación de la secuencia (sesgo de selección)	Riesgo poco claro	Los pacientes fueron asignados al azar para recibir HEA 130/0,4 o albúmina humana para la administración de volúmenes perioperatoria. Información insuficiente para permitir una evaluación de “Bajo riesgo” o “Alto riesgo”.
Ocultación de la asignación (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Sin embargo, los pacientes fueron asignados al azar a uno de los dos grupos de tratamiento por medio de sobres de aleatorización sellados que se abrieron por el investigador sólo después de la inscripción final del paciente.
Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)	Riesgo poco claro	Debido a las diferencias notables en el color y la viscosidad de las soluciones de estudio el cegamiento del investigador con el tipo de infusión no fue posible.
Cegamiento de los evaluadores de resultado (sesgo de detección)	Riesgo poco claro	El estudio no abordó esta variable.
Datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste)	Riesgo poco claro	No se proporciona el número de pacientes incluidos para cada variable de resultado.
Notificación selectiva de los resultados (sesgo de notificación)	Riesgo poco claro	Información insuficiente para permitir una evaluación de “Bajo riesgo” o “Alto riesgo”.
Otras fuentes de sesgo	Bajo riesgo	El estudio parece estar libre de otras fuentes de sesgo.

Stoddart 1996<sup>83</sup>

Sesgo	Juicio de los autores	Soporte para el juicio
Generación de la secuencia (sesgo de selección)	Riesgo poco claro	Los recién nacidos que requieren coloides para mantener el volumen intravascular durante la cirugía fueron asignados al azar para recibir ya sea solución de albúmina humana al 4,5% o Haemaccel. Información insuficiente para permitir una evaluación de “Bajo riesgo” o “Alto riesgo”.
Ocultación de la asignación (sesgo de selección)	Riesgo poco claro	Información insuficiente para permitir una evaluación de “Bajo riesgo” o “Alto riesgo”.
Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)	Bajo riesgo	La solución de albúmina humana y Haemaccel tienen un color pajizo similar por lo que el anestesista dando el coloide no era consciente de su identidad.
Cegamiento de los evaluadores de resultado (sesgo de detección)	Riesgo poco claro	El estudio no abordó esta variable.
Datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste)	Bajo riesgo	Todos los pacientes asignados al azar fueron incluidos para cada uno de las variables de resultado (excepto la presión osmótica coloidal).
Notificación selectiva de los resultados (sesgo de notificación)	Riesgo poco claro	Información insuficiente para permitir una evaluación de “Bajo riesgo” o “Alto riesgo”.
Otras fuentes de sesgo	Bajo riesgo	El estudio parece estar libre de otras fuentes de sesgo.

## Van der Linden 2013<sup>79</sup>

Sesgo	Juicio de los autores	Soporte para el juicio
Generación de la secuencia (sesgo de selección)	Bajo riesgo	La aleatorización de los pacientes se realizó por medio de una macro escrito en SAS®, versión 9.3.1. (SAS Institute Inc., Cary, NC). El programa de ordenador utiliza el método de bloques permutados al azar. El tamaño del bloque era de cuatro, lo cual no fue revelado a los centros de investigación antes del cierre de la base de datos.
Ocultación de la asignación (sesgo de selección)	Bajo riesgo	El secreto de los códigos de aleatorización fue garantizado por el hecho de que el estadístico que hizo la aleatorización fue diferente del estadístico que hizo el análisis. Esto aseguró el cegamiento de todo el personal del estudio hasta que el código de aleatorización se rompió después del cierre de la base de datos.
Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)	Bajo riesgo	El cegamiento de la medicación del estudio se llevó a cabo por un tercer fabricante en Alemania, de conformidad con los requisitos pertinentes de la buena práctica médica. El fármaco de estudio se marcó con el número de aleatorización correspondiente, lo que permitió una administración doble ciego para el paciente. La asignación a los grupos de tratamiento no era conocido por ninguno de los investigadores, cirujanos, enfermeras, pacientes o el patrocinador (Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Bad Homburg, Alemania) hasta la finalización del estudio. Esto también se aplica al gestor de datos (Omnicare Clinical Research Inc., King of Prussia, PA) y los estadísticos (Datamap GmbH, Freiburg, Alemania) que participan en el análisis del estudio.
Cegamiento de los evaluadores de resultado (sesgo de detección)	Bajo riesgo	La asignación a los grupos de tratamiento no era conocida por ninguno de los investigadores, cirujanos, enfermeras.
Datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste)	Riesgo poco claro	Todos los pacientes asignados al azar fueron incluidos para cada resultado (excepto uno en el grupo de albúmina). Para las variables de resultado continuas, el tamaño del efecto plausible (diferencia de medias o diferencia de medias estandarizada) entre los resultados faltantes no fue suficiente como para tener un efecto clínicamente relevante en el tamaño del efecto observado.
Notificación selectiva de los resultados (sesgo de notificación)	Bajo riesgo	El protocolo del estudio está disponible y todos las variables de resultado del estudio (primarias y secundarias) pre-especificadas que son de interés para la revisión han sido reportados en la forma pre-especificada (ensayo ClinicalTrials.gov identificador no. NCT00860405 y EudraCT. 2008- 006749-18)
Otras fuentes de sesgo	Bajo riesgo	El estudio parece estar libre de otras fuentes de sesgo.

## Witt 2008<sup>124</sup>

Sesgo	Juicio de los autores	Soporte para el juicio
Generación de la secuencia (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Después de la aprobación del Comité de Ética local y el consentimiento informado de los padres por escrito, 50 pacientes pediátricos consecutivos, con edades entre 0-12 años, programados para cirugía pediátrica mayor fueron incluidos en este estudio prospectivo y aleatoriamente asignados por una lista generada por ordenador en dos grupos de 25 niños cada uno.
Ocultación de la asignación (sesgo de selección)	Riesgo poco claro	Información insuficiente para permitir una evaluación de “Bajo riesgo” o “Alto riesgo”.
Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)	Alto riesgo	Las variables de resultado del estudio fueron objetivas y no susceptibles a sesgo del investigador. El diseño del estudio, por lo tanto, no requería el cegamiento del anestesista responsable.
Cegamiento de los evaluadores de resultado (sesgo de detección)	Riesgo poco claro	El estudio no abordó esta variable.
Datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste)	Riesgo poco claro	No se proporciona el número de pacientes incluidos para cada variable de resultado.
Notificación selectiva de los resultados (sesgo de notificación)	Riesgo poco claro	Información insuficiente para permitir una evaluación de “Bajo riesgo” o “Alto riesgo”.
Otras fuentes de sesgo	Bajo riesgo	El estudio parece estar libre de otras fuentes de sesgo.

# Anexo VI: Variables de resultado analizadas en los estudios incluidos

Variables de resultado	Haas 2007 <sup>121</sup>	Standl 2008 <sup>49</sup>	Hanart 2009 <sup>90</sup>	Van der Linden 2013 <sup>79</sup>	Miao 2014 <sup>122</sup>	Van der Linden 2015 <sup>1</sup>	Boldt 1993 <sup>18</sup>	Brutocao 1996 <sup>35</sup>	Haas 2007 <sup>121</sup>	Mulavisala 2012 <sup>23</sup>	Witt 2008 <sup>124</sup>	Osthaus 2009 <sup>125</sup>	Stoddart 1996 <sup>83</sup>	Haas 2007 <sup>121</sup>	Aly Hassan 1997 <sup>30</sup>
Coloides (IO) (ml)		x				x				x					
Coloides (IO) (ml/kg)			x	x		x							x		
Coloides (IO) (ml o ml/kg)		x	x	x		x									
Coloides (24hs PO) (ml)		x													
Coloides (24hs PO) (ml/kg)			x					x							
Coloides (24hs PO) (ml o ml/kg)		x	x					x							
Coloides (24hs PO o IO) (ml o ml/kg)		x	x	x				x							
Duración de infusión de coloides (IO) (min)												x			
Cristaloides (IO) (ml)		x													
Cristaloides (IO) (ml/kg)			x												
Cristaloides (IO) (ml/kg/h)												x			
Cristaloides (IO) (ml o ml/kg)		x	x												
Cristaloides (24hs PO) (ml)		x			x					x					
Cristaloides (48hs PO) (ml)															
Cristaloides (24hs PO) (ml/kg)			x					x							
Cristaloides (24hs PO) (ml o ml/kg)		x	x		x			x							
Volumen de cebado de CEC (ml/kg)						x									
Grado de hemodilución (%)						x									
Drenaje de tubo torácico (24hs PO) (ml)					x										
Drenaje de tubo torácico (24hs PO) (ml/kg)								x							
Drenaje de tubo torácico (24hs PO) (ml o ml/kg)					x			x							
Transfusión de eritrocitos (IO) (ml)		x								x					
Transfusión de eritrocitos (IO) (ml/kg)															
Transfusión de eritrocitos (24hs PO) (ml)		x			x					x					
Transfusión de eritrocitos o sangre (24hs PO) (ml/kg)			x	x				x							
Transfusión de eritrocitos o sangre (24hs PO) (ml o ml/kg)		x	x	x	x			x		x					

# Variables de resultado analizadas en los estudios incluidos (cont.)

Variables de resultado	Haas 2007 <sup>21</sup>	Standl 2008 <sup>99</sup>	Hanart 2009 <sup>90</sup>	Van der Linden 2013 <sup>79</sup>	Miao 2014 <sup>122</sup>	Van der Linden 2015 <sup>1</sup>	Boldt 1993 <sup>18</sup>	Brutocao 1996 <sup>95</sup>	Haas 2007 <sup>21</sup>	Mulavisala 2012 <sup>23</sup>	Witt 2008 <sup>24</sup>	Osthaus 2009 <sup>25</sup>	Stoddart 1996 <sup>93</sup>	Haas 2007 <sup>21</sup>	Aly Hassan 1997 <sup>30</sup>
Transfusión de eritrocitos o sangre (24hsPO) (%)			x			x									x
Volumen de orina (durante BCP) (ml)							x								
Volumen de orina (IO) (ml)		x			x		x								
Volumen de orina (IO) (ml/kg)			x												
Volumen de orina (IO) (ml o ml/kg)		x	x		x		x								
Volumen de orina (24hs PO) (ml)		x			x		x								
Volumen de orina (24hs PO) (ml/kg)			x					x							
Volumen de orina (24hs PO) (ml o ml/kg)		x	x		x		x	x							
Volumen de orina (5hs PO) (ml)							x								
Output total (IO) (ml)		x													
Output total (IO) (ml/kg)				x		x									
Output total (IO) (ml o ml/kg)		x		x		x									
Output total (24hs PO) (ml)		x													
Output total (24hs PO) (ml/kg)				x											
Output total (24hs PO) (ml o ml/kg)		x		x											
Output total (24-48hs PO) (ml/kg)				x											
Output total (hasta 48hs PO) (ml/kg)				x											
<b>Tiempo de tromboplastina parcial (IO) (seg)</b>	<b>x</b>		x	x				x	x					x	
<b>Tiempo de tromboplastina parcial (24hs PO) (seg)</b>		x	x	x											
<b>Tiempo de tromboplastina parcial (24hs PO o IO) (seg)</b>	x	x	x	x				x	x					x	
<b>Tiempo de protrombina tras 30 ml/kg (IO) (seg)</b>								x							
<b>Tiempo de protrombina (IO) (% o seg)</b>			x					x							
<b>Tiempo de protrombina (24hs PO) (%)</b>		x	x												
<b>INR (IO) (%)</b>	x			x					x					x	
<b>INR (24hs PO) (%)</b>				x											
<b>Tiempo de trombina (IO)</b>								x							
<b>Recuento plaquetario (IO) (10<sup>9</sup>/l)</b>	<b>x</b>		x	x				x	x					x	
<b>Recuento plaquetario (24hs PO) (10<sup>9</sup>/l)</b>		x	x	x											

Variables de resultado analizadas en los estudios incluidos (cont.)

Variables de resultado	Haas 2007 <sup>121</sup>	Standl 2008 <sup>99</sup>	Hanart 2009 <sup>80</sup>	Van der Linden 2013 <sup>79</sup>	Miao 2014 <sup>122</sup>	Van der Linden 2015 <sup>1</sup>	Boldt 1993 <sup>18</sup>	Brutocao 1996 <sup>85</sup>	Haas 2007 <sup>121</sup>	Mulavissala 2012 <sup>123</sup>	Witt 2008 <sup>124</sup>	Osthaus 2009 <sup>125</sup>	Stoddart 1996 <sup>83</sup>	Haas 2007 <sup>121</sup>	Aly Hassan 1997 <sup>20</sup>
<b>Recuento plaquetario (24hs PO o IO) (10<sup>9</sup>/l)</b>	x	x	x	x				x	x					x	
<b>Hematocrito (IO) (%)</b>			x					x			x	x			
<b>Hematocrito (24hs PO) (%)</b>			x												
Plasma fresco congelado (IO) (ml)	x														
Plasma fresco congelado (24hs PO) (ml)		x			x										
Plasma fresco congelado (hasta 24hs PO) (unidades)										x					
Plasma fresco congelado expuestos (24hs PO) (ml/kg)				x											
Plasma fresco congelado expuestos (IO) (%)															
Plasma fresco congelado expuestos (24hs PO) (%)															
Infusión de plaquetas (IO) (ml)		x													
Infusión de plaquetas (24hs PO) (ml)		x													
Infusión de plaquetas expuestos (24hs PO) (ml/kg)				x											
Infusión de plaquetas (24hs PO) (unidades/kg)								x							
Infusión de plaquetas (24hs PO) (ml o unidades/kg)		x						x							
Infusión de plaquetas (hasta 24hs PO) (unidades)										x					
Infusión de fibrinógeno expuestos (24hs PO) (ml/kg)				x											
Input total (IO) (ml)		x													
Input total (IO) (ml/kg)				x	x	x									
Input total (IO) (ml o ml/kg)		x		x	x	x									
Input total (24hs PO) (ml)		x													
Input total (48hs PO) (ml/kg)				x											
Input total (hasta 48hs PO) (ml/kg)				x											
Input total (24hs PO o 48hs PO) (ml o ml/kg)		x		x											
<b>Pérdida de sangre (IO) (ml)</b>		x													x
<b>Pérdida de sangre (IO) (ml/kg)</b>			x			x	x								
<b>Pérdida de sangre (IO) (ml/kg/h)</b>												x			
<b>Pérdida de sangre (IO) (ml o ml/kg)</b>		x	x			x	x								x



Variables de resultado analizadas en los estudios incluidos (cont.)

Variables de resultado	Haas 2007 <sup>21</sup>	Standl 2008 <sup>69</sup>	Hanart 2009 <sup>60</sup>	Van der Linden 2013 <sup>73</sup>	Miao 2014 <sup>22</sup>	Van der Linden 2015 <sup>1</sup>	Boldt 1993 <sup>18</sup>	Brutocao 1996 <sup>65</sup>	Haas 2007 <sup>21</sup>	Mulavitsala 2012 <sup>23</sup>	Witt 2008 <sup>24</sup>	Osthaus 2009 <sup>25</sup>	Stoddart 1996 <sup>63</sup>	Haas 2007 <sup>21</sup>	Aly Hassan 1997 <sup>30</sup>
<b>Pérdida de sangre (24hs PO) (ml)</b>		x								x					
<b>Pérdida de sangre (24hs PO) (ml/kg)</b>			x				x								
<b>Pérdida de sangre (IO o 24hs PO) (ml, ml/kg o ml/kg/h)</b>		x	x				x			x					
<b>Pérdida de sangre (5hs PO) (ml/kg)</b>							x								
<b>Pérdida de sangre (hasta 24hs PO) (ml/kg)</b>			x												
<b>Pérdida de sangre (hasta 3er día PO) (ml/kg)</b>						x									
<b>Pérdida de sangre (24hsPO o ht 3erdPO o IO) (ml o ml/kg)</b>		x	x			x									
<b>Pérdida de sangre (hasta 24hs PO o hasta 3er día PO) (ml/kg)</b>			x			x									
<b>Pérdida de sangre calculada (IO+24hs PO) (ml/kg)</b>			x												
<b>Pérdida de sangre calculada (IO+3er día PO) (ml/kg)</b>						x									
<b>Pérdida de sangre calculada (ht 24h PO o ht 3erdPO) (ml/kg)</b>			x			x									
Cantidad de sangre retirada (ml/kg)															x
Cantidad de sangre retirada (ml)															x
Volumen de sangre calculado (ml)															x
pCO <sub>2</sub> (IO) (kPa)		x													
SaO <sub>2</sub> (IO) (%)		x													
Presión osmótica coloidal (IO) (mmHg)		x			x										
Presión osmótica coloidal (24hs PO) (mmHg)		x			x		x						x		
Presión osmótica coloidal (24hs PO-IO) (mmHg)													x		
pCO <sub>2</sub> (24hs PO) (kPa)		x													
SaO <sub>2</sub> (24hs PO) (%)		x													
Balance de fluidos (IO) (ml/kg)			x	x		x									
Balance de fluidos (IO) (ml)							x								
Balance de fluidos (IO) (ml o ml/kg)			x	x		x	x								
Balance de fluidos (48hs PO) (ml/kg)				x											
Balance de fluidos (hasta 48hs PO) (ml/kg)				x											
Alfa-1-microglobulina/creatinina urinaria (IO) (g/mmol)				x											

Variables de resultado analizadas en los estudios incluidos (cont.)

Variables de resultado	Haas 2007 <sup>121</sup>	Standl 2008 <sup>59</sup>	Hanart 2009 <sup>80</sup>	Van der Linden 2013 <sup>79</sup>	Miao 2014 <sup>122</sup>	Van der Linden 2015 <sup>1</sup>	Boldt 1993 <sup>18</sup>	Brutocao 1996 <sup>25</sup>	Haas 2007 <sup>121</sup>	Mulavissala 2012 <sup>123</sup>	Witt 2008 <sup>124</sup>	Osthaus 2009 <sup>26</sup>	Stoddart 1996 <sup>53</sup>	Haas 2007 <sup>121</sup>	Aly Hassan 1997 <sup>20</sup>
Beta-NAG/creatinina urinaria (IO) (unidades/mmol)				x											
NGAL/creatinina urinaria (IO) (microg/mmol)				x											
Albumina urinaria/creatinina urinaria (IO) (g/mmol)				x											
Alfa-1-microglobulina/creatinina urinaria (24hs PO) (g/mmol)				x											
Beta-NAG/creatinina urinaria (24hs PO) (unidades/mmol)				x											
NGAL/creatinina urinaria (24hs PO) (microg/mmol)				x											
Albumina urinaria/creatinina urinaria (24hs PO) (g/mmol)				x											
Albuminemia (24hs PO) (g/l)													x		
Albuminemia (24hs PO-PreO) (g/l)													x		
Hemoglobina (IO) (g/l)	x		x	x					x		x	x		x	
Hemoglobina (24hs PO) (g/l)			x	x		x							x		
Hemoglobina (24hs PO o IO) (g/l)													x	x	
Hemoglobina (24hs PO-PreO) (g/l)													x		
Hemoglobina (3er día PO) (g/l)						x									
Fibrinógeno (IO) (mg/dl)	x		x	x				x	x					x	
Fibrinógeno (24hs PO) (mg/dl)			x	x											
Creatinina (IO) (mg/dl )			x	x			x								
Creatinina (24hs PO) (mg/dl)			x	x		x	x								
Creatinina (24hs PO-IO) (mg/dl)										x					

Variables de resultado analizadas en los estudios incluidos (cont.)

Variables de resultado	Haas 2007 <sup>121</sup>	Standl 2008 <sup>89</sup>	Hanart 2009 <sup>90</sup>	Van der Linden 2013 <sup>79</sup>	Miao 2014 <sup>122</sup>	Van der Linden 2015 <sup>1</sup>	Boldt 1993 <sup>18</sup>	Brutocao 1996 <sup>96</sup>	Haas 2007 <sup>121</sup>	Mulavisala 2012 <sup>123</sup>	Witt 2008 <sup>124</sup>	Osthaus 2009 <sup>125</sup>	Stoddart 1996 <sup>88</sup>	Haas 2007 <sup>121</sup>	Aly Hassan 1997 <sup>20</sup>
<b>Creatinina (5hs PO) (mg/dl)</b>						x									
<b>Creatinina (3er día PO) (mg/dl)</b>						x									
Urea (lO) (mg/dl)			x	x											
Urea (24hs PO) (mg/dl)			x	x											
Urea (24hs PO-IO) (mg/dl)										x					
Proteínas totales (lO) (g/l)				x											
Proteínas totales (24hs PO) (g/l)				x											
Bilirrubina (24hs PO-IO) (mg/dl)										x					
Plasma fresco congelado exposición (24hsPO) (%)			x												
Concentrados de plaquetas exposición (24hsPO) (%)			x												
Hemofiltración (ml/kg)			x												
GOT (lO)			x												
GOT (24hs PO) (unidades/l)			x												
GOT (24hs PO-IO) (unidades/l)										x					
GPT (lO)			x												
GPT (24hs PO) (unidades/l)			x												
GPT (24hs PO-IO) (unidades/l)										x					
Presión arterial sistólica (lO) (mmHg)				x											
Presión arterial diastólica (lO) (mmHg)				x											
Presión arterial sistólica (24hs PO-IO) (mmHg)										x					
Presión arterial diastólica (24hs PO-IO) (mmHg)										x					

## Variables de resultado analizadas en los estudios incluidos (cont.)

Variables de resultado	Haas 2007 <sup>121</sup>	Standl 2008 <sup>89</sup>	Hanart 2009 <sup>90</sup>	Van der Linden 2013 <sup>79</sup>	Miao 2014 <sup>122</sup>	Van der Linden 2015 <sup>1</sup>	Boldt 1993 <sup>18</sup>	Brutocao 1996 <sup>96</sup>	Haas 2007 <sup>121</sup>	Mulavisala 2012 <sup>123</sup>	Witt 2008 <sup>124</sup>	Osthaus 2009 <sup>125</sup>	Stoddart 1996 <sup>88</sup>	Haas 2007 <sup>121</sup>	Aly Hassan 1997 <sup>20</sup>
Frecuencia cardíaca (IO) (latidos/min)			x	x			x								
Frecuencia cardíaca (24hs PO) (latidos/min)			x				x								
Frecuencia cardíaca (24hs PO-IO) (latidos/min)										x					
Frecuencia cardíaca (5hs PO) (latidos/min)							x								
Presión venosa central (IO) (mmHg)			x	x			x								
Presión venosa central (24hs PO) (mmHg)			x				x								
Presión venosa central (24hs PO-IO) (mmHg)										x					
Presión venosa central (5hs PO) (mmHg)							x								
Fracción de oxígeno inspirada (IO)			x												
Fracción de oxígeno inspirada (24hs PO)			x												
Saturación de oxígeno periférica (IO) (%)			x												
Saturación de oxígeno periférica (24hs PO) (%)			x												
Presión arterial media (IO) (mmHg)			x				x			x		x			
Presión arterial media (24hs PO) (mmHg)			x				x								
Presión arterial media (24hs PO-IO) (mmHg)										x					
Presión arterial media (24hs PO o IO) (mmHg)										x	x	x			
Presión arterial media (5hs PO) (mmHg)							x								

# Variables de resultado analizadas en los estudios incluidos (cont.)

Variables de resultado	Haas 2007 <sup>21</sup>	Standl 2008 <sup>49</sup>	Hanart 2009 <sup>40</sup>	Van der Linden 2013 <sup>79</sup>	Miao 2014 <sup>122</sup>	Van der Linden 2015 <sup>1</sup>	Boldt 1993 <sup>18</sup>	Brutocao 1996 <sup>45</sup>	Haas 2007 <sup>21</sup>	Mulavisala 2012 <sup>23</sup>	Witt 2008 <sup>124</sup>	Osthaus 2009 <sup>125</sup>	Stoddart 1996 <sup>83</sup>	Haas 2007 <sup>21</sup>	Aly Hassan 1997 <sup>30</sup>
Índice cardíaco (IO) (l/min/m <sup>2</sup> )															x
pH (IO) (unidades)			x							x					
pH (24hs PO) (unidades)			x												
Presión parcial arterial de O2 (IO) (mmHg)			x												
Presión parcial arterial de O2 (24hs PO) (mmHg)			x												
Presión parcial arterial de CO2 (IO) (mmHg)			x							x					
Presión parcial arterial de CO2 (24hs PO) (mmHg)			x												
Concentración de bicarbonato en sangre (IO)			x												
Concentración de bicarbonato en sangre (24hs PO)			x												
Exceso de base estándar (IO)			x							x					
Exceso de base estándar (24hs PO)			x												
Glucosa (IO)			x												
Glucosa (24hs PO)			x												
Lactato (IO)			x												
Lactato (24hs PO)			x												
Antitrombina (IO) (%)	x								x					x	
Factor XIII (IO) (%)	x								x					x	
Sodio (IO) (milimoles/l)										x					
Potasio (IO) (milimoles/l)										x					
Cloruro (IO) (milimoles/l)										x					
Bicarbonato (IO) (milimoles/l)										x					
Lactato (IO) (milimoles/l)										x	x				
Anión gap (IO) (milimoles/l)										x					
Sodio (24hs PO-IO) (mEq/l)									x						
Potasio (24hs PO-IO) (mEq/l)									x						
Diferencia de iones fuertes (IO) (milimoles/l)										x					
Tiempo de coagulación (CT) (seg) (INTEM)												x			
Tiempo de formación del coágulo (CFT) (seg) (INTEM)												x			

## Variables de resultado analizadas en los estudios incluidos (cont.)

Variables de resultado	Haas 2007 <sup>121</sup>	Standl 2008 <sup>59</sup>	Hanart 2009 <sup>50</sup>	Van der Linden 2013 <sup>29</sup>	Miao 2014 <sup>122</sup>	Van der Linden 2015 <sup>1</sup>	Boldt 1993 <sup>18</sup>	Brutocao 1996 <sup>55</sup>	Haas 2007 <sup>121</sup>	Mulevisala 2012 <sup>123</sup>	Witt 2008 <sup>124</sup>	Osthaus 2009 <sup>125</sup>	Stoddart 1996 <sup>53</sup>	Haas 2007 <sup>121</sup>	Aly Hassan 1997 <sup>30</sup>
Elasticidad del coágulo máxima (MCE) (INTEM)												x			
Firmeza del coágulo máxima (MCF) (mm) (INTEM)												x			
Tiempo de coagulación (CT) (seg) (EXTEM)												x			
Tiempo de formación del coágulo (CFT) (seg) (EXTEM)												x			
Elasticidad del coágulo máxima (MCE) (EXTEM)												x			
Firmeza del coágulo máxima (MCF) (mm) (EXTEM)												x			
Tiempo de coagulación (CT) (seg) (APTEM)												x			
Tiempo de formación del coágulo (CFT) (seg) (APTEM)												x			
Elasticidad del coágulo máxima (MCE) (APTEM)												x			
Firmeza del coágulo máxima (MCF) (mm) (APTEM)												x			
Firmeza del coágulo máxima (MCF) (mm) (FIBTEM)												x			
Tiempo de formación de fibrina inicial (r) (IO) (minutos)										x					
Tiempo de construcción de fibrina (k) (IO) (minutos)										x					
Velocidad de formación de coagulo solido ( $\alpha$ ) (IO) (°)										x					
Amplitud máxima (fuerza del coágulo fibrina) (IO) (mm)										x					
Índice de coagulación (CI) (IO)										x					
Tiempo de formación de fibrina inicial (r) (24hs PO) (minutos)										x					
Tiempo de construcción de fibrina (k) (24hs PO) (minutos)										x					
Velocidad de formación de coagulo solido ( $\alpha$ ) (24hs PO) (°)										x					
Amplitud máxima (fuerza del coágulo fibrina) (24hs PO) (mm)										x					
Índice de coagulación (CI) (24hs PO)										x					
Duración cirugía (minutos)		x				x									

Variables de resultado analizadas en los estudios incluidos (cont.)

Variables de resultado	Haas 2007 <sup>121</sup>	Standl 2008 <sup>59</sup>	Hanart 2009 <sup>50</sup>	Van der Linden 2013 <sup>29</sup>	Miao 2014 <sup>122</sup>	Van der Linden 2015 <sup>1</sup>	Boldt 1993 <sup>18</sup>	Brutocao 1996 <sup>55</sup>	Haas 2007 <sup>121</sup>	Mulavisala 2012 <sup>123</sup>	Witt 2008 <sup>124</sup>	Osthaus 2009 <sup>125</sup>	Stoddart 1996 <sup>53</sup>	Haas 2007 <sup>121</sup>	Aly Hassan 1997 <sup>20</sup>
Duración BCP (minutos)			x	x	x	x	x	x		x					
Tiempo de ventilación (horas)			x	x	x					x					
<b>Estancia en UCI (horas)</b>		x	x	x	x	x				x					
<b>Estancia hospitalaria (días)</b>			x			x				x					
<b>Reacción anafiláctica (%)</b>							x					x			
<b>Prurito (%)</b>				x									x		
<b>Edema pulmonar (%)</b>							x					x			
<b>Edema palpebral (%)</b>		x													
<b>Insuficiencia renal aguda (%)</b>						x						x			
Reexploración por sangrado (%)						x									
Infección UCI (%)						x									
Trastorno neurológico (%)						x									
Asistencia cardíaca postoperatoria (%)						x									
<b>Eventos adversos (%)</b>				x							x		x		x
<b>Mortalidad (%)</b>		x	x	x	x	x									

IO: intraoperatorio; PO: postoperatorio; UCI: unidad de cuidados intensivos. En negrita se indican las variables predeterminadas en el protocolo como variables de resultado.





## Anexo VII: Entidades participantes en los estudios incluidos

Estudio	Entidades participantes
Aly Hassan 1997 <sup>30</sup>	Institute for Surgical Research, University of Munich, Klinikum Grosshadern, Marchioninistrasse 15, 81366 Munich, Germany y Department of Pediatric Surgery, Dr. von Haunersche Kinderspital, University of Munich, Germany
Boldt 1993 <sup>18</sup>	Department of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine y Department of Cardiovascular Surgery de Klinikstr. 29, JustusLiebig-University Giessen, D-6300 Giessen, Germany
Brutocao 1996 <sup>55</sup>	Department of Anesthesiology and Pediatric Critical Care, University of Washington School of Medicine, Seattle, WA
Haas 2007 <sup>121</sup>	Departamento de anestesiología y reanimación, Universidad Médica de Innsbruck, Austria y departamento de anestesiología, Hospital del distrito Hall in Tirol, Austria
Hanart 2009 <sup>80</sup>	Un único hospital universitario. Department of Anesthesiology, Centre Hospitalo-Universitaire Brugmann-Hôpital Universitaire des Enfants Reine Fabiola, Brussels, Belgium; Department of Pediatrics, Hôpital Universitaire des Enfants Reine Fabiola, Brussels, Belgium; and Division of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia, Academic Medical Center, University of Amsterdam, The Netherlands
Miao 2014 <sup>122</sup>	Department of Extracorporeal Circulation, Center for Cardiac Intensive Care, Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University, Beijing y Institute of Heart Lung and Blood Vessel Diseases, Beijing, China
Mulavisala 2012 <sup>123</sup>	Cardiac Anesthetist, Care Hospitals, Road No. 1, Banjara Hills, Hyderabad- 500034, Andhra Pradesh, India y Fresenius Kabi India, Pvt Ltd Pune, India
Osthaus 2009 <sup>125</sup>	Klinik fuer Anaesthesiologie und Intensivmedizin, y Abteilung paediatrische Kardiologie und paediatrische Intensivmedizin, Medizinische Hochschule Hannover, D-30625 Hannover, Germany
Standl 2007 <sup>59</sup>	Nueve centros alemanes. Academic Hospital Solingen, Department of Anesthesia and Critical Care Medicine, Solingen; Childrens' Hospital Dr. von Haunersches Kinderspital, Munich; University Clinics, Department of Anesthesiology, Freiburg; University Clinics, Department of Anesthesiology and Operative Intensive Medicine, Munster; University of Giessen, Department of Anesthesiology and Operative Intensive Medicine, Giessen; University Clinics, Department of Anesthesiology, Hannover, Germany
Stoddart 1996 <sup>83</sup>	Great Osmon Street Hospital for children, London
Van der Linden 2013 <sup>79</sup>	Este estudio se realizó en dos centros: Hôpital Universitaire des Enfants Reine Fabiola, Brussels, Belgium y Allgemeines Krankenhaus der Stadt Linz, Linz, Austria
Van der Linden 2015 <sup>1</sup>	Department of Anesthesiology, University Hospital Brugmann and Queen Fabiola Children's University Hospital, Free University of Brussels. Pediatric Intensive Care Unit, Queen Fabiola Children's University Hospital, Free University of Brussels. Department of Anesthesiology, Perioperative and Pain Medicine, Boston Children's Hospital, Harvard Medical School
Witt 2008 <sup>124</sup>	Department of Anaesthesiology y Department of Paediatric Surgery, Hannover Medical School (Medizinische Hochschule Hannover), Carl-Neuberg-Str.1, D-30625 Hannover, Germany

## Anexo VIII: Evaluación formal de la evidencia

### Evaluación formal de la evidencia

Síntesis de la evidencia científica y recomendaciones

**PREGUNTA (enunciado). Breve explicación si procede del objetivo o la justificación del por qué de esta pregunta**

**Pregunta:** En pacientes en edad pediátrica, prematuros y/o neonatos que van a ser sometidos a cirugía electiva ¿cuál o cuáles de las soluciones coloides es la más eficaz, efectiva, segura y eficiente?

Durante el periodo perioperatorio existen cambios importantes en la homeostasia hidroelectrolítica derivados de la preparación del paciente antes de la cirugía, del propio acto quirúrgico con su recuperación postoperatoria y de las características de cada paciente. Por otra parte, la mayor parte de los fármacos anestésicos que se utilizan durante el intra operatorio tienen efectos sobre el aparato cardiovascular, que, unidos a los cambios de volumen que se producen durante este periodo pueden repercutir negativamente. Es por tanto necesario plantear una estrategia de fluidoterapia, o mejor dicho, de reemplazo de volumen intravascular, durante el periodo perioperatorio con el objetivo de mantener su homeostasis hidroelectrolítica y estabilidad cardiovascular, reponiendo la pérdida de fluidos<sup>2</sup>.

El uso de coloides en los niños ha sido el centro de los debates científicos y por el momento no hay una posición generalmente aceptada sobre el coloide más adecuado para uso pediátrico con respecto a la eficacia y la seguridad<sup>82, 83</sup>. En un estudio, Van der Linden et al. indican que hay datos muy limitados de estudios controlados sobre el uso de hidroxietilalmidones (HEA) en niños<sup>79</sup>.

## EVALUACIÓN FORMAL DE LA EVIDENCIA CIENTÍFICA

### Volumen de la Evidencia

Comentar la cantidad de evidencia disponible y su calidad metodológica.

Se han identificado y seleccionado 13 estudios que cumplían criterios de inclusión. Con 6 de ellos se ha realizado una descripción individualizada de las variables de interés y los resultados de 8 de los trabajos se han metaanalizado.

La **calidad** de la evidencia es **alta** para los estudios: Standl 2008<sup>59</sup>, Hanart 2009<sup>80</sup>, Van der Linden 2013<sup>79</sup>, Miao 2014<sup>122</sup>, Mulavisala 2012<sup>123</sup> y Stoddart 1996<sup>83</sup>; y **media** para: Hass 2007<sup>121</sup>, Van der Linden 2015<sup>1</sup>, Boldt 1993<sup>18</sup>, Brutocao 1996<sup>55</sup>, Witt 2008<sup>124</sup>, Osthaus 2009<sup>125</sup>, Aly Hassan 1997<sup>30</sup>.

Todos ellos son ECAS a excepción de Van der Linden 2015<sup>1</sup> que es un estudio de cohortes retrospectivas no concomitantes.

**Hass et al. 2007<sup>121</sup>.** Ensayo clínico controlado y aleatorizado. 42 niños (edad media 11 meses y entre 3 y 15 Kgs de peso). Reciben 15 ml/Kg de albúmina al 5%, solución de gelatina modificada al 4% o solución HEA 130/0,4 al 6%. Se analizan pruebas de coagulación y tromboelastografía modificada (ROTEM). Tetra-almidón vs. albúmina: tiempo de tromboplastina parcial intraoperatoria significativamente mayor con tetra-almidón ( $p < 0,05$ ). El tiempo de formación del coágulo, firmeza de éste, propagación del coágulo (ángulo alfa) y polimerización fibrinógeno/fibrina sufrieron mayores alteraciones y estadísticamente significativas con tetra-almidón. Recuento plaquetario, hemoglobina, INR, fibrinógeno, antitrombina y factor XIII intraoperatorios fueron similares en ambos grupos. Tetra-almidón vs. gelatina: Tanto la formación del coágulo como la propagación del coágulo (ángulo alfa) sufrieron mayores alteraciones estadísticamente significativas con tetra-almidón ( $p = 0,009$  y  $p = 0,024$  respectivamente). Resto de variables sin diferencias estadísticamente significativas (d.e.s.). Gelatina vs. albúmina: tiempo de tromboplastina parcial y firmeza del coágulo sufrieron mayores alteraciones significativas con gelatina. Plaquetas, hemoglobina, INR, fibrinógeno, antitrombina y factor XIII intraoperatorios sin d.e.s. entre ambos grupos. Concluyen que desde un punto de vista de la hemostasia/coagulación, entre solución de gelatina succinilada y tetra-almidón, es preferible la primera como alternativa a la albúmina.

**Standl et al. 2008**<sup>59</sup>. Ensayo clínico controlado y aleatorizado, abierto y multicéntrico. 82 pacientes menores de 2 años (incluye neonatos), entre 2 y 15 Kgs. 41 reciben 16,9 ml/kg de albúmina humana al 5%, y 41 reciben 16,0 ml/kg de hidroxietilalmidón 130/0,4), así como complemento de cristaloides hasta 4-6 h después de la operación. Analizan parámetros hemodinámicos en niños/as sometidos a cirugía electiva no cardíaca. No encuentran diferencias estadísticamente significativas en parámetro alguno (tiempo de tromboplastina parcial activada, tiempo de protrombina, recuento plaquetario a las 24 horas tras la cirugía, estancia en UCI, estancia hospitalaria, edema palpebral y mortalidad).

**Hanart et al. 2009**<sup>80</sup>. Ensayo clínico controlado y aleatorizado. 119 pacientes, entre 5 meses y 4 años de edad. Pesos entre 5,1 y 13,5 Kgs. Cada grupo recibe más de 50 ml/Kg de albúmina humana al 4% (59 pacientes) y de hidroxietilalmidón 130/0,4 al 6% (60 pacientes). Pacientes sometidos a cirugía cardíaca con circulación extracorpórea. Analizan parámetros hemodinámicos. Volumen de coloide utilizado y pérdida hemática similar en ambos grupos. Balance de líquidos intraoperatorio mayor con albúmina ( $p=0,005$ ). Concluyen sin mostrar información económica alguna que hidroxietilalmidón 130/0,4 al 6% puede ser una alternativa a la albúmina por su menor coste.

**Van der Linden et al. 2013**<sup>79</sup>. Ensayo clínico controlado y aleatorizado (2 centros). 61 pacientes entre 2 y 12 años con pesos comprendidos entre 8 y 55 Kgs. Cada grupo recibe más de 50 ml/Kg de albúmina humana al 5% (30 pacientes) y de hidroxietilalmidón 130/0,4 al 6% (31 pacientes). Pacientes sometidos a cirugía cardíaca abierta electiva. Tratan de demostrar la equivalencia clínica de hidroxietilalmidón 130/0,4 al 6% frente a albúmina. No se encuentran diferencias estadísticamente significativas respecto a la hemodinámica, uso de fármacos vasoactivos e inotrópicos. Sin diferencias en pérdidas hemáticas, transfusión de eritrocitos y función renal. No diferencias en eventos adversos. Sin un diseño adecuado para valorar la seguridad de hidroxietilalmidón 130/0,4 al 6%, éste se mostró equivalente a la albúmina en el reemplazo de volumen.

**Miao et al. 2014**<sup>122</sup>. Ensayo clínico controlado y aleatorizado. 60 pacientes de entre 3 y 15 meses de edad y entre 3,5 y 10 Kgs de peso. El cebado del circuito de circulación extracorpórea se realiza en el grupo albúmina humana se realiza con 50 ml de albúmina humana al 20% (30 pacientes) y en el grupo de hidroxietilalmidón con 250 ml de HEA 130/0,4 al 6% (30 pacientes). Analizan, en pacientes so-

metidos a primera cirugía de corazón abierto con bypass cardiopulmonar (BCP), parámetros hemodinámicos perioperatorios (presión osmótica<sup>b</sup> de coloides en plasma, función renal, pérdida de sangre, volúmenes de sangre alogénica y volumen de sustitución de plasma). Tranfusión de eritrocitos (primer día) mayor con albúmina (diferencias estadísticamente significativas -d.e.s.). Volumen orina intraoperatorio mayor con tetra-almidón (d.e.s.). Input total intraoperatorio menor para tetra-almidón (d.e.s.). Presión osmótica mayor para tetra-almidón (d.e.s.). Estancia en UCI y mortalidad similares entre grupos. Sin un diseño adecuado para valorar la seguridad de hidroxietilalmidón 130/0,4 al 6%, éste se mostró una alternativa viable a la albúmina humana en pacientes pediátricos sometidos a cirugías simples con BCP.

**Van der Linden et al. 2015<sup>1</sup>**. Estudio de cohortes retrospectivas no concurrentes de pacientes en edad pediátrica (excluye niños menores de un mes) sometidos a cirugía cardíaca con BCP, expuestos a albúmina humana al 4% (498 pacientes) o hidroxietilalmidón 130/0,4 al 6% (1.007 pacientes) en ambos casos a una dosis de 50 ml/Kg/día. D.e.s. a favor de tetra-almidón con pérdida intraoperatoria de sangre, volumen de concentrado de eritrocitos, plasma fresco congelado y número de transfusiones inferiores que con albúmina. No se observan diferencias en insuficiencia renal postoperatoria, otras morbilidades y mortalidad. Este artículo con un diseño que dista bastante de ser el ideal para evaluar estos procedimientos muestra los resultados más ventajosos para el hidroxietilalmidón 130/0,4 al 6%.

**Boldt et al. 1993<sup>18</sup>**. Ensayo clínico controlado y aleatorizado. 30 pacientes consecutivos, 15 con hidroxietilalmidón (6% y 200.000Da) y 15 con albúmina (20%) las dosis infundidas fueron de 12,1 ml/Kg y 8,5 ml/Kg respectivamente. Entre 1 y 30 meses de edad. Peso entre 3 y 12 Kgs. Pacientes sometidos a cirugía cardíaca y administrada desde la inducción de anestesia hasta inicio de derivación cardiopulmonar. Se monitorizan hemodinámicamente (frecuencia cardíaca (FC), presión arterial media (PAM), presión venosa central (PVC)), y se determinan distintos valores de laboratorio de sangre arterial: análisis de gases en sangre, la presión osmótica coloidal (POC) (punto de corte de la membrana para un peso molecular de 20.000 Da<sup>c</sup>), electrolitos, fibrinógeno, antitrombina-III, albúmina, recuento de plaquetas,

b Con una presión osmótica mayor, se reduce el riesgo de edema pulmonar.

c Punto de corte de la membrana: soluto con el peso molecular más bajo cuyo 90% es retenido por la membrana.

pruebas generales de coagulación. Se infundió mas hidroxietilalmidón que albúmina (106 ml [rango 70 a 180 ml] y 67 ml [rango 30 a 120] respectivamente,  $p < 0,05$ ). Volumen de orina durante derivación cardiopulmonar significativamente menor para hidroxietilalmidón que para albúmina (60 ml y 140 ml respectivamente,  $p < 0,05$ ). Creatinina fue similar en ambos grupos hasta las primeras 24 horas y no se observaron d.e.s. en la aparición de reacciones anafilácticas o edema pulmonar.

**Brutocao et al. 1996**<sup>55</sup>. Ensayo clínico controlado y aleatorizado. 38 pacientes con cirugía cardíaca y derivación cardiopulmonar. Edad entre 1 y 15,5 años. Peso entre 6,6 y 59 Kgs. Administración de hidroxietilalmidón 6% (no especificado el tipo pero por el año de publicación debe ser de elevado peso molecular) a 20 pacientes y albúmina al 5% a 18 pacientes postcirugía la dosis administrada fue  $< 30 \text{ ml/kg}$  al 85% y al 73% de los pacientes respectivamente. Variables de interés: sangrado clínico y alteración de la coagulación. Sin diferencias entre grupos para el volumen de reposición. D.e.s. para tiempo de protrombina ( $p = 0,006$ ), incrementándose para hidroxietilalmidón. Sin d.e.s. para fibrinógeno, tiempo de tromboplastina parcial activado, tiempo de trombina, recuento de plaquetas y hematocrito. Sin diferencias en sangrado clínico, volumen de orina y requerimientos de cristaloides. Entre las conclusiones sugieren una cercana vigilancia de laboratorio y evaluación cuidadosa de la hemorragia clínica cuando se administran dosis grandes de hidroxietilalmidón debido a la prolongación del tiempo de protrombina.

**Mulavisala et al. 2012**<sup>123</sup>. Ensayo clínico controlado y aleatorizado. 49 pacientes de edades comprendidas entre 1 y 10 años. Refieren que adaptan la fluidoterapia al peso de cada paciente, pero no ofrecen valores promedio ni rango de pesos. Padecen defectos congénitos del corazón y precisan cirugía cardíaca con derivación cardiopulmonar. Hidroxietilalmidón 130/0,4 al 6% es administrado a 28 pacientes y gelatina succinilada al 4% (modificada de succinilato) a 21 pacientes ambas a una dosis máxima de  $16 \text{ ml/Kg/día}$ . No se observan d.e.s. en los parámetros bioquímicos ni en los hemodinámicos. Tampoco en los requerimientos de fluidos.

**Witt et al. 2008**<sup>124</sup>. Ensayo clínico controlado y aleatorizado. 50 pacientes de edad entre recién nacidos y 12 años. Pesos medio para hidroxietilalmidón 13,4 Kgs y para gelatina succinilada 14,2 Kgs. Hidroxietilalmidón 130/0,42 al 6% en 25 pacientes y gelatina succinilada al 4% en 25 pacientes ambas a dosis de  $10 \text{ ml/kg}$ . Analizan las

modificaciones del equilibrio ácido-base (anión gap) y la diferencia de iones fuertes<sup>d</sup>, en pacientes candidatos a cirugía mayor pediátrica. No se observan síntomas o signos de eventos adversos en los 50 pacientes. Sin diferencias en valores de hemoglobina, hematocrito y presión arterial media. Las concentraciones de cloruro plasmático se incrementaron de manera significativa en ambos grupos ( $p<0,01$ ) desde la situación basal al final del estudio y el incremento entre grupos fue también significativamente mayor en el grupo hidroxietilalmidón respecto al grupo de gelatina ( $p<0,01$ ). En grupo hidroxietilalmidón el anión gap se redujo de manera estadísticamente significativa al final del estudio ( $p<0,01$ ). En el grupo gelatina permaneció estable. La diferencia de iones fuertes mostró un descenso significativo en el grupo HEA y Gelatina ( $p<0,001$  y  $p=0,03$  respectivamente). La reducción fue muy pronunciada en el grupo hidroxietilalmidón, que mostró diferencias significativas entre ambos grupos ( $p<0,01$ ). Bicarbonato, exceso de base, pH,  $PCO_2$ , niveles de lactato permanecieron bastante estables y no mostraron d.e.s. en los grupos ni entre los grupos.

**Osthaus et al. 2009**<sup>125</sup>. Ensayo clínico controlado y aleatorizado. 50 pacientes de 0 a 12 años (mismos pacientes que del estudio de Witt et al. 2008<sup>124</sup>). 25 pacientes integran el grupo de hidroxietilalmidón 130/0,42 al 6% y 25 pacientes el grupo de infusión de gelatina succinilada al 4% ambas a dosis de 10 ml/kg. Se analizan parámetros de tromboelastografía. Los siguientes datos de la tromboelastografía: tiempo de formación del coágulo, máxima elasticidad del coágulo y máxima firmeza del coágulo, se vieron deteriorados de manera estadísticamente significativa, tras la administración de hidroxietilalmidón o gelatina, salvo el tiempo de coagulación, que no se vio alterado de manera significativa. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos para el hematocrito, pérdida de sangre, hemoglobina, reacción anafiláctica, edema pulmonar, insuficiencia renal aguda o eventos adversos.

**Stoddart et al. 1996**<sup>83</sup>. Ensayo clínico controlado y aleatorizado. 30 neonatos con pesos comprendidos entre 2 y 5 Kgs. 15 reciben Albúmina al 4,5% (volumen medio 25,6 ml/Kg) y otros 15 reciben solución de gelatina degradada (volumen medio 24,9 ml/Kg). Son

d DIFERENCIA DE IONES FUERTES (DIF). Iones fuertes: aquellos iones que se disocian totalmente en el pH de interés de una solución particular. En sangre, (pH 7,4) cationes fuertes ( $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$ ) y aniones fuertes ( $Cl^-$  y  $SO_4^{2-}$ ). DIF = diferencia entre las concentraciones de cationes fuertes y aniones fuertes.

candidatos a cirugía mayor (se describen los procesos). Tras la administración de gelatina degradada, en este grupo, se redujeron de manera significativa los niveles de albuminemia y la presión osmótica coloidal del plasma. Tras administrar albúmina, no se produjeron cambios significativos en albuminemia y presión osmótica coloidal del plasma pero sí se redujo de manera significativa la concentración media de hemoglobina. No se observaron d.e.s. en la aparición de efectos adversos.

**Aly Hassan et al. 1997<sup>30</sup>.** Ensayo clínico controlado y aleatorizado. 16 pacientes candidatos a cirugía electiva (se describen los procesos). Edades comprendidas entre el año y los 7 años y medio, y pesos entre 11 y 23 Kgs. A 8 se les aplica hidroxietilalmidón 200/0,5 al 6% y a los 8 restantes dextrano 60 al 6% a una dosis no especificada. Durante la cirugía, se realizan determinaciones cada 20 min (hasta 60 minutos) y tras cirugía, cada hora (hasta 6 horas) de la frecuencia cardíaca, tensión arterial media, índice cardíaco, hematocrito, O<sub>2</sub> arterial, O<sub>2</sub> venoso, diferencia arterio-venosa de O<sub>2</sub>, liberación de O<sub>2</sub> y consumo de O<sub>2</sub>. No se encuentran d.e.s. en los grupos tras la hemodilución. Sí se observaron d.e.s. entre grupos al comparar la cantidad de sangre retirada (mayor para HEA), índice cardíaco intraoperatorio (menor para HEA). No se observaron d.e.s. para otras comparaciones (pérdida de sangre intraoperatoria, probabilidad de transfusión de eritrocitos postoperatoria. No se observan efectos adversos atribuibles a la cateterización, pérdidas hemáticas, infusión de coloides y transfusión de sangre autóloga. Con un diseño que no permite valorar la seguridad de las soluciones evaluadas (16 pacientes) concluyen que las dos soluciones utilizadas para la hemodilución fueron igualmente efectivas.

### **Aplicabilidad y posibilidad de generalización**

Comentar hasta qué punto, las pruebas encontradas son aplicables en el Sistema Nacional de Salud y en qué medida, los resultados de los estudios obtenidos son generalizables a la población diana de la GPC.

Gran parte de los trabajos incluidos se realizan en pacientes en edad pediátrica mediante cirugía abierta de corazón con circulación extra-



corpórea. Dos trabajos<sup>124, 125</sup> se desarrollan con pacientes candidatos a cirugía mayor pediátrica, pero se definen vagamente los procesos (abdominal, urogenital, cardíaca a corazón abierto, torácica, intervenciones diagnósticas y resección tumoral). Hass 2007<sup>121</sup> y Standl 2008<sup>59</sup> realizan cirugía mayor no cardíaca y definen vagamente el tipo de intervención. Stoddart 1996<sup>83</sup> y Aly Hassan 1997<sup>30</sup> realizan cirugía mayor no cardíaca y describen con detalle los procesos realizados.

El Sistema Nacional de Salud cuenta con los medios y recursos para poder realizar cualquiera de las intervenciones descritas en los estudios, asegurando la accesibilidad y equidad a la población.

Se debe tener presente el grado ASA quirúrgico que pueda presentar el paciente. Hay estudios que excluyen a aquellos pacientes que se encuentran con un ASA V. Se deben tener en cuenta valores éticos, también en aquellos pacientes o familiares con creencias religiosas que condicionan o evitan la administración de determinados productos.

### **Consistencia**

Comentar si ha habido resultados discordantes entre los diferentes estudios, y de ser así, cómo el grupo de trabajo se ha decidido por una opción u otra.

En algunas de las comparaciones, los resultados muestran heterogeneidad entre estudios e inconsistencia en los resultados obtenidos, como por ejemplo: 1.3. Coloides intraoperatorios (tetra-almidón vs. albúmina), comparaciones 1.4 y 1.5 Coloides 24 horas tras la cirugía. Hay otras comparaciones donde se aprecia la ausencia de heterogeneidad estadística y consistencia entre los resultados identificados, como es el ejemplo de: comparación 1.18 balance de fluidos intraoperatorios, 1.19 volumen de orina intraoperatoria, etc.

En general, no se observan diferencias estadísticamente significativas entre grupos para variables clínicas relevantes como comorbilidades o mortalidad. El resto de resultados ofrecidos podrían agruparse como variables subrogadas, que no nos indican el impacto clínico real de las intervenciones.

<b>Relevancia / Impacto Clínico</b>
<p>Señalar el impacto que podría tener la intervención en nuestro medio atendiendo al tamaño de la población, magnitud del efecto, beneficio relativo frente a otras opciones, recurso que se verían implicados, balance entre riesgo y beneficio.</p>
<p>En los estudios, no se han observado diferencias en la aparición de efectos adversos atribuibles a las intervenciones.</p> <p>Los coloides pueden ser utilizados en distintos momentos de la cirugía pediátrica: para el cebado de la bomba de circulación extracorpórea (si la requiere), durante el intraoperatorio o postoperatorio. Hay que tener presente, en el caso de la cirugía cardíaca con circulación extracorpórea, que para evitar pérdidas de la presión oncótica y reducciones del hematocrito, es preciso el cebado previo del circuito. Cabe preguntarse cómo influye en los resultados en salud, el tipo de producto que se utilice.</p>
<b>Otros factores</b>
<p>Señalar en este espacio aspectos que se han podido tener en cuenta al evaluar la evidencia disponible.</p>
<p>Aunque hay estudios que hacen referencia en sus conclusiones al potencial coste de la aplicación de alguna de las intervenciones (tetraalmidón, por ejemplo), responden a percepciones de los autores, ya que estos mismos no han realizado evaluación económica de las intervenciones.</p> <p>La utilización de plasma fresco congelado, incluso en nuestro medio, no está exenta de riesgo de complicaciones.</p> <p>Las soluciones de cristaloides y de coloides se emplean para compensar la hipovolemia aguda en la edad pediátrica. En caso de pérdidas de sangre agudas importantes, con compromiso circulatorio, se pueden emplear los coloides ya que permiten una reposición más rápida con una vida media intravascular más prolongada, mejorando del vo-</p>

lumen intravascular y manteniendo la presión osmótica. Los coloides son comúnmente administrados para prevenir la consecutiva hipovolemia perioperatoria y minimizar el deterioro de la hemodinámica sistémica en la edad pediátrica.

	Nivel de evidencia
<b>Comparación tetra-almidón vs. albúmina (cirugía electiva)</b>	
El <b>tiempo de tromboplastina parcial activada</b> intraoperatoria es mayor, de manera estadísticamente significativa con HEA 130/0,4/6% ( $p<0,05$ ) [Hass et al. 2007 <sup>121</sup> ].	1+
El <b>tiempo de formación del coágulo</b> sufre mayores alteraciones, de manera estadísticamente significativa con HEA 130/0,4/6% ( $p<0,05$ ) [Hass et al. 2007 <sup>121</sup> ].	1+
La <b>firmeza del coágulo</b> sufre mayores alteraciones, de manera estadísticamente significativa con HEA 130/0,4/6% ( $p<0,05$ ) [Hass et al. 2007 <sup>121</sup> ].	1+
La <b>propagación del coágulo (ángulo alfa)</b> sufre mayores alteraciones, de manera estadísticamente significativa con HEA 130/0,4/6% ( $p<0,05$ ) [Hass et al. 2007 <sup>121</sup> ].	1+
La <b>polimerización fibrinógeno/fibrina</b> sufre mayores alteraciones, de manera estadísticamente significativa con HEA 130/0,4/6% ( $p<0,05$ ) [Hass et al. 2007 <sup>121</sup> ].	1+
El recuento plaquetario, hemoglobina, INR, fibrinógeno, antitrombina y factor XIII intraoperatorias fueron similares en ambos grupos. [Hass et al. 2007 <sup>121</sup> ].	1+
El tiempo de tromboplastina parcial activada, tiempo de protrombina, recuento plaquetario a las 24 horas (tras cirugía), pérdida de sangre, estancia en UCI, estancia hospitalaria, edema palpebral y mortalidad sin d.e.s. [Standl et al. 2008 <sup>59</sup> ].	1++
No se encuentran d.e.s. en el uso de volumen de coloides y pérdidas hemáticas [Hanart et al. 2009 <sup>80</sup> ].	1++
En las primeras 24 horas postintervención, un mayor número de pacientes, requirió de transfusión de eritrocitos con albúmina 78% (46/59) frente al 57% (34/60) de los que recibieron HEA 130/0,4/6% ( $p=0,019$ ) [Hanart et al. 2009 <sup>80</sup> ].	1++

	Nivel de evidencia
Los pacientes tratados con HEA 130/0,4/6% estuvieron expuestos a un mayor número de horas de ventilación mecánica que los tratados con albúmina (30 horas frente a 19 horas respectivamente) ( $p = 0,022$ ), aunque estos resultados son difíciles de interpretar, dado que no se aplicó un protocolo de extubación estricto. [Hanart et al. 2009 <sup>80</sup> ].	1++
El <b>balance de fluidos</b> intraoperatorio fue significativamente mayor con albúmina ( $p=0,005$ ) aunque esta variable es difícil de interpretar ya que puede ser debido a múltiples causas [Hanart et al. 2009 <sup>80</sup> ].	1++
No se observan d.e.s. en variables de hemodinámica ni en el uso de fármacos inotrópicos o vasoactivos, pérdidas hemáticas, transfusión de eritrocitos o función renal. [Van der Linden et al. 2013 <sup>79</sup> ].	1++
Las <b>proteínas totales</b> se redujeron respecto a los valores basales en ambos grupos aunque fueron significativamente inferiores para HEA 130/0,4/6% que para la albúmina tanto intraoperatoriamente como a las 24 horas de la cirugía [Van der Linden et al. 2013 <sup>79</sup> ].	1++
La <b>duración de la circulación extracorpórea</b> fue significativamente mayor para el HEA 130/0,4/6% que para la albúmina concretamente 24 minutos más [Van der Linden et al. 2013 <sup>79</sup> ].	1++
El <b>volumen de orina intraoperatorio</b> y presión osmótica fueron significativamente mayores con HEA 130/0,4/6% [Miao et al 2014 <sup>122</sup> ].	1++
Los <b>requerimientos de transfusión de eritrocitos</b> fueron significativamente mayores con albúmina [Miao et al 2014 <sup>122</sup> ].	1++
La <b>estancia en UCI y mortalidad</b> son similares entre grupos [Miao et al 2014 <sup>122</sup> ].	1++
Con HEA 130/0,4/6%, la <b>pérdida intraoperatoria de sangre</b> , la administración de <b>volumen de concentrado de eritrocitos, plasma fresco congelado</b> y el <b>número de transfusiones</b> fueron inferiores, de manera estadísticamente significativa [Van der Linden et al. 2015 <sup>1</sup> ].	2+

	Nivel de evidencia
No se observan diferencias en insuficiencia renal postoperatoria, otras morbilidades y mortalidad [Van der Linden et al. 2015 <sup>1</sup> ].	2+
En pacientes a los que se practica cirugía cardíaca y administrada desde la inducción de anestesia hasta inicio de derivación cardiopulmonar, requirieron mayor <b>volumen</b> de HEA 200/0,5/6% (106 ml [rango 70 a 180 ml]) que de albúmina (67 ml [rango 30 a 120]). Las diferencias fueron estadísticamente significativas $p < 0,05$ [Boldt et al. 1993 <sup>18</sup> ].	1+
El volumen de orina durante derivación cardiopulmonar fue significativamente menor para HEA 200/0,5/6% (60 ml) que para albúmina (140 ml) [Boldt et al. 1993 <sup>18</sup> ].	1+
La creatinina fue similar en ambos grupos hasta las primeras 24 horas. [Boldt et al. 1993 <sup>18</sup> ].	1+
No se observaron d.e.s. en la aparición de reacciones anafilácticas o edema pulmonar. [Boldt et al. 1993 <sup>18</sup> ].	1+
El <b>tiempo de protrombina</b> se vió incrementado de manera estadísticamente significativa con HEA ( $p=0,006$ ) [Brutocao et al. 1996 <sup>55</sup> ].	1+
No se observaron d.e.s. para volumen de reposición, fibrinógeno, tiempo de tromboplastina parcial activado, tiempo de trombina, recuento de plaquetas y hematocrito. Sin diferencias en sangrado clínico, volumen de orina y requerimientos de cristaloides [Brutocao et al. 1996 <sup>55</sup> ].	1+
Durante la aplicación intraoperatoria en cirugía cardíaca de HEA 130/0,4/6% o albúmina, los niveles de fibrinógeno en plasma se reducen, pero esta reducción es menos pronunciada con albúmina, observándose, en promedio, valores de fibrinógeno de 13 mg/dl [IC95%: 2,28 ml/dl a 23,77 ml/dl] más altos con la administración intraoperatoria de albúmina que con HEA 130/0,4/6%. Estas diferencias son estadísticamente significativas [Meta-análisis del informe a partir de Hass et al. 2007 <sup>121</sup> , Hanart et al. 2009 <sup>80</sup> y Van der Linden 2013 <sup>79</sup> ].	1+

	Nivel de evidencia
Durante la aplicación intraoperatoria en cirugía cardíaca de HEA 130/0,4/6% o albúmina, los niveles del <b>recuento plaquetario intraoperatorio</b> se reducen, pero esta reducción es menos pronunciada con albúmina, observándose, en promedio, valores de recuento plaquetario de $25,57 \times 10^9/l$ [IC95%: $9,04 \times 10^9/l$ a $42,10 \times 10^9/l$ ] más altos con la administración intraoperatoria de albúmina que con HEA 130/0,4/6%. Estas diferencias son estadísticamente significativas [Meta-análisis del informe a partir de Hass et al. 2007 <sup>121</sup> , Hanart et al. 2009 <sup>80</sup> , Van der Linden 2013 <sup>79</sup> ].	1+
Durante la aplicación intraoperatoria en cirugía cardíaca de HEA 130/0,4/6% o albúmina, los niveles del <b>recuento plaquetario postoperatorio</b> se reducen, pero esta reducción es menos pronunciada con albúmina, observándose, en promedio, valores de recuento plaquetario de $18,19 \times 10^9/l$ [IC95%: $0,22 \times 10^9/l$ a $36,15 \times 10^9/l$ ] más altos con la administración intraoperatoria de albúmina que con HEA 130/0,4/6%. Estas diferencias son estadísticamente significativas [Meta-análisis del informe a partir de Hass et al. 2007 <sup>121</sup> , Hanart et al. 2009 <sup>80</sup> , Van der Linden 2013 <sup>79</sup> ].	1++
Durante la aplicación intraoperatoria en cirugía cardíaca de HEA 130/0,4/6% o albúmina, los niveles de la <b>urea en sangre intraoperatoria</b> aumentan, pero este aumento es menos pronunciado con albúmina, observándose, en promedio, valores de la urea en sangre intraoperatoria de 3,27 mg/dl [IC95%: 1,03 ml/dl a 5,52 ml/dl] más bajos con la administración intraoperatoria de albúmina que con HEA 130/0,4/6%. Estas diferencias son estadísticamente significativas [Meta-análisis del informe a partir de Hass et al. 2007 <sup>121</sup> , Hanart et al. 2009 <sup>80</sup> , Van der Linden 2013 <sup>79</sup> ].	1++
Si incluimos a Van der Linden 2015 <sup>1</sup> encontramos que hay diferencias estadísticamente significativas en el <b>balance total de fluidos intraoperatorio</b> (12 ml/kg [IC95%: 8 ml/kg a 16 ml/kg] más para la albúmina) aunque esta variable es difícil de interpretar ya que puede ser debido a múltiples causas. [Meta-análisis del informe a partir de Hanart et al. 2009 <sup>80</sup> , Van der Linden 2013 <sup>79</sup> , Van der Linden 2015 <sup>1</sup> ].	2+

	Nivel de evidencia
Si incluimos a Van der Linden 2015 <sup>1</sup> encontramos que hay diferencias estadísticamente significativas en la <b>pérdida de sangre intraoperatoria</b> y en la <b>pérdida de sangre total medida</b> , que favorecen al HEA 130/0,4/6% [Meta-análisis del informe a partir de Hanart et al. 2009 <sup>80</sup> , Standl 2008 <sup>59</sup> y Van der Linden 2015 <sup>1</sup> ].	2+
Si incluimos a Van der Linden 2015 <sup>1</sup> encontramos que hay diferencias estadísticamente significativas en la <b>pérdida de sangre total calculada</b> que favorecen al HEA 130/0,4/6% (9,96 ml/kg [IC95%: 2,94 ml/kg a 16,98 ml/kg] menos para tetra-almidón) [Meta-análisis del informe a partir de Hanart et al. 2009 <sup>80</sup> y Van der Linden 2015 <sup>1</sup> ].	2+
Si incluimos a Van der Linden 2015 <sup>1</sup> encontramos que hay diferencias estadísticamente significativas en la <b>transfusión de eritrocitos postoperatoria</b> (21% [IC95%: 16% a 25%] menos para el HEA 130/0,4/6%, RR=0,79 [IC95%: 0,75 a 0,84]) [Meta-análisis del informe a partir de Hanart et al. 2009 <sup>80</sup> y Van der Linden 2015 <sup>1</sup> ].	2+
<b>Comparación tetra-almidón vs. gelatina (cirugía electiva)</b>	
La <b>formación del coágulo</b> sufrió más alteraciones significativas con la administración de HEA 130/0,4/6% que con gelatina [Hass et al. 2007 <sup>121</sup> ].	1+
La <b>propagación del coágulo</b> (ángulo alfa) sufrió más alteraciones significativas con la administración de HEA 130/0,4/6% que con gelatina [Hass et al. 2007 <sup>121</sup> ].	1+
No se observan d.e.s. tanto en parámetros bioquímicos, como hemodinámicos ni en requerimiento de fluidos [Mulavisala et al. 2012 <sup>123</sup> ].	1++
La administración de HEA 130/0,42/6% o gelatinas induce un incremento significativo de las concentraciones de cloruro plasmático desde la situación basal al final del estudio [Witt et al. 2008 <sup>124</sup> ].	1+



	Nivel de evidencia
El incremento de las concentraciones de <b>cloruro plasmático</b> entre grupos fue significativamente mayor en el grupo HEA 130/0,42/6% respecto al grupo de gelatina ( $p<0,01$ ) [Witt et al. 2008 <sup>124</sup> ].	1+
No se observan síntomas o signos de eventos adversos en los 50 pacientes. Sin diferencias en valores de hemoglobina, hematocrito y presión arterial media [Witt et al. 2008 <sup>124</sup> ].	1+
La <b>reducción del anión gap</b> fué estadísticamente significativa en grupo HEA 130/0,42/6% al final del estudio ( $p<0,01$ ) [Witt et al. 2008 <sup>124</sup> ].	1+
La <b>diferencia de iones fuertes</b> mostró un descenso significativo en el grupo HEA 130/0,42/6% y Gelatina ( $p<0,001$ y $p=0,03$ respectivamente) [Witt et al. 2008 <sup>124</sup> ].	1+
La reducción de la <b>diferencia de iones fuertes</b> fue muy pronunciada en el grupo HEA 130/0,42/6%, que mostró diferencias significativas entre ambos grupos ( $p<0,01$ ) [Witt et al. 2008 <sup>124</sup> ].	1+
Bicarbonato, exceso de base, pH, $PCO_2$ , niveles de lactato permanecieron estables y no mostraron d.e.s. en los grupos ni entre los grupos [Witt et al. 2008 <sup>124</sup> ].	1+
Sin d.e.s. en valores de hemoglobina, hematocrito y presión arterial media [Witt et al. 2008 <sup>124</sup> ].	1+
El tiempo de coagulación no se vio afectado con la administración de HEA 130/0,42/6% o de gelatinas [Osthaus et al. 2009 <sup>125</sup> ].	1+
El tiempo de formación del coágulo, máxima elasticidad del coágulo y máxima firmeza del coágulo, se vieron deteriorados de manera estadísticamente significativa, tras la administración de HEA 130/0,42/6% o gelatina en ambos grupos [Osthaus et al. 2009 <sup>125</sup> ].	1+
No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en cuanto a la modificación del hematocrito, pérdida de sangre, niveles de hemoglobina, o la aparición de reacciones anafilácticas, edema pulmonar, insuficiencia renal aguda u otros eventos adversos [Osthaus et al. 2009 <sup>125</sup> ].	1+

	Nivel de evidencia
<b>Comparación gelatina vs. albúmina (cirugía electiva)</b>	
El <b>tiempo de tromboplastina</b> y la <b>firmeza del coágulo</b> se vieron alteradas de manera estadísticamente significativa con gelatinas [Hass et al. 2007 <sup>121</sup> ].	1+
No se observaron d.e.s. en el recuento de plaquetas, niveles de hemoglobina, INR, fibrinógeno, antitrombina y factor XIII intraoperatorios en ambos grupos [Hass et al. 2007 <sup>121</sup> ].	1+
Con la administración de solución de gelatina degradada se redujeron de manera estadísticamente significativa los niveles de albuminemia y la presión osmótica coloidal del plasma [Stoddart et al. 1996 <sup>83</sup> ].	1++
Tras la administración de albúmina, los niveles de albuminemia no se modificaron ni la presión osmótica coloidal del plasma [Stoddart et al. 1996 <sup>83</sup> ].	1++
Tras administrar albúmina, se redujo de manera estadísticamente significativa la concentración media de hemoglobina [Stoddart et al. 1996 <sup>83</sup> ].	1++
Con la administración de solución de gelatina degradada o albúmina, no se observaron d.e.s. en la aparición de efectos adversos [Stoddart et al. 1996 <sup>83</sup> ].	1++
<b>Otras comparaciones (cirugía electiva)</b>	
No se encuentran d.e.s. en los grupos tras la hemodilución para las siguientes determinaciones con la utilización de HEA 200/0,5/6% o dextrano 60 al 6%: frecuencia cardíaca, tensión arterial media, índice cardíaco, hematocrito, O <sub>2</sub> arterial, O <sub>2</sub> venoso, diferencia arterio-venosa de O <sub>2</sub> , liberación de O <sub>2</sub> y consumo de O <sub>2</sub> [Aly Hassan et al. 1997 <sup>30</sup> ].	1+
La cantidad de <b>sangre retirada</b> fue significativamente mayor con HEA 200/0,5/6% que con dextrano 60 al 6% [Aly Hassan et al. 1997 <sup>30</sup> ].	1+
El <b>índice cardíaco intraoperatorio</b> fue significativamente menor para HEA 200/0,5/6% que para dextrano 60 al 6% [Aly Hassan et al. 1997 <sup>30</sup> ].	1+

	Nivel de evidencia
No se observaron d.e.s. para otras comparaciones (pérdida de sangre intraoperatoria, probabilidad de transfusión de eritrocitos postoperatoria [Aly Hassan et al. 1997 <sup>30</sup> ].	1+
No se observan efectos adversos atribuibles a la cateterización, pérdidas hemáticas, infusión de coloides y transfusión de sangre autóloga [Aly Hassan et al. 1997 <sup>30</sup> ].	1+

Nº	Propuestas de recomendaciones	Grado de evidencia
	Recoger la recomendación que el grupo de trabajo entiende que se deriva de la evidencia evaluada. Indicar grado de recomendación. Apuntar las discrepancias, si las ha habido, en la formulación de la recomendación.	
1	Dada la experiencia en su uso y seguridad, en todos los periodos de la edad pediátrica, especialmente en prematuros y neonatos, puede considerarse a la albúmina como el coloide de referencia para el tratamiento de la hipovolemia en cirugía electiva.	A
2	En edad pediátrica con indicación de cirugía electiva no cardíaca, excluidos los prematuros y neonatos, puede recurrirse a las gelatinas succiniladas o los hidroxietilalmidón 130/0,4-0,42 al 6%, para el tratamiento de la hipovolemia.	A
3	En cirugía pediátrica mayor electiva, en caso de uso de hidroxietilalmidón 130/0,4-0,42 al 6%, sin contraindicaciones como insuficiencia renal, otras alteraciones renales, hepáticas, hematológicas o alérgicas previas, y en la que no se prevea administrar expansores del plasma en dosis repetidas, la dosis no debe superar los 15-20 ml/kg.	A
4	En cirugía cardiaca electiva con derivación cardiopulmonar, en niños mayores de 1 mes, el uso de gelatinas puede ser considerado como alternativa al uso de albúmina.	A
5	No hay estudios sobre la seguridad de estos productos en dosis repetidas (expansiones del plasma sucesivas), tras superar las dosis recomendadas, ni en qué momento estaría indicado repetirlos, por lo que líneas de investigación futura podrían centrarse en estos aspectos.	Rec investi- gación futura (RIF)
6	No se han encontrado pruebas consistentes sobre la eficacia y seguridad del uso de dextranos y nuevas gelatinas, motivo por el que futuras líneas de investigación podrían dirigirse a valorar el balance beneficio-riesgo de su utilización en pacientes pediátricos para el tratamiento de la hipovolemia en la cirugía electiva.	RIF

7	Existe escasa evidencia sobre la utilización de coloides sintéticos en neonatos y prematuros, por lo que se recomienda que investigaciones futuras incluyan estos segmentos poblacionales y presenten los resultados desagregados.	RIF
8	En investigaciones futuras acerca de los coloides se recomienda que la pregunta de investigación se centre en un momento concreto del proceso quirúrgico: cebado de la bomba de circulación extracorpórea (si procede), intraoperatorio o en cuidado del paciente postquirúrgico.	RIF
9	Sería de interés realizar una investigación mediante revisión sistemática sobre fluidoterapia en pediatría, incluyendo coloides y cristaloides, la cual requeriría del uso de metodología de meta-análisis en red.	RIF
10	Sería de interés realizar investigación específica sobre fluidoterapia en pediatría, durante la cirugía urgente y emergente.	RIF

## Anexo IX: Costes de las distintas presentaciones farmacológicas de coloides comercializadas en España

## Costes de las distintas presentaciones farmacológicas de coloides comercializadas en España

	Código	Nombre	PVP (€) con IVA	PVL (€) con IVA	[ ] %	Vol. (ml)	Precio/L Fáma (€)	Precio/L PA (€)
DEX	8175284	RHEOMACRODEX 10% GLUCOSADO (1 FRASCO 500 ML C/E)	5,70	3,80	10	500	7,59	75,92
DEX	8175369	RHEOMACRODEX 10% GLUCOSADO (1 FRASCO 500 ML)	5,74	3,83	10	500	7,65	76,54
DEX	6143964	RHEOMACRODEX 10% GLUCOSADO (10 FRASCOS 500 ML)	45,21	38,66	10	5000	7,73	77,31
DEX	8175512	RHEOMACRODEX 10% SALINO (1 FRASCO 500 ML C/E)	5,67	3,78	10	500	7,55	75,50
DEX	8175444	RHEOMACRODEX 10% SALINO (1 FRASCO 500 ML)	5,73	3,82	10	500	7,63	76,34
DEX	6144046	RHEOMACRODEX 10% SALINO (12 FRASCOS 500 ML)	51,23	43,80	10	6000	7,30	73,01
GEL	6496169	GELAFUNDINA (10 FRASCOS SOLUCION PERFUSION 1000 ML)	89,90	76,87	4	10000	7,69	192,17
GEL	6496084	GELAFUNDINA (10 FRASCOS SOLUCION PERFUSION 500 ML)	52,62	44,99	4	5000	9,00	224,95
GEL	6060773	GELASPAN (40 MG/ML 10 FRASCOS SOLUCION PERFUSION 500 ML)	70,08	59,91	4	5000	11,98	299,57
AH	6642788	ALBIOMIN (200 MG/ML 1 VIAL SOLUCION PERFUSION 100 ML)	73,81	49,17	20	100	491,71	2458,56
AH	6642771	ALBIOMIN (200 MG/ML 1 VIAL SOLUCION PERFUSION 50 ML)	36,90	24,59	20	50	491,71	2458,56
AH	6642757	ALBIOMIN (50 MG/ML 1 VIAL SOLUCION PERFUSION 250 ML)	51,47	34,29	5	250	137,16	2743,10
AH	6594711	ALBUMINA HUMANA 200 G/L BAXTER (20% 1 VIAL SOLUCION PERFUSION 100 ML)	77,36	51,53	20	100	515,32	2576,60
AH	6594704	ALBUMINA HUMANA 200 G/L BAXTER (20% 1 VIAL SOLUCION PERFUSION 50 ML)	40,87	27,23	20	50	544,54	2722,72
AH	7321491	ALBUMINA HUMANA BAXTER (20% 1 VIAL SOLUCION PERFUSION 100 ML)	78,21	52,10	20	100	521,04	2605,20
AH	9189044	ALBUMINA HUMANA BAXTER (20% 1VIAL SOLUCION PERFUSION 50 ML)	37,47	24,96	20	50	499,20	2496,00
AH	9463847	ALBUMINA HUMANA BEHRING (20% 1 VIAL SOLUCION PERFUSION 10 ML)	9,56	6,36	20	10	636,48	3182,40
AH	7151029	ALBUMINA HUMANA BEHRING (20% 1 VIAL SOLUCION PERFUSION 10 ML)	9,56	6,36	20	10	636,48	3182,40
AH	9463922	ALBUMINA HUMANA BEHRING (20% 1 VIAL SOLUCION PERFUSION 100 ML)	94,85	63,19	20	100	631,90	3159,52
AH	7027539	ALBUMINA HUMANA BEHRING (20% 1 VIAL SOLUCION PERFUSION 50 ML)	47,77	31,82	20	50	636,48	3182,40
AH	7537724	ALBUMINA HUMANA BEHRING (200 MG/ML 1 VIAL SOLUCION PERFUSION 100 ML)	73,81	49,17	20	100	491,71	2458,56

Costes de las distintas presentaciones farmacológicas de coloides comercializadas en España (cont.)

	Código	Nombre	PVP (€) con IVA	PVL (€) con IVA	[ ] %	Vol. (ml)	Precio/L Fáрма (€)	Precio/L PA (€)
AH	7482932	ALBUMINA HUMANA BEHRING (200 MG/ML 1 VIAL SOLUCION PERFUSION 50 ML)	36,90	24,59	20	50	491,71	2458,56
AH	6800584	ALBUMINA HUMANA BERNA (20% 1 VIAL SOLUCION PERFUSION 10 ML)	9,31	6,20	20	10	619,84	3099,20
AH	9018351	ALBUMINA HUMANA BERNA (20% 1 VIAL SOLUCION PERFUSION 10 ML)	8,96	5,97	20	10	596,96	2984,80
AH	9740061	ALBUMINA HUMANA BERNA (20% 1 VIAL SOLUCION PERFUSION 100 ML)	89,76	59,80	20	100	598,00	2990,00
AH	9464189	ALBUMINA HUMANA BERNA (20% 1 VIAL SOLUCION PERFUSION 100 ML)	78,63	52,38	20	100	523,85	2619,24
AH	8794379	ALBUMINA HUMANA BERNA (20% 1 VIAL SOLUCION PERFUSION 50 ML)	39,90	26,58	20	50	531,65	2658,24
AH	9739904	ALBUMINA HUMANA BERNA (20% 1 VIAL SOLUCION PERFUSION 50 ML)	44,87	29,89	20	50	597,79	2988,96
AH	7035893	ALBUMINA HUMANA CSL BEHRING (200 MG/ML 1 VIAL SOLUCION PERFUSION 100 ML)	73,81	49,17	20	100	491,71	2458,56
AH	7035862	ALBUMINA HUMANA CSL BEHRING (200 MG/ML 1 VIAL SOLUCION PERFUSION 50 ML)	36,90	24,59	20	50	491,71	2458,56
AH	7027799	ALBUMINA HUMANA GRIFOLS (20% 1 VIAL SOLUCION PERFUSION 10 ML)	9,31	6,20	20	10	619,84	3099,20
AH	7027614	ALBUMINA HUMANA GRIFOLS (20% 1 VIAL SOLUCION PERFUSION 100 ML)	78,63	52,38	20	100	523,85	2619,24
AH	8606689	ALBUMINA HUMANA GRIFOLS (20% 1 VIAL SOLUCION PERFUSION 50 ML)	39,90	26,58	20	50	531,65	2658,24
AH	8606849	ALBUMINA HUMANA GRIFOLS (5% 1 VIAL SOLUCION PERFUSION 100 ML)	20,76	13,83	5	100	138,32	2766,40
AH	7011286	ALBUMINA HUMANA GRIFOLS (5% 1 VIAL SOLUCION PERFUSION 250 ML)	59,76	39,81	5	250	159,24	3184,90
AH	8607006	ALBUMINA HUMANA GRIFOLS (5% 1 VIAL SOLUCION PERFUSION 500 ML)	98,88	65,87	5	500	131,75	2634,94
AH	9464004	ALBUMINA HUMANA HUBBER (20% 1 VIAL SOLUCION PERFUSION 10 ML)	9,22	6,15	20	10	614,64	3073,20
AH	7028031	ALBUMINA HUMANA HUBBER (20% 1 VIAL SOLUCION PERFUSION 100 ML)	79,51	52,97	20	100	529,67	2648,36
AH	7028116	ALBUMINA HUMANA HUBBER (20% 1 VIAL SOLUCION PERFUSION 50 ML)	40,34	26,87	20	50	537,47	2687,36
AH	6583807	ALBUMINA HUMANA KEDRION (200 MG/ML 1 VIAL SOLUCION PERFUSION 100 ML)	73,81	49,17	20	100	491,71	2458,56
AH	6583791	ALBUMINA HUMANA KEDRION (200 MG/ML 1 VIAL SOLUCION PERFUSION 50 ML)	36,90	24,59	20	50	491,71	2458,56
AH	6583814	ALBUMINA HUMANA KEDRION (250 MG/ML 1 VIAL SOLUCION PERFUSION 50 ML)	46,13	30,73	20	50	614,64	3073,20
AH	6626702	ALBUNORM (200 MG/ML 1 FRASCO SOLUCION PERFUSION 100 ML)	73,81	49,17	20	100	491,71	2458,56



Costes de las distintas presentaciones farmacológicas de coloides comercializadas en España (cont.)

	Código	Nombre	PVP (€) con IVA	PVL (€) con IVA	[ ] %	Vol. (ml)	Precio/L Fáma (€)	Precio/L PA (€)
AH	6626672	ALBUNORM (200 MG/ML 1 FRASCO SOLUCION PERFUSION 50 ML)	36,90	24,59	20	50	491,71	2458,56
AH	6626719	ALBUNORM (200 MG/ML 10 FRASCOS SOLUCION PERFUSION 100 ML)	544,66	491,71	20	1000	491,71	2458,56
AH	6626696	ALBUNORM (200 MG/ML 10 FRASCOS SOLUCION PERFUSION 50 ML)	298,80	245,86	20	500	491,71	2458,56
AH	6626641	ALBUNORM (50 MG/ML 1 FRASCO SOLUCION PERFUSION 100 ML)	18,45	12,29	5	100	122,93	2458,56
AH	6626627	ALBUNORM (50 MG/ML 1 FRASCO SOLUCION PERFUSION 250 ML)	46,13	30,73	5	250	122,93	2458,56
AH	6626665	ALBUNORM (50 MG/ML 1 FRASCO SOLUCION PERFUSION 500 ML)	92,26	61,46	5	500	122,93	2458,56
AH	6626658	ALBUNORM (50 MG/ML 10 FRASCOS SOLUCION PERFUSION 100 ML)	170,67	122,93	5	1000	122,93	2458,56
AH	6626634	ALBUNORM (50 MG/ML 10 FRASCOS SOLUCION PERFUSION 250 ML)	360,27	307,32	5	2500	122,93	2458,56
AH	6647868	ALBUREX (200 MG/ML 1 FRASCO SOLUCION PERFUSION 100 ML)	73,81	49,17	20	100	491,71	2458,56
AH	6647851	ALBUREX (200 MG/ML 1 FRASCO SOLUCION PERFUSION 50 ML)	36,90	24,59	20	50	491,71	2458,56
AH	6647813	ALBUREX (50 MG/ML 1 FRASCO SOLUCION PERFUSION 100 ML)	18,45	12,29	5	100	122,93	2458,56
AH	6647820	ALBUREX (50 MG/ML 1 FRASCO SOLUCION PERFUSION 250 ML)	46,13	30,73	5	250	122,93	2458,56
AH	6647837	ALBUREX (50 MG/ML 1 FRASCO SOLUCION PERFUSION 500 ML)	92,26	61,46	5	500	122,93	2458,56
AH	6706046	ALBUTEIN (200 MG/ML 1 FRASCO SOLUCION PERFUSION 10 ML)	7,38	4,92	20	10	491,92	2459,60
AH	6706206	ALBUTEIN (200 MG/ML 1 FRASCO SOLUCION PERFUSION 100 ML)	73,81	49,17	20	100	491,71	2458,56
AH	6706121	ALBUTEIN (200 MG/ML 1 FRASCO SOLUCION PERFUSION 50 ML)	36,90	24,59	20	50	491,71	2458,56
AH	6706381	ALBUTEIN (50 MG/ML 1 FRASCO SOLUCION PERFUSION 100 ML)	18,45	12,29	5	100	122,93	2458,56
AH	6706466	ALBUTEIN (50 MG/ML 1 FRASCO SOLUCION PERFUSION 250 ML)	46,13	30,73	5	250	122,93	2458,56
AH	6708101	ALBUTEIN (50 MG/ML 1 FRASCO SOLUCION PERFUSION 500 ML)	92,26	61,46	5	500	122,93	2458,56
AH	6967133	FLEXBUMIN (200 MG/ML 1 BOLSA SOLUCION PERFUSION 100 ML)	73,81	49,17	20	100	491,71	2458,56
AH	6967126	FLEXBUMIN (200 MG/ML 1 BOLSA SOLUCION PERFUSION 50 ML)	36,90	24,59	20	50	491,71	2458,56
AH	6607503	FLEXBUMIN (200 MG/ML 12 BOLSAS SOLUCION PERFUSION 100 ML)	648,20	590,05	20	1200	491,71	2458,56

Costes de las distintas presentaciones farmacológicas de coloides comercializadas en España (cont.)

	Código	Nombre	PVP (€) con IVA	PVL (€) con IVA	[ ] %	Vol. (ml)	Precio/L Fáarma (€)	Precio/L PA (€)
AH	6607497	FLEXBUMIN (200 MG/ML 24 BOLSAS SOLUCION PERFUSION 50 ML)	648,20	590,05	20	1200	491,71	2458,56
AH	8323111	OCTALBIN (20% 1 FRASCO SOLUCION PERFUSION 100 ML)	74,88	49,89	20	100	498,89	2494,44
AH	8323036	OCTALBIN (20% 1 FRASCO SOLUCION PERFUSION 50 ML)	37,45	24,95	20	50	498,99	2494,96
AH	8319909	OCTALBIN (5% 1 FRASCO SOLUCION PERFUSION 100 ML)	18,73	12,48	5	100	124,80	2496,00
AH	8320554	OCTALBIN (5% 1 FRASCO SOLUCION PERFUSION 250 ML)	46,82	31,19	5	250	124,76	2495,17
AH	6722206	PLASBUMIN (200 MG/ML 1 FRASCO SOLUCION PERFUSION 100 ML)	73,81	49,17	20	100	491,71	2458,56
AH	6722381	PLASBUMIN (200 MG/ML 1 FRASCO SOLUCION PERFUSION 50 ML)	36,90	24,59	20	50	491,71	2458,56
HEA	6776667	ELO HES (6% 1 BOLSA PERFUFEX 500 ML)	12,97	8,64	6	500	17,28	288,08
HEA	6776742	ELO HES (6% 1 FRASCO 500 ML)	12,97	8,64	6	500	17,28	288,08
HEA	9609559	EXPAFUSIN (6% 1 FRASCO 500 ML)	7,95	5,29	6	500	10,59	176,45
HEA	6776902	HAES ESTERIL (10% 1 FRASCO SOLUCION PERFUSION 250 ML)	8,62	5,74	10	250	22,96	229,63
HEA	6776827	HAES ESTERIL (10% 1 FRASCO SOLUCION PERFUSION 500 ML)	15,77	10,50	10	500	21,01	210,08
HEA	6777169	HAES ESTERIL (6% 1 FRASCO SOLUCION PERFUSION 250 ML)	6,74	4,49	6	250	17,97	299,52
HEA	6777084	HAES ESTERIL (6% 1 FRASCO SOLUCION PERFUSION 500 ML)	12,33	8,22	6	500	16,43	273,87
HEA	6196847	HEMOHES 10% (10 BOLSAS SOLUCION PERFUSION 1000 ML)	198,96	170,11	10	10000	17,01	170,11
HEA	6196687	HEMOHES 10% (10 BOLSAS SOLUCION PERFUSION 500 ML)	110,47	94,45	10	5000	18,89	188,91
HEA	6196502	HEMOHES 6% (10 BOLSAS SOLUCION PERFUSION 1000 ML)	165,80	141,76	6	10000	14,18	236,27
HEA	6196434	HEMOHES 6% (10 BOLSAS SOLUCION PERFUSION 500 ML)	92,12	78,76	6	5000	15,75	262,53
HEA	9648336	HES GRIFOLS (1 FRASCO 500 ML)	-	-	6	500	-	-
HEA	6626504	HES GRIFOLS (1 FRASCO 500 ML)	8,78	5,84	-	500	11,69	-

Costes de las distintas presentaciones farmacológicas de coloides comercializadas en España (cont.)

	Código	Nombre	PVP (€) con IVA	PVL (€) con IVA	[ ] %	Vol. (ml)	Precio/L Fáma (€)	Precio/L PA (€)
HEA	6639498	HES HIPERTONICO FRESENIUS (30 BOLSAS SOLUCION PERFUSION 250 ML)	-	-	-	7500	-	-
HEA	7664772	HESTERIL (6% PERFUFLEX 250 ML)	7,08	4,72	6	250	18,89	314,77
HEA	7665014	HESTERIL (6% PERFUFLEX 500 ML)	12,97	8,64	6	500	17,28	288,08
HEA	6619599	HIDROXIETILALMI CLNA BAXTER (SOLUCION PERFUSION 500 ML)	12,75	8,50	-	500	16,99	-
HEA	6590812	ISOHES 10% (10 FRASCOS SOLUCION PERFUSION 500 ML)	141,77	94,45	10	5000	18,89	188,91
HEA	6590805	ISOHES 6% (10 FRASCOS SOLUCION PERFUSION 500 ML)	129,67	86,38	6	5000	17,28	287,94
HEA	6028674	PLASMAVOLUME REDIBAG (10 BOLSAS 500 ML)	182,46	156,00	-	5000	31,20	-
HEA	7303411	VIASPAN (SOLUCION CONSERVACION ORGANOS 6 BOLSAS 1 L)	1056,59	998,44	-	6000	166,41	-
HEA	6028261	VOLULYTE 6% (20 BOLSAS SOLUCION PERFUSION 500 ML)	218,95	187,20	6	10000	18,72	312,00
HEA	8937011	VOLUVEN 6% (10 BOLSAS SOLUCION PERFUSION 250 ML (FREEFLEX))	70,81	47,17	6	2500	18,87	314,50
HEA	8941391	VOLUVEN 6% (15 BOLSAS SOLUCION PERFUSION 500 ML (FREEFLEX))	185,75	138,01	6	7500	18,40	306,68
HEA	8954742	VOLUVEN 6% (15 BOLSAS SOLUCION PERFUSION 500 ML (PVC))	185,75	138,01	6	7500	18,40	306,68
HEA	8949236	VOLUVEN 6% (20 BOLSAS SOLUCION PERFUSION 500 ML (FREEFLEX))	220,51	172,76	6	10000	17,28	287,94
HEA	8949564	VOLUVEN 6% (25 BOLSAS SOLUCION PERFUSION 250 ML (FREEFLEX))	173,38	125,63	6	6250	20,10	335,02

PVP: Precio de Venta al Público; PVL: Precio de Venta Laboratorio; IVA: Impuesto sobre el Valor Añadido; Vol.: Volumen; PA: Principio Activo; DEX: Dextrano; GEL: Gelatinas; AH: Albúmina; HEA: Hidroxietyl almidón.

## Anexo X: Contribución de los autores

Sergio Maeso Martínez: Colaboró en el diseño de la búsqueda bibliográfica y elaboración del informe. Revisión del borrador de la evaluación formal.

Juan Ignacio Martín Sánchez: Elaboración del protocolo, diseño del estudio y revisión del informe. Redacción del borrador de la evaluación formal para la posterior elaboración de recomendaciones.

María Pilar Blas Diez: Diseño de la búsqueda bibliográfica y realización de la búsqueda bibliográfica.

Celia Muñoz Fernández: Colaboró en el análisis de la eficiencia y en la estimación de costes.

José M<sup>a</sup> Calvo Vecino, Antonio Pérez Ferrer, Mónica Herviás Sanz y Néstor Busto Aguirreurreta: Participaron en el panel encargado de elaborar las recomendaciones.

Marisa Fernández Jurado, Rubén Casans Francés, Miguel Angel Palomero Rodríguez y Daciano Gaona Atienza: Realizaron la revisión externa del informe.

