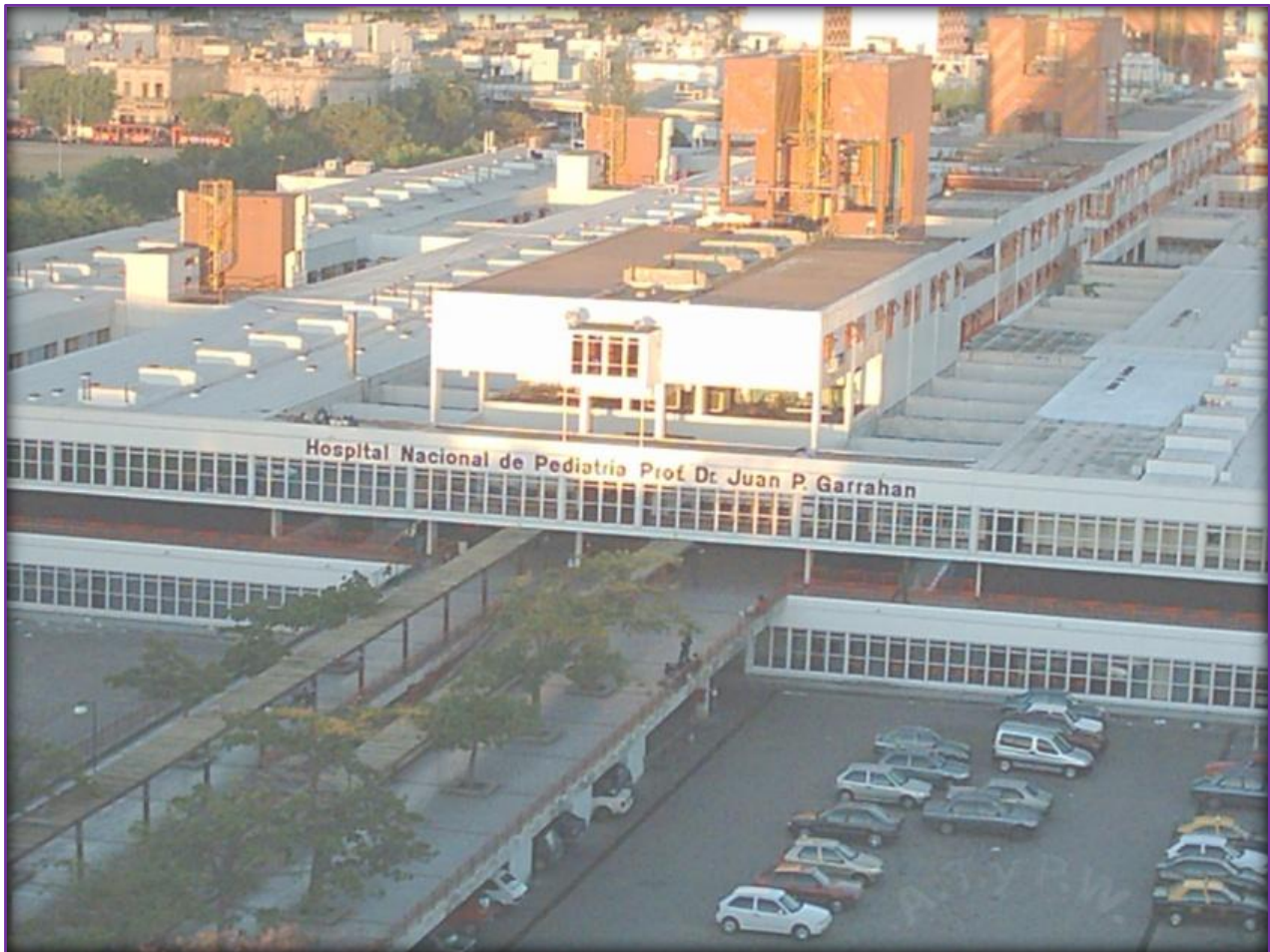


# GUÍAS DE ATENCIÓN PEDIÁTRICA



## HOSPITAL DE PEDIATRÍA “JUAN P. GARRAHAN”

**HOSPITAL DE PEDIATRÍA “JUAN P. GARRAHAN”**

**Dirección Médica Ejecutiva: Dra. Josefa Rodríguez**

**Coordinación de Evaluación de Tecnología Sanitaria: Dra. Graciela Demirdjian**

**GUÍAS DE ATENCIÓN PEDIÁTRICA (GAP)**

**Coordinación General:**

*Dra. Graciela Demirdjian*

**Comité Editorial:**

**Comité de Evaluación de Tecnología Sanitaria (ETS)**

*Dr. Hernán Rowensztein (Coordinación de Formación de Recursos Humanos)*

*Dra. Silvina Ruvinsky (Servicio de Epidemiología y Control de Infección)*

*Farm. Marcela Rousseau (Área de Farmacia)*

*Farm. María Gabriela Fernández (Área de Farmacia)*

*Dra. M. Teresa Mazzucchelli (Área de Neonatología)*

*Dra. Patricia Bellani (Área de Neonatología)*

*Dr. Carlos Cambaceres (Área de Terapia Intensiva Pediátrica)*

*Dr. Martín Rubio (Servicio de Cirugía)*

*Dr. Sergio Sierre (Área de Imágenes)*

*Bioq. Estela Carchio (Área de Laboratorio)*

*Ing. Eduardo Sardá (Depto. de Tecnología Médica)*

## PROLOGO

Ejercer la Pediatría de manera racional y efectiva no es una tarea fácil. Los pacientes graves que sobreviven y se cronifican plantean nuevos desafíos, cada vez hay más información de variable confiabilidad y menos tiempo disponible para actualizarse, muchas intervenciones diagnósticas y terapéuticas son riesgosas o costosas y los recursos sanitarios son siempre limitados.

Las **GUÍAS DE ATENCIÓN PEDIÁTRICA (GAP) DEL HOSPITAL DE PEDIATRÍA “JUAN P. GARRAHAN”** fueron pensadas como una herramienta facilitadora para la asistencia de pacientes complejos (**Guías de Manejo**) o el uso apropiado de tecnologías sanitarias diagnósticas o terapéuticas (**Guías de Utilización**), integrando en una serie de recomendaciones prácticas la revisión de la mejor evidencia científica disponible y la amplia experiencia acumulada por los expertos locales en las distintas áreas pediátricas abarcadas por el hospital.

Sus principales **objetivos** están dirigidos a reducir la variabilidad en la atención pediátrica de pacientes complejos, facilitar el proceso de referencia y contra-referencia con otros centros, promover la formación continua de los profesionales pediátricos en una atención más costo-efectiva, fomentar un uso más racional de los recursos, y optimizar la calidad de vida de nuestros pacientes y sus familias.

Para poder cumplir con estos propósitos, nuestros expertos multidisciplinarios, con la asistencia técnica del **Comité** y la **Coordinación de Evaluación de Tecnología Sanitaria** del hospital, desarrollan una metodología estandarizada que incluye la búsqueda exhaustiva de la literatura científica, la selección en base al análisis crítico de la mejor evidencia disponible, y la formulación por consenso interdisciplinario de recomendaciones flexibles y adaptables al contexto local de cada usuario potencial de las guías.

Este proceso de cambio incorpora el **Sistema GRADE** para la clasificación de los niveles de evidencia y grados de recomendación. La aplicación de estos criterios (ya ampliamente aceptados por la comunidad científica internacional) requiere de la valoración crítica de aspectos metodológicos de la información proveniente de la investigación, así como la consideración de la seguridad y costo-efectividad de las tecnologías recomendadas, pero simplifica la tarea para el usuario de las guías, ya que se traduce en **recomendaciones fuertes** (hágalo) o **débiles** (puede o no hacerlo, según otros criterios como preferencias, accesibilidad, riesgos o costos).

Cada guía se inicia con un **Resumen de las recomendaciones** y la última **fecha de actualización** (las guías son actualizadas periódicamente por los autores en la web). Se explicitan los **alcances de la guía** (tipo de paciente o problema al que se aplica, y espectro de profesionales a quienes está destinada). Se enuncian también las **preguntas clínicas** que responde la guía (aspectos epidemiológicos, intervenciones diagnósticas o terapéuticas que considera, resultados de salud esperados).

Hemos incorporado a las guías algunos elementos de apoyo. El **Glosario** contiene las definiciones operativas de los principales términos utilizados en las respectivas guías, y los **términos MeSH (“Medical Subject Headings”)** que utiliza **MEDLINE** para indexar información, útiles a la hora de realizar una búsqueda bibliográfica para seleccionar las palabras claves apropiadas y asegurar su correcta escritura en idioma inglés (el término contiene un enlace directo al sitio de **PUBMED**). En algunos temas se incluyen **algoritmos de decisión** para la consulta rápida, **tablas de manejo** para ordenar y sistematizar planes de estudio y seguimiento, **tablas de evidencia** donde se resaltan los estudios de mayor impacto sobre las recomendaciones, y **enlaces (“links”)** a algunos artículos referenciados disponibles o sitios web de interés.

Esperamos que estas nuevas estrategias sean de utilidad para los usuarios de estas guías dentro y fuera del ámbito hospitalario. Sabemos que no son perfectas sino perfectibles... pero el camino sólo se hace al andar.

**Dra. Graciela Demirdjian**

**Coordinación de Evaluación de Tecnología Sanitaria**

**Hospital de Pediatría “Juan P. Garrahan”**

## SISTEMA GRADE

Las clasificaciones iniciales de **niveles de evidencia y grados de recomendación** eran tan heterogéneas y complicadas que se hacía difícil comprenderlas como lector o aplicarlas como usuario. El **GRADE WORKING GROUP** (formado por líderes de la **Medicina Basada en la Evidencia**) ha promovido el consenso internacional sobre la unificación de criterios en el **Sistema GRADE** para la valoración de grados de evidencia y recomendación en guías de práctica.

### ¿QUÉ ES EL SISTEMA GRADE?

El **GRADE** es un sistema de valoración de la **calidad de la evidencia científica** que permite simplificar la **clasificación de las recomendaciones en fuertes o débiles** (ver **TABLA**).

CALIDAD DE LA EVIDENCIA	RECOMENDACIONES E IMPLICANCIAS
<b>ALTA</b> Ensayos clínicos aleatorizados sin fallas de diseño o evidencia muy fuerte de estudios observacionales.	<b>FUERTES</b> Beneficios superan riesgos y costos (o viceversa). Aplicables a la mayoría de los pacientes sin reservas.
<b>MEDIA</b> Ensayos clínicos aleatorizados con limitaciones importantes o evidencia consistente de estudios observacionales.	<b>DEBILES</b> Beneficios en estrecho equilibrio con riesgos y costos, o bien inciertos. Cualquier alternativa puede ser igualmente razonable. Decisión en cada caso individual según otros criterios (acceso, disponibilidad, preferencias, riesgos o costos).
<b>BAJA</b> Estudios observacionales (cohorte, caso-control, serie temporal, antes-después, o serie de casos).	

### ¿CUÁLES SON LAS VENTAJAS DEL SISTEMA GRADE?

Valorar adecuadamente la evidencia científica requiere considerar múltiples aspectos metodológicos que exceden la simple clasificación en base al **diseño del estudio**. Si bien los **ensayos clínicos controlados y aleatorizados (ECA)** o las **revisiones sistemáticas (RS)** basadas en ellos se consideran el máximo nivel de evidencia científica, estos estudios pueden tener limitaciones para su aplicabilidad o fallas metodológicas que generen sesgos o desviaciones al estimar los resultados. Otros diseños alternativos como los **estudios observacionales (cohorte o caso-control)** pueden generar evidencia muy sólida o consistente cuando abarcan un gran número de pacientes similares a los de la práctica en la vida real. La consideración de estos y otros factores que sustentan las recomendaciones es una tarea que requiere equipos interdisciplinarios que sumen al entrenamiento metodológico y estadístico la experiencia clínica necesaria para el análisis crítico de la literatura específica. Todo este trabajo previo facilita luego la tarea para el lector de una guía, ya que se traduce en **2 grandes categorías de recomendaciones**:

- ▣ **Recomendaciones fuertes:** Surgen de **evidencia de alta calidad metodológica** (generalmente **ECA** o **RS**) que garantizan que los beneficios superan a los riesgos y costos en la mayoría de los pacientes. Indican que existe suficiente evidencia para aconsejar (o desaconsejar) el uso de la intervención diagnóstica o terapéutica en cuestión.
- ▣ **Recomendaciones débiles:** Proviene de **evidencia de regular o baja calidad metodológica** (generalmente **estudios observacionales** o **series de casos**) que no proveen suficiente prueba de eficacia, sugiriendo utilizar otros criterios para tomar la decisión (como considerar los riesgos, disponibilidad, costos o preferencias de los pacientes).

#### EN RESUMEN:

Una **RECOMENDACION FUERTE** equivale a un **“hágalo siempre!”** o bien **“no lo haga nunca!”**

Una **RECOMENDACIÓN DEBIL** implica un **“puede hacerlo, pero considere otros factores!”**

Confiamos en que esta tarea redunde en una aplicación más racional y flexible de las recomendaciones enunciadas en estas guías, para el beneficio de nuestros pacientes y un mejor uso de los recursos de nuestro sistema de salud.

### BIBLIOGRAFIA

- 1 Guyatt G, Gutterman D, Baumann MH, Addrizzo-Harris D *et al*: Grading Strength of Recommendations and Quality of Evidence in Clinical Guidelines. *Chest* 2006; 129: 174-181.
- 2 Marzo-Castillejo M, Alonso-Coello P: Clasificación de la calidad de la evidencia y fuerza de las recomendaciones. *GRADE Working Group. Atención Primaria* 2006; 37 (1): 1-11.

# GAP 2009 (Actualización 2016)

## USO DE ALBUMINA EN PEDIATRIA

### **AUTOR:**

***Dra. Graciela Demirdjian***

*Coordinación de Evaluación de Tecnología Sanitaria*

*Hospital Garrahan*

### **REVISORES:**

***Dr. Jorge Selandari***

*(Área de Terapia Intensiva - HG)*

***Dr. Hernán Rowensztein***

*Coordinación de Formación de Recursos Humanos – DADI*

*Hospital Garrahan*

***Dr. Alberto Manterola †***

*Ex-Jefe del Servicio de Epidemiología*

*Ex-Director Adjunto*

*Hospital Garrahan*

---

***Fecha de actualización y última revisión de la guía: Junio de 2016***

<b><i>Glosario</i></b>	<b>7</b>
<b><i>Objetivos y Alcances</i></b>	<b>8</b>
<b><i>Metodología</i></b>	<b>9</b>
<b><i>Resumen de las Recomendaciones</i></b>	<b>10</b>
<b><i>Introducción</i></b>	<b>12</b>
<b><i>Recomendaciones para el uso clínico:</i></b>	
<b><i>Hipoalbuminemia</i></b>	<b>15</b>
<b><i>Shock</i></b>	<b>16</b>
<b><i>Quemaduras</i></b>	<b>18</b>
<b><i>Síndrome Ascítico-edematoso</i></b>	<b>19</b>
<b><i>Síndrome Nefrótico</i></b>	<b>20</b>
<b><i>Bypass Cardiopulmonar</i></b>	<b>21</b>
<b><i>Recomendaciones para el uso práctico</i></b>	<b>22</b>
<b><i>Limitaciones</i></b>	<b>23</b>
<b><i>Tabla de evidencia</i></b>	<b>24</b>
<b><i>Bibliografía</i></b>	<b>28</b>



**Albumina sérica (MeSH: [serum albumin](#)):** principal proteína plasmática, encargada de mantener la presión coloidosmótica y transportar moléculas orgánicas.

**Albumina humana (MeSH: [ALB protein, human \[Supplementary concept\]](#)):** solución comercial de albúmina para uso endovenoso disponible en el mercado en frascos de 50 ml en concentraciones de 4-5% (isoncóticas) y 20-25% (hiperoncóticas).

**Hipoalbuminemia (MeSH: [hypoalbuminemia](#)):** disminución de los niveles séricos normales de albúmina debida a reducción de la síntesis hepática, aumento en el catabolismo, alteración en la distribución o pérdida por orina.

**Shock (MeSH: [shock](#)):** condición patológica que afecta el equilibrio hemodinámico, generalmente manifestada por falla en la perfusión de órganos vitales.

**Hipovolemia (MeSH: [hypovolemia](#)):** disminución del volumen circulante corporal que puede resultar en shock hipovolémico.

**Ascitis (MeSH: [ascites](#)):** acumulación o retención de líquido libre en la cavidad peritoneal.

**Paracentesis (MeSH: [paracentesis](#)):** procedimiento por el cual se extrae líquido de una cavidad corporal usando una aguja o un trocar y una cánula.

**Síndrome nefrótico (MeSH: [nephrotic syndrome](#)):** enfermedad caracterizada por proteinuria severa que resulta en complicaciones como hipoproteinemia, edema generalizado, hipertensión, hiperlipidemias y fallo renal.

**Quemaduras (MeSH: [burns](#)):** injurias a los tejidos producidas por contacto con calor, vapor, químicos, o electricidad.

**Bypass cardiopulmonar (MeSH: [cardiopulmonary bypass](#)):** circulación extracorpórea por medio de un oxigenador que desvía el flujo de la entrada a la aurícula derecha directamente a la aorta o arteria femoral evitando el corazón y los pulmones.

**Medicina basada en la evidencia (MeSH: [evidence-based medicine](#)):** enfoque para practicar la medicina basado en una integración criteriosa de la experiencia, la mejor evidencia científica disponible y las preferencias de los pacientes al tomar decisiones respecto del cuidado de la salud.

**Guía de práctica clínica (MeSH: [practice guideline \[Publication type\]](#)):** conjunto de recomendaciones para asistir la práctica asistencial y orientar el uso de intervenciones diagnósticas, terapéuticas o preventivas en la atención de pacientes o comunidades.

**Evaluación de tecnologías sanitarias (MeSH: [biomedical technology assessment](#)):** evaluación de la tecnología médica (drogas, insumos, dispositivos, procedimientos, sistemas de organización y soporte) respecto de su eficacia, seguridad, utilización y costos, y su impacto social, ético y legal.

## OBJETIVOS Y ALCANCES DE LA GUIA

### OBJETIVOS

La siguiente guía de práctica clínica tiene como **objetivo** resumir las principales **indicaciones de las soluciones de albúmina humana para uso en la edad pediátrica** según la mejor evidencia disponible.

### ALCANCES

Los **alcances** de la guía incluyen pacientes en edad pediátrica hospitalizados en los que se considere la administración de **soluciones de albúmina humana** por presentar diferentes **situaciones clínicas (hipovolemia, hipoalbuminemia, quemaduras, síndromes nefrótico o ascítico-edematoso, o cirugía cardiovascular con circulación extracorpórea)**.

### PREGUNTAS CLINICAS

1. En pacientes pediátricos **hipovolémicos** o con **shock** de otras causas ¿es la infusión de albúmina más eficaz que la expansión con cristaloides para restaurar la hemodinamia?
2. En niños **hipoalbuminémicos** ¿es útil la administración exógena de albúmina como parte del soporte nutricional para reducir la mortalidad?
3. En pacientes **quemados** ¿las fórmulas de reanimación inicial con albúmina son más eficaces que los cristaloides para reducir la mortalidad?
4. En pacientes en edad pediátrica portadores de **ascitis** por cirrosis o **síndrome nefrótico** ¿la administración de albúmina como coadyuvante del tratamiento con diuréticos es más eficaz que los diuréticos aislados para promover la diuresis?
5. En pacientes en edad pediátrica portadores de **síndrome ascítico-edematoso** que requieren **paracentesis** ¿es necesaria la reposición con albúmina?
6. En pacientes pediátricos sometidos a cirugía con **bypass cardiopulmonar** ¿el purgado (“priming”) del circuito con albúmina comparado contra otros coloides reduce las complicaciones postquirúrgicas?



## METODOLOGIA

---

### BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

---

Se realizó una búsqueda computarizada en *MEDLINE* y *COCHRANE LIBRARY*, así como en bases de datos de organismos de **Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ETS)**, **Medicina Basada en la Evidencia (MBE)** y **Guías de Práctica Clínica (GPC)**.

Se utilizaron como palabras clave: “albumin”, “colloid”, “crystalloid”, “fluid therapy”, “resuscitation”, “hypoalbuminemia” y “plasma”, y como filtros metodológicos “randomized clinical trial”, “systematic review”, “metanalysis” y “practice guideline”.

La búsqueda de la guía original abarcó artículos publicados hasta el año **2008** inclusive, y la **actualización 2016** revisó la nueva evidencia aparecida hasta **2016**. Se priorizó la evidencia de **alta calidad metodológica: revisiones sistemáticas (RS) y metanálisis (MA), GPC basadas en la evidencia, ensayos controlados y aleatorizados (ECA) o cohortes prospectivas**. Se revisaron las también referencias bibliográficas de los artículos seleccionados.

Se incluyeron en la **revisión original: 2 GPC**<sup>1-2</sup>, **2 informes de ETS**<sup>3-4</sup>, el **MA COCHRANE sobre albúmina**<sup>5</sup>, y **23 ECA** (*ver Tabla de Evidencia*) comparando administración de albúmina versus cristaloides u otros coloides, para cualquiera de sus usos de interés (hipovolemia, hypoalbuminemia, quemaduras, síndrome ascítico-edematoso y *bypass* cardio-pulmonar) y en cualquier población de referencia (adultos y edad pediátrica).

Para la **actualización** se revisaron los **MA** publicados posteriormente a la elaboración de la guía original, así como los **ECAs** posteriores no incluidos en estas **RS**. Los principales hallazgos de estos nuevos estudios se sintetizan en el texto y en la nueva **Tabla de Evidencia**.

### GRUPO DE TRABAJO

---

Las recomendaciones surgidas del análisis de la evidencia científica analizada fueron sometidas a la **revisión por pares** y a una reunión de **consenso con expertos** en las distintas aplicaciones de la albúmina humana (Nutrición, Terapias Intensivas, Neonatología, Clínica, Anestesia, Farmacia) y abierta a los profesionales usuarios, para ajustarlas a la experiencia multidisciplinaria en la práctica asistencial.

### NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

---

#### Sistema GRADE

# GAP 2009: Uso de albúmina en Pediatría

## RESUMEN

### Síntesis de las Recomendaciones

#### INDICACIONES BASADAS EN LA EVIDENCIA PARA EL USO DE ALBÚMINA EN NIÑOS

##### A. HIPOALBUMINEMIA

1. En todos los pacientes con hipoalbuminemia iniciar sostén nutricional agresivo y no usar albúmina como suplemento independientemente del nivel sérico de albúmina. **(NIVEL DE EVIDENCIA ALTO - RECOMENDACIÓN FUERTE)**
2. En casos de hipoalbuminemia severa y requerimiento de resucitación hídrica sostenida por shock persistente puede considerarse administrar albúmina por períodos cortos no >72 hs. **(NIVEL DE EVIDENCIA BAJO - RECOMENDACIÓN DEBIL)**

##### B. SHOCK HIPOVOLÉMICO, SEPTICO O DISTRIBUTIVO:

1. Iniciar siempre resucitación con cristaloides como primera elección. **(NIVEL DE EVIDENCIA ALTO – RECOMENDACIÓN FUERTE)**
2. Si no se produce respuesta después de 2-3 expansiones con cristaloides puede considerarse el uso de albúmina al 5%. **(NIVEL DE EVIDENCIA BAJO – RECOMENDACIÓN DEBIL)**
3. En casos de shock distributivo o severo edema periférico y requerimientos hídricos elevados puede considerarse el uso de albúmina al 5%, con precaución si hay alteración de la permeabilidad capilar. **(NIVEL DE EVIDENCIA BAJO - RECOMENDACIÓN DEBIL)**
4. No utilizar albúmina en pacientes con trauma y lesión cerebral. **(NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO - RECOMENDACIÓN FUERTE)**
5. No considerar a las soluciones de albúmina sustitutos de hemoderivados en casos de hemorragia o alteraciones de la coagulación, y usar con precaución en casos de sangrado. **(NIVEL DE EVIDENCIA ALTO - RECOMENDACIÓN FUERTE)**

##### C. QUEMADURAS

1. Iniciar la resucitación hídrica con cristaloides. Pasadas las primeras 8 horas post-injuria puede agregarse albúmina a la fórmula de resucitación en grandes quemados (superficie quemada >40%) con el objetivo de disminuir los requerimientos de volumen y la formación de edema. **(NIVEL DE EVIDENCIA ALTO – RECOMENDACIÓN FUERTE)**
2. En la etapa post-resucitación sólo puede considerarse suplementar albúmina por períodos cortos sólo si la hipoalbuminemia es severa y el paciente se encuentra en shock refractario. **(NIVEL DE EVIDENCIA BAJO - RECOMENDACIÓN DEBIL)**

##### D. SÍNDROME NEFRÓTICO

1. Usar diuréticos como terapéutica de primera elección. **(NIVEL DE EVIDENCIA ALTO – RECOMENDACIÓN FUERTE)**
2. Puede considerarse la administración conjunta de albúmina hipertónica en bolos EV por un breve lapso en pacientes con severo edema periférico o pulmonar refractarios a altas dosis de diuréticos; esto debe hacerse con precaución por las posibles complicaciones. **(NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO – RECOMENDACIÓN DEBIL)**

### **E. SÍNDROME ASCÍTICO - EDEMATOSO**

- 1.** La terapéutica de primera elección en ascitis asociada a cirrosis hepática es la restricción de sodio y diuréticos. La administración de albúmina hiperoncótica (20-25%) está indicada sólo en pacientes refractarios al tratamiento conservador sometidos a paracentesis masivas (50 ml/kg de peso en niños, equivalentes a más de 5 litros en adultos), a razón de 6-8 g por cada litro de líquido ascítico removido. **(NIVEL DE EVIDENCIA ALTO - RECOMENDACIÓN FUERTE)**
- 2.** En pacientes con peritonitis bacteriana espontánea se recomienda asociar la infusión de albúmina al 20% al tratamiento ATB (dosis de 0.5-1.5 g/kg en los primeros 3 días a partir del diagnóstico) **(NIVEL DE EVIDENCIA ALTO – RECOMENDACIÓN FUERTE)**
- 3.** En resecciones hepáticas masivas (>40%) puede asociarse el uso de albúmina a la reposición hídrica con cristaloides y hemoderivados si es necesaria para mantener un volumen circulatorio efectivo o se desarrolla importante edema postoperatorio. **(NIVEL DE EVIDENCIA BAJO – RECOMENDACIÓN DEBIL)**

### **F. BYPASS CARDIOPULMONAR**

Agregar albúmina en pequeñas cantidades (0.3-0.5 g de albúmina por cada litro) a la solución para el “priming” del circuito de bypass cardiopulmonar. No se recomienda utilizar otros coloides en reemplazo de la albúmina. **(NIVEL DE EVIDENCIA ALTO – RECOMENDACIÓN FUERTE)**

**Fecha de actualización y última revisión de las recomendaciones: Junio de 2016**

### ALBÚMINA ENDÓGENA: Metabolismo y funciones

La **albúmina sérica** es una proteína plasmática hidrófila e hidrosoluble que constituye la mitad de la masa proteica intravascular. Sin embargo, gran parte del contenido corporal total de albúmina es extravascular, circula normalmente entre ambos espacios según su gradiente de concentración y la permeabilidad capilar, y actúa como reserva limitada ante una caída de la albúmina circulante por pérdidas, stress o depleción crónica. <sup>6</sup>

Los principales estímulos para la **síntesis** hepática de albúmina son la disminución de la presión coloidosmótica (PCO), el cambio en la osmolaridad del espacio extravascular, y los niveles elevados de insulina, cortisol, tiroxina y hormonas sexuales y de crecimiento. <sup>7</sup> En situaciones de máximo estímulo su velocidad de síntesis puede a lo sumo duplicarse o triplicarse, teniendo como limitante la baja disponibilidad de ciertos aminoácidos esenciales. Esto se evidencia claramente en casos de deficiencia calórica, en los que la síntesis de albúmina se reduce rápidamente, pero en los que se ve también que la administración exógena inhibe la síntesis hepática, acelera su eliminación del plasma y aumenta su **catabolismo**.

Entre las **funciones** de la albúmina la más importante es ser la principal responsable de mantener la PCO del plasma, por lo que su deficiencia marcada provoca pérdida de agua hacia el intersticio y edema. También cumple un rol antioxidante y antiinflamatorio, y de transporte para numerosas sustancias endógenas poco hidrosolubles (bilirrubina, colesterol, ácidos grasos, hormonas, vitamina D y minerales como calcio, magnesio y hierro) y diversas drogas (antiepilépticos, anticoagulantes y sedantes), por lo que su deficiencia puede promover el aumento de toxicidad de éstas al aumentar la cantidad de sustancia activa disponible. <sup>8</sup>

### ALBÚMINA EXÓGENA: Usos y controversias

Las **soluciones de albúmina** se utilizan en diversas condiciones mórbidas en pacientes hospitalizados <sup>9</sup> con gran variabilidad en las indicaciones, contraindicaciones, dosis, diluciones y formas de administración. <sup>10</sup>

La **albúmina humana** que es separada del plasma se ofrece en el mercado como **soluciones al 20-25%** que son marcadamente **hiperoncóticas**, por lo que suelen administrarse en **diluciones al 4-5%** para volverlas **isooncóticas** con el plasma. Como no existen en la literatura ensayos clínicos que comparen ambas soluciones, la elección requiere considerar el **poder expansor** y la **carga de sodio**: ambas tienen la misma carga de sodio por mililitro, pero la **albúmina al 20%** tiene mayor poder expansor que al **5%**, por lo que con soluciones más concentradas a igual poder expansor se asocia menor aporte de sodio. <sup>11</sup>

Existen numerosos motivos de **eficacia, seguridad y costos** que justifican recomendar que **las infusiones de albúmina humana se limiten a casos de probada eficacia**. <sup>12</sup>

## Eficacia

La publicación en **1998** de un **MA de la Colaboración COCHRANE** <sup>5</sup> sobre el uso de **albúmina humana en pacientes críticos** desató una gran controversia. Según los resultados de este **MA**, no sólo no estaba probada su utilidad sino que podría aumentar el **riesgo de muerte en pacientes críticos** que la reciben como parte de su tratamiento sostén. Esta revisión fue duramente criticada por varios motivos: la **heterogeneidad** clínica de los pacientes incluidos (quirúrgicos, traumatizados, quemados; adultos, pediátricos y neonatos), la compilación de datos de sobrevida de estudios con objetivos, metodologías y de épocas muy diferentes (marcada disparidad en las soluciones, planes de infusión, variables de resultado o medidas de sostén), y la utilización de la **mortalidad como variable de resultado o “end-point” primario** (menos sensible que otros indicadores directos o indirectos como morbilidad, duración de la internación, requerimiento total de fluidos, efectos hemodinámicos, edema tisular o pulmonar).

*Otro **MA** publicado en **2001** con criterios de inclusión más amplios (usos variados en quemados, hipoalbuminémicos, neonatos de alto riesgo, ascitis, shock, síndrome de distress respiratorio agudo o SDRA y otros) y menores restricciones metodológicas (**55 ECA** versus **30 del MA Cochrane original**) no logró verificar que el uso de **albúmina** aumente el riesgo de **muerte** global ni en subgrupos clínicos o metodológicos.* <sup>13</sup>

*En cuanto a la **morbilidad**, un **MA** con similares criterios amplios de inclusión publicado en **2004** (**71 ECA** con **3782 pacientes, 515 muertes y 2772 complicaciones**) reportó un valor en límite de significación estadística en la **morbilidad (riesgo relativo, RR: 0.92, intervalo de confianza del 95%, IC95%: 0.86-0.98)** que se interpretó como un efecto protector de la albúmina contra complicaciones. Sin embargo, el tamaño del efecto es pequeño para ser clínicamente relevante y la significativa **heterogeneidad (p < 0.005)** entre los estudios invalida esta medida sumaria.* <sup>14</sup>

Esta inconsistencia en la evidencia disponible justificó la realización del **estudio SAFE (“Saline versus Albumin Fluid Evaluation”)** publicado en el *New England Journal of Medicine* en **2004**, un **“mega-trial” multicéntrico y doble ciego** que concluyó que **las soluciones salinas y la albúmina isotónica al 4% son fluidoterapias equivalentes en pacientes críticos que requieren reposición hídrica.** <sup>15</sup> (ver **Sección B. Shock y Tabla de Evidencia**)

Finalmente, la tan discutida **RS Cochrane** fue actualizada en **2004** y luego en **2011**, incluyendo el **estudio SAFE** y concluyendo que **la administración de albúmina no modifica la mortalidad en pacientes críticos.**

*Esta última actualización ampliada del **MA Cochrane** abarcó **38 ECA** con **10.842 pacientes y 1.958 muertes**, incluyendo el **estudio SAFE**. No hubo diferencias significativas de **mortalidad global** entre los grupos con y sin **albúmina (RR sumario: 1.05; IC95%: 0.95-1.16)**; tampoco en los **subgrupos con hipovolemia (RR: 1.02, IC95%: 0.92-1.13)** o **hipoalbuminemia (RR: 1.26, IC95%: 0.84-1.88)**; en **quemaduras** la administración de **albúmina** se asoció con mayor **mortalidad (RR: 2.93, IC95%: 1.28-6.72)**. Estas estimaciones sumarias pueden ser consideradas válidas ya que no se observó **heterogeneidad estadística significativa (p = 0.69)**.*

Los autores de este **MA Cochrane** recomiendan que, dado su alto **costo** frente a los **crystaloides**, la indicación de **albúmina** sólo podría justificarse en pacientes críticamente enfermos altamente selectos, o restringirse a contextos de investigación.

## Seguridad

Una **RS** mostró que la **albúmina** es más segura que otros **coloides sintéticos**.<sup>16</sup> La **calidad en la elaboración** (proceso de esterilización por ultrafiltración) es el principal requisito que garantiza que las soluciones sean seguras desde el punto de vista infectológico.

La **administración exógena de albúmina** puede producir algunos **efectos adversos (EA)** como: **reacciones anafilácticas (0.1% versus 0.3 % para gelatinas y 0.06% para almidones)**, **trastornos de coagulación** (por hemodilución e inhibición de la agregación plaquetaria), **hipertermia por pirógenos** (sólo en casos de recambio plasmático), **toxicidad por aluminio** (contenido en algunos preparados de albúmina que ha ido disminuyendo con cambios introducidos en la producción) en pacientes con función renal alterada, y **transmisión de agentes patógenos** (no probada).<sup>17</sup>

A veces la **infusión de albúmina** puede generar un **efecto paradójal** contrario al deseado, como la acumulación más rápida de **ascitis** en pacientes cirróticos, **hipervolemia** y **falla de bomba** en procedimientos de resucitación, o **inhibición de la síntesis** y **aumento del catabolismo** en pacientes hipoalbuminémicos.

## Costos

Finalmente, la **albúmina humana** es un insumo de elevado **costo**, que suele representar hasta el **30% del presupuesto total de farmacias hospitalarias**.<sup>18</sup> A igual volumen, las **soluciones de albúmina** tienen un **costo 30 veces mayor** que los **cristaloides**. Por este motivo, para los usos en que ambas soluciones son equivalentes, es conveniente preferir éstos, y **evitar el uso de albúmina en casos sin evidencia de eficacia**.

### **Algunos datos numéricos de interés sobre la albúmina:**

**Contenido corporal total: 200 g**

**60% del contenido corporal total es extravascular (intersticio) y 40% intravascular (plasma)**

**60-80% de la presión coloidosmótica del plasma dependen de la albuminemia**

**Tiempo medio de eliminación del plasma: 24 horas**

**Concentración sérica (albuminemia) normal: 3.5-5 g% (60% de la proteinemia)**

**Ritmo de síntesis: 9-25 g/día**

**La deficiencia calórica puede reducir la síntesis de albúmina al 50% en 24 horas**

**Vida media: 17-20 días**

**Por cada 2.5 g/l de descenso en la albuminemia el riesgo de muerte aumenta 24-56%**

**1 g de albúmina retiene 18 ml de agua**

**Carga de sodio: 16 mmoles por cada 100 ml de solución al 5% o 20%**

**Para una expansión intravascular de 500-750ml se requieren 500ml de albúmina al 5% y sólo 100ml de albúmina al 25%**

**Incidencia de eventos adversos por administración de albúmina humana: 3.1-8.6/100.000 infusiones**



# RECOMENDACIONES PARA EL USO CLINICO

## A. HIPOALBUMINEMIA

La **hipoalbuminemia** es frecuente en **pacientes críticos o crónicos** y se utiliza como marcador de gravedad y mal pronóstico (incluido en scores como el **APACHE III**<sup>19</sup>) ya que se ha asociado con mayor **morbimortalidad, tiempo de internación** y **costo asistencial**.<sup>20-21-22</sup> Sin embargo, el descenso de los niveles séricos de albúmina es un **indicador inespecífico** de la severidad de la enfermedad de base y no una causa. En pacientes críticos, varios aspectos de la fisiología de la albúmina pueden estar alterados. La **síntesis** se reduce por el déficit nutricional o desnutrición intrahospitalaria, por disfunción hepática o inhibición por mediadores inflamatorios, y para favorecer la síntesis de proteínas reactantes agudas. Hay aceleración del **catabolismo** y aumento de las **pérdidas** por vía gastrointestinal, hemorragias o exudación por quemaduras. La **distribución** de albúmina también se altera con el aumento de la permeabilidad vascular asociada a la respuesta inflamatoria, por lo que los pacientes críticos o crónicos suelen tener **hipoalbuminemia, hipotensión y edema tisular** por disminución de la presión oncótica, que genera a su vez **alteración del intercambio gaseoso, retraso de curación de heridas, íleo e intolerancia enteral** que agrava la situación por dificultar la nutrición.<sup>23-24-25</sup>

La **suplementación exógena** en la **hipoalbuminemia** es una práctica clínica común, ya sea agregada en la **nutrición parenteral total (NPT)** o como **reposición en paralelo**. Sin embargo, la evidencia muestra que la infusión de albúmina eleva la **albuminemia** y la **PCO** pero no mejora el **pronóstico** ni genera beneficios significativos en **morbimortalidad, parámetros metabólicos** (diuresis, *clearance* de agua libre, reabsorción de agua, excreción de sodio y potasio, balance nitrogenado), **respiratorios** (requerimientos de O<sub>2</sub> o asistencia respiratoria mecánica, ARM), **nutricionales** (tiempo de requerimiento de NPT), duración del **íleo postoperatorio, tiempo de internación o de unidad de cuidados intensivos (UCI)**.<sup>26-27-28-29</sup> No existe evidencia ni consenso sobre cuáles serían los **niveles críticos** para indicar la suplementación, ni para sustentarla como práctica habitual en **pacientes prequirúrgicos hipoalbuminémicos** con el fin de mejorar la cicatrización de heridas y evitar complicaciones postquirúrgicas.<sup>30-31</sup>

*En un MA de 90 estudios de cohorte con 291.433 pacientes críticos la hipoalbuminemia fue predictor de mal pronóstico dosis-dependiente: cada 10 g/l (1 g%) de descenso aumentó la mortalidad en 137%, la morbilidad 89%, la estancia hospitalaria 71%, la internación en UCI 28%, y el consumo de recursos 66%. Pero un análisis de subgrupo de 9 ECA (535 pacientes) incluidos en el MA que evaluaron la infusión de albúmina no demostró reducción de la morbilidad.<sup>32</sup> Además, en otro estudio observacional de 3147 pacientes de UCI europeas la mortalidad a 30 días fue significativamente mayor en el grupo que recibió albúmina.<sup>33</sup>*

### RECOMENDACIONES EN HIPOALBUMINEMIA:

1. En todos los pacientes con hipoalbuminemia iniciar sostén nutricional agresivo y no usar albúmina como suplemento independientemente del nivel sérico de albúmina. **(NIVEL DE EVIDENCIA ALTO - RECOMENDACIÓN FUERTE)**
2. En casos de hipoalbuminemia severa y requerimiento de resucitación hídrica sostenida por shock persistente puede considerarse administrar albúmina por períodos cortos no >72 hs. **(NIVEL DE EVIDENCIA BAJO - RECOMENDACIÓN DEBIL)**

## B. SHOCK

La indicación más habitual de las **soluciones de albúmina** es como **expansor de volumen** en **shock** de diversas etiologías (**hipovolémico, séptico, distributivo**). La administración de **coloides** reduce a la mitad o menos la cantidad de líquido necesario para alcanzar indicadores de expansión efectiva.<sup>34</sup> Si bien la **PCO** es importante para mantener el balance hídrico y evitar generar edema tisular durante la reposición, en **síndromes de extravasación capilar (“capillary leak syndrome”)** la **albúmina** puede filtrarse al intersticio y aumentar el edema tisular o pulmonar. La evidencia muestra que la expansión de volumen con **albúmina** aumenta la **albuminemia** y la **PCO** y reduce significativamente el volumen requerido de líquidos y sodio, la ganancia hídrica y de peso comparada con **crystaloides**. Sin embargo, los resultados son contradictorios en cuanto a **variables respiratorias** (función pulmonar, requerimiento de apoyo respiratorio), **hematológicas** (fibrinógeno, tiempo de protrombina, función plaquetaria y requerimiento transfusional), **tiempo de internación** o **morbimortalidad**.

*El estudio SAFE, un ECA multicéntrico doble ciego, aleatorizó en 2001-2003 a 7000 adultos críticos hipovolémicos (no quemados, transplantados hepáticos o cardioquirúrgicos) en 16 UCI de hospitales académicos terciarios (Australia y Nueva Zelanda) a reposición con solución fisiológica (SF) o albúmina al 4% por 28 días. El tamaño muestral se calculó como un estudio de equivalencia (diferencia de mortalidad de 3%). En los primeros 4 días el uso de albúmina redujo el volumen de líquido necesario (1:1.4) aunque con similares metas hemodinámicas (PVC, TAM y FC) y > necesidad de transfusión (atribuible a hemodilución o alteraciones de coagulación). Independientemente de la albuminemia inicial, no hubo diferencias de mortalidad global a 28 días (RR: 0.99, IC95%: 0.91-1.09, p=0.87) ni de eventos secundarios (días de internación o UCI, falla de órganos, días de ARM o terapia de reemplazo renal). En el subgrupo con trauma y lesión cerebral la albúmina aumentó la mortalidad a 1 mes (24.5% vs. 15.1%; RR: 1.62, IC95%: 1.12-2.34, p=0.009) y a 2 años (33.2% vs. 20.4%; RR: 1.88, IC95%: 1.31-2.70, p<0.001); no así en trauma sin lesión cerebral o en SDRA. El subgrupo con sepsis severa mostró > expansión intravascular (< FC y > PVC) con albúmina, pero la mortalidad no alcanzó significación estadística (RR: 0.87; IC95%: 0.74-1.02) y apenas la alcanzó al controlar confusores pronósticos por regresión logística (odds ratio ajustado, OR<sub>a</sub>: 0.71; IC95%: 0.52-0.97; p=0.03).<sup>15-35-36-37</sup>*

Además del estudio SAFE y el MA de albúmina, la actualización 2013 de la RS COCHRANE de **coloides** y nuevos ECA reafirman esta **equivalencia terapéutica** en **hipovolemia**.

*El estudio CRISTAL (2003-2012), un ECA pragmático multicéntrico abierto en 57 UCI de 3 continentes (Francia, Bélgica, Canadá, Tunisia, Algeria) aleatorizó 2857 pacientes hipovolémicos (excluidos quemaduras, enfermedad crónica hepática o renal, hipotensión anestésica o anafiláctica) a resucitación con coloides (albúmina 4%-25%, gelatinas, dextrán o HES) o crystaloides (salina isotónica, hipertónica, alcalinizante). La muestra se estimó para detectar una diferencia de mortalidad de 5%. En la 1ª semana los coloides redujeron la demanda de fluidos (mediana 2 vs. 3 l, p<0.001). La mortalidad fue similar a 28 días (25.4% vs. 27%, RR: 0.96, IC95%: 0.88-1.04, p=0.26) y límite a 90 días (30.7% vs. 34.2%, RR: 0.92, IC95%: 0.86-0.99, p=0.03). Al mes el grupo coloides tuvo 1 día más sin ARM (media 14.6 vs. 13.5 días, p=0.01) y sin vasopresores (16.2 vs. 15.2 días, p=0.04), pero no hubo diferencias en fallos orgánicos.<sup>38-39</sup>*

*El MA COCHRANE actualizado en 2013 incluyó 78 ECA y más de 20.000 pacientes críticos variados (trauma, sepsis, quemaduras, cirugía) y comparó el uso de crystaloides versus varios coloides (albúmina, hidroxietil-amilorona HES, gelatinas y dextrán) para reposición en hipovolemia. A excepción de un resultado límite para HES, ninguno de los coloides aumentó o redujo significativamente la mortalidad comparado con la infusión de crystaloides.<sup>40</sup>*

En **shock séptico**, una **RS no COCHRANE** de **2011** revisó la evidencia específica y concluyó que en este subgrupo la **albúmina** podría generar algún beneficio adicional frente a los **crystaloides**.

*Este MA incluyó 17 ECA (1944 pacientes sépticos) de resucitación con albúmina o esquemas alternativos. Hubo una tendencia límite a < mortalidad con albúmina (RR: 0.82, IC95%: 0.67-1, p=0.047) pero significativa en 2 subgrupos: estudios con albúmina al 4-5% (RR: 0.76, IC95%: 0.61-0.95, p=0.02) y pediátricos (3 ECA con 248 pacientes: RR: 0.29, IC95%: 0.12-0.72, p=0.008). Dada la calidad de los estudios estos resultados deben interpretarse con cautela.*<sup>41</sup>

Posteriormente, la **equivalencia terapéutica** en **shock séptico** fue verificada en **2014** por otro **MA no COCHRANE** con evidencia de nuevos ECA (ALBIOS y EARSS<sup>42</sup>).

*El estudio ALBIOS (“Albumin Italian Outcome Sepsis”) es un ECA abierto multicéntrico de 100 UCI italianas que en 2008-2012 aleatorizó 1818 pacientes con sepsis severa a reposición con albúmina al 20% (para mantener albuminemia  $\geq$  3 g%) o crystaloides. El tamaño muestral se estimó en 1395 pacientes para detectar una diferencia de mortalidad de 7.5%. En la 1ª semana el volumen diario de fluidos fue similar entre grupos (3738 vs. 3825 ml, p=0.10). A pesar de significativamente mejores parámetros clínicos y hemodinámicos (> albuminemia y TAM, < FC y balance hídrico) el grupo con albúmina no tuvo < mortalidad a 28 días (31.8% vs. 32%, RR: 1, IC95%: 0.87-1.14, p=0.94) ni a 90 días (41.1% vs. 43.6%, RR: 0.94, IC95%: 0.85-1.05, p=0.29). Tampoco hubo diferencias en otros eventos (fallo orgánico, tiempo de internación y UCI) a excepción de un < tiempo de vasopresores (mediana 3 vs. 4 días, p=0.007) clínicamente poco relevante.*<sup>43</sup>

*En 2014 un MA incluyó 16 ECA con 4190 adultos sépticos en UCI aleatorizados a resucitación con albúmina o esquemas alternativos. Independientemente de la severidad de la sepsis, el grado de hipoalbuminemia o su corrección, la albúmina no modificó la mortalidad global contra cualquier esquema (RR: 0.94, IC95%: 0.87-1.01, p=0.11) ni contra crystaloides o coloides. Los autores afirman que la potencia de este MA y la evidencia consistente hace innecesarios más ECA en adultos sépticos, aunque la extrapolación a otros grupos (niños, SDRA) podría no ser adecuada.*<sup>44</sup> Otro MA del mismo año que incluyó 15 ECA con 6998 pacientes obtuvo idénticos resultados, sin diferencias en el subgrupo pediátrico.<sup>104</sup> Un tercer MA 2014 de sólo 5 ECA en adultos con sepsis severa o shock séptico sugiere una leve tendencia a < mortalidad a 90 días en shock séptico con albúmina versus crystaloides, aunque sus resultados están al límite de la significación estadística.<sup>105</sup>

Finalmente, todos los estudios que midieron **costos** señalan que el **uso de albúmina** aumenta de manera significativa el **costo de tratamiento por paciente** sin mayor impacto en la evolución. La **evidencia de falta de eficacia** y su mayor **costo** sustentan la recomendación de no utilizar **albúmina ni coloides** de rutina para reposición en **shock hipovolémico o séptico**.<sup>45-46-47-48</sup>

#### **RECOMENDACIONES EN SHOCK HIPOVOLÉMICO, SEPTICO O DISTRIBUTIVO:**

- 1. Iniciar siempre resucitación con crystaloides como primera elección. (NIVEL DE EVIDENCIA ALTO – RECOMENDACIÓN FUERTE)**
- 2. Si no se produce respuesta después de 2-3 expansiones con crystaloides puede considerarse el uso de albúmina al 5%. (NIVEL DE EVIDENCIA BAJO – RECOMENDACIÓN DEBIL)**
- 3. En casos de shock distributivo o severo edema periférico y requerimientos hídricos elevados puede considerarse el uso de albúmina al 5%, con precaución si hay alteración de la permeabilidad capilar. (NIVEL DE EVIDENCIA BAJO - RECOMENDACIÓN DEBIL)**
- 4. No utilizar albúmina en pacientes con trauma y lesión cerebral. (NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO - RECOMENDACIÓN FUERTE)**
- 5. No considerar a las soluciones de albúmina sustitutos de hemoderivados en casos de hemorragia o alteraciones de la coagulación, y usar con precaución en casos de sangrado. (NIVEL DE EVIDENCIA ALTO - RECOMENDACIÓN FUERTE)**

## C. QUEMADURAS

Un caso especial de paciente crítico en el que el uso de albúmina y otros coloides es frecuente y controvertido es el **gran quemado**.<sup>49-50</sup> A partir de los primeros minutos post-quemadura se produce una reacción inflamatoria sistémica con extravasación de las proteínas plasmáticas, disminución de la **PCO** y secuestro de líquidos en el espacio intersticial, generando **shock hipovolémico y edema** (sistémico y pulmonar en caso de inhalación asociada). Es así que, además de su uso como expansor en el **shock hipovolémico o séptico**, la **albúmina** integra la mayoría de las **fórmulas de resucitación del quemado agudo** (pasadas las primeras **8-24 horas** de mayor extravasación proteica).<sup>51</sup>

Existe evidencia de que los pacientes quemados que reciben **resucitación** con **Ringer Lactato (RL)** y **albúmina** versus cristaloides tienen un menor requerimiento de líquidos y mejores indicadores hemodinámicos (gasto cardíaco, volumen de fin de diástole ventricular (VFDV) y volumen sistólico). Sin embargo, los **ECA** en quemados son escasos, pequeños, y algunos muy antiguos. La **actualización 2011 del metanálisis Cochrane** rescató sólo **4 estudios en el subgrupo quemados** y mostró un pequeño aumento de la **mortalidad** en el grupo que recibió **albúmina** en la reanimación. (*ver Tabla de evidencia*)

Es común también la **suplementación** ante la marcada **hipoalbuminemia** que presentan los grandes quemados<sup>52</sup> aunque existen series que muestran que **niveles de albúmina** tan bajos como **1.2-1.5 g%** son bien tolerados sin reposición<sup>53-54</sup> y que los resultados finales no varían por administrar **albúmina**.<sup>55</sup>

### RECOMENDACIONES EN QUEMADOS:

- 1. Iniciar la resucitación hídrica con cristaloides. Pasadas las primeras 8 horas post-injuria puede agregarse albúmina a la fórmula de resucitación en grandes quemados (superficie quemada >40%) con el objetivo de disminuir los requerimientos de volumen y la formación de edema. (NIVEL DE EVIDENCIA ALTO – RECOMENDACIÓN FUERTE)**
- 2. En la etapa post-resucitación sólo puede considerarse suplementar albúmina por períodos cortos sólo si la hipoalbuminemia es severa y el paciente se encuentra en shock refractario. (NIVEL DE EVIDENCIA BAJO - RECOMENDACIÓN DEBIL)**
- 3. En pacientes quemados con hipoalbuminemia instaurar soporte nutricional agresivo y no administrar albúmina como suplemento nutricional. (NIVEL DE EVIDENCIA ALTO – RECOMENDACIÓN FUERTE)**



## D. SÍNDROME NEFRÓTICO

La **furosemida** es la base del tratamiento en condiciones con **hipervolemia** como **síndrome nefrótico, ascitis por cirrosis o insuficiencia cardíaca congestiva**. Sin embargo, la **hipoalbuminemia** reduce el flujo plasmático renal y la cantidad efectiva de **furosemida ligada a albúmina** (normalmente el **95%**) que llega al sitio de acción, y puede generar **resistencia al efecto diurético** requiriendo altas dosis.

Una **revisión no sistemática de 2003** encontró resultados conflictivos sobre la **eficacia** de asociar **albúmina** al uso de **diuréticos** en **síndromes ascítico-edematosos**, pero recomendó la administración de albúmina en casos selectos de **edema o ascitis con hipoalbuminemia severa** que son refractarios a pesar de haber maximizado las **dosis de diuréticos**.<sup>56</sup> En general los estudios muestran un aumento en el volumen urinario (con igual o mayor natriuresis) respecto de la **furosemida** aislada.<sup>57</sup> Dado que el mayor efecto sinérgico se evidencia cuando la **albúmina** se administra como **pre-infusión** seguida de la **furosemida endovenosa (EV)**, se asume que la potenciación de la acción está relacionada al aumento del flujo plasmático renal al mejorar la hipovolemia relativa, aunque no existe evidencia concreta de esto.

Específicamente en el **síndrome nefrótico**, la revisión de la literatura aporta datos escasos y contradictorios sobre la utilidad de agregar **albúmina** al tratamiento con **diuréticos** dado que la mayoría de los estudios son retrospectivos o no aleatorizados. Sin embargo, una reciente **RS** compila evidencia de que la **combinación albúmina-furosemida** promueve un mayor volumen diurético que la furosemida aislada en **pacientes nefróticos hipoalbuminémicos**.

*Un MA de la evidencia disponible al 2012 sobre la eficacia diurética de la coadministración de **albúmina y furosemida** en pacientes hipoalbuminémicos refractarios localizó **10 estudios** (sólo **5 ECA en síndrome nefrótico**). El tratamiento combinado aumentó significativamente el **volumen diurético en las primeras 8 horas globalmente (diferencia neta: 231 ml, IC95%: 136-327)** y en el **subgrupo de pacientes nefróticos (diferencia neta: 378 ml, IC95%: 103-653)**; estas diferencias globales desaparecieron a las **24 horas** pero se mantuvieron en el **subgrupo nefrótico**. No hubo diferencias farmacocinéticas que pudieran explicar el mecanismo de acción. Dada la heterogeneidad de los estudios, el alto riesgo de sesgo y la inconsistencia con otras fuentes de evidencia, los autores recomiendan interpretar estos resultados con precaución y no indicar albúmina de rutina.<sup>58</sup>*

En cuanto a la **seguridad**, en una **serie de 21 niños nefróticos** se observaron **EA y paradójales de la administración de albúmina** (distress respiratorio, insuficiencia cardíaca congestiva e hipertensión) que obligaron a su suspensión.<sup>59</sup>

### RECOMENDACIONES EN SÍNDROME NEFRÓTICO:

- 1. Usar diuréticos como terapéutica de primera elección. (NIVEL DE EVIDENCIA ALTO – RECOMENDACIÓN FUERTE)**
- 2. Puede considerarse la administración conjunta de albúmina hipertónica en bolos EV por un breve lapso en pacientes con severo edema periférico o pulmonar refractarios a altas dosis de diuréticos; esto debe hacerse con precaución por las posibles complicaciones. (NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO – RECOMENDACIÓN DEBIL)**

## E. SÍNDROME ASCÍTICO-EDEMATOSO

El uso de albúmina como reposición luego de procedimientos de **paracentesis en ascitis graves por cirrosis hepática** ha sido evaluado en una serie de estudios, la mayoría pequeños y no randomizados, ninguno aleatorizado en edad pediátrica. El estudio de mayor tamaño y seguimiento más prolongado muestra que adultos aleatorizados a **reposición post-paracentesis masiva (remoción >5 litros)** con **albúmina** tuvieron significativamente menor **disfunción circulatoria**, mayor tiempo hasta la **reinternación** y mejor **sobrevida**.<sup>60</sup>

Dos recientes **RS** compilan la evidencia del beneficio clínico de la **reposición con albúmina post-paracentesis** en pacientes con **ascitis por cirrosis**. Esta evidencia sustenta las actuales **recomendaciones** elaboradas por varias sociedades científicas sobre esta indicación.<sup>61-62-63</sup>

*Un MA de 2012 sintetiza la evidencia de eficacia de la administración de albúmina de 17 ECA con 1225 pacientes portadores de ascitis tensa por cirrosis seguidos por una mediana de 76 días (rango: 6 a 426). El uso de albúmina redujo significativamente (y más que otros expansores) la incidencia de disfunción circulatoria post-paracentesis masiva (OR: 0.39, IC95%: 0.27-0.55) y de hiponatremia (OR: 0.58, IC95%: 0.39-0.87), con una tendencia límite a menor mortalidad (OR: 0.64, IC95%: 0.41-0.98).<sup>64</sup>*

*Otro MA de 2013 incluyó 16 ECA con seguimientos de 5 días a 27 meses en 1518 adultos con ascitis por cirrosis. La administración de albúmina disminuyó significativamente la incidencia de disfunción circulatoria por paracentesis (OR: 0.26, IC95%: 0.08-0.93) pero no la de otras complicaciones (hiponatremia, fallo renal, encefalopatía, readmisión o muerte); no se encontraron diferencias con otros expansores. En el subgrupo con infección (peritonitis bacteriana espontánea y otras) el uso de albúmina se asoció con < riesgo de fallo renal (OR: 0.46, IC95%: 0.25-0.86) y de muerte (OR: 0.34, IC95%: 0.15-0.75).<sup>65</sup>*

En cuanto a la **infección**, existe evidencia sólida de varios **ECA** compilados en un **MA 2013** de que en adultos con **ascitis y peritonitis bacteriana espontánea** la infusión de **albúmina** reduce el riesgo de **fallo renal (8.3% vs. 30.6%, OR: 0.21, IC95%: 0.11-0.42, NNT=45)** y de **mortalidad (16% vs. 35.4%, OR: 0.34, IC95%: 0.19-0.60, NNT = 27)**.<sup>66-67</sup>

Otras indicaciones descriptas de la **albúmina** en **ascitis** sin evidencia sólida de eficacia incluyen: **infusiones seriadas (50 g/semana en adultos)** en **ascitis refractaria**; como **preventivo** de **síndrome hepato-renal** y **suplemento** en **resecciones hepáticas masivas (>40%)**.

### RECOMENDACIONES EN SÍNDROME ASCÍTICO-EDEMATOSO:

1. La terapéutica de primera elección en ascitis asociada a cirrosis hepática es la restricción de sodio y diuréticos. La administración de albúmina hiperoncótica (20-25%) está indicada sólo en pacientes refractarios al tratamiento conservador sometidos a paracentesis masivas (50 ml/kg de peso en niños, equivalentes a más de 5 litros en adultos), a razón de 6-8 g por cada litro de líquido ascítico removido. (NIVEL DE EVIDENCIA ALTO - RECOMENDACIÓN FUERTE)
2. En pacientes con peritonitis bacteriana espontánea se recomienda asociar la infusión de albúmina al 20% al tratamiento ATB (dosis de 0.5-1.5 g/kg en los primeros 3 días a partir del diagnóstico) (NIVEL DE EVIDENCIA ALTO – RECOMENDACIÓN FUERTE)
3. En resecciones hepáticas masivas (>40%) puede asociarse el uso de albúmina a la reposición hídrica con cristaloides y hemoderivados si es necesaria para mantener un volumen circulatorio efectivo o se desarrolla importante edema postoperatorio. (NIVEL DE EVIDENCIA BAJO – RECOMENDACIÓN DEBIL)



## F. BYPASS CARDIOPULMONAR

El uso de **albúmina** en la solución de “**priming**” o purgado del circuito de **bypass cardiopulmonar (BPCP)** se basa en que la albúmina puede disminuir el contacto con la superficie del circuito y la activación de la cascada plaquetaria o inflamatoria, y atenuar la caída de la PCO intraoperatoria, reduciendo así el riesgo de **complicaciones** por edema tisular (miocárdico, pulmonar, intestinal, cerebral), trombosis (en el oxigenador) o hemorragias. Pero el **alto costo** asociado ha llevado a buscar alternativas de purgado con otros **coloides** o incluso **cristaloides**.<sup>68</sup>

Varios **ECA** pequeños que evaluaron el uso de **albúmina** en la solución de “**priming**” del **BPCP** proveen alguna evidencia de que pequeñas cantidades de **albúmina** podrían tener **beneficios** comparado contra **cristaloides** o **coloides** alternativos, como evitar la agregación plaquetaria en la superficie del oxigenador, disminuir la pérdida plaquetaria y el riesgo de sangrado postquirúrgico, y atenuar la disminución en la PCO y el edema pulmonar postoperatorio, aunque sin generar mayores diferencias en otras variables de resultado (como uso de hemoderivados, tiempo de ARM o de internación).<sup>69-70-71-72-73</sup> Nuevas **RS** han compilado la evidencia de los **beneficios** de utilizar **albúmina** sobre otras alternativas para esta indicación.

*Un MA de 16 ECA publicado en 2001 reportó que el uso de albúmina versus HES en BPCP (coronariopatías en adultos y cardiopatías congénitas en niños) se asoció con significativamente < volumen de sangrado mediastinal postoperatorio y una tendencia no significativa a < reoperaciones, < duración de ARM, < estadía en UCI y < consumo de hemoderivados.<sup>74</sup> La actualización 2012 (18 ECA con 970 pacientes) corroboró que comparado con albúmina el HES aumenta significativamente el sangrado postoperatorio (33%, IC95%: 18.2-48.3%; p<0.001), y además duplica las reoperaciones por sangrado (RR: 2.24; IC95%: 1.14-4.40; p=0.02) y aumenta el consumo de hemoderivados como GRS (28.4%, IC95%: 12.2-44.6%; p<0.001), plasma fresco congelado (30.6%, IC95%: 8-53.1%; p=0.008) y plaquetas (29.8%, IC95%: 3.4-56.2%; p=0.027), sin diferencias en otras variables como balance de fluidos, tiempo de ARM o UCI, o mortalidad, ni entre los HES de diferente peso molecular.<sup>75</sup>*

*Los mismos autores publican en 2004 otro MA que compara el “priming” con cristaloides versus albúmina (concentraciones de 0.6 al 5%, mediana 3%) en 21 ECA con 1346 pacientes sometidos a BPCP (coronariopatías y valvuloplastías en adultos, cardiopatías congénitas en niños). El uso de albúmina redujo significativamente la caída del recuento plaquetario (diferencia promedio, DP: -23.8 x 10<sup>9</sup>/l, IC95%: -4.7 a -42.8) y de la PCO (DP: -3.6 mm Hg, IC95%: -2.3 a -4.8) intraoperatorias; otros efectos significativos fueron < balance positivo intraoperatorio (DP: -584 ml, IC95%: -348 a -819), < ganancia de peso (DP: -1 kg, IC95%: -0.6 a -1.3) y requerimiento de coloides postoperatorios (DP: -612 ml, IC95%: -241 a -983), y tendencias no significativas a < sangrado postoperatorio y tiempos de ARM y UCI. Los autores resaltan que estas diferencias podrían aún ser mayores en grupos de pacientes de alto riesgo, e incluso podrían compensar el costo adicional del uso de albúmina.<sup>76</sup>*

Esta evidencia es consistente con la de grandes **estudios observacionales**, y justifica el uso de **albúmina** en pequeñas cantidades para el “**priming**” del circuito de **BPCP**.

### RECOMENDACIONES EN BYPASS CARDIOPULMONAR:

**Agregar albúmina en pequeñas cantidades (0.3-0.5 g de albúmina por cada litro) a la solución para el “priming” del circuito de bypass cardiopulmonar. No se recomienda utilizar otros coloides en reemplazo de la albúmina. (NIVEL DE EVIDENCIA ALTO – RECOMENDACIÓN FUERTE)**

# RECOMENDACIONES PARA EL USO PRÁCTICO

## CONSERVACIÓN Y ESTABILIDAD

- ❑ No congelar.
- ❑ Guardar en su envase original y consumir inmediatamente o antes de 4 horas de abierto.
- ❑ No usar si hay aspecto grumoso que indica inestabilidad de la proteína o contaminación.

## ADMINISTRACIÓN Y DOSIS

- ❑ Adecuar la concentración y el ritmo de infusión a los requerimientos individuales según monitoreo hemodinámico y no según dosaje de niveles de albúmina ni según niveles de PCO.
- ❑ Administrar la albúmina al 20-25% directamente por vía EV o diluir en dextrosa al 5% o solución fisiológica. No diluir en agua destilada por la posibilidad de provocar hemólisis.
- ❑ No mezclar con otras drogas o productos medicinales, sangre o plasma.

## PRECAUCIONES

- ❑ Administrar con cautela en pacientes con riesgo de hipervolemia o hemodilución.
- ❑ Asegurar el estado de hidratación en pacientes que reciben albúmina al 20-25% dado que su efecto coloidosmótico es 4 veces el del plasma.
- ❑ Monitorear y corregir balance electrolítico.
- ❑ Si se administran grandes volúmenes hacerlo a temperatura ambiente y controlar hematocrito y coagulación.
- ❑ Evaluar el uso de solución de albúmina al 20% o al 4-5% según la posibilidad de movilizar líquido desde el espacio extravascular y el balance sódico, dado que ambas soluciones difieren en su poder oncótico y su carga de sodio.
- ❑ Considerar la posibilidad de difusión fuera del intravascular en pacientes con aumento de la permeabilidad capilar (quemados, sépticos).
- ❑ Detener la infusión inmediatamente en caso de reacción alérgica-anaafiláctica o sobrecarga de volumen.
- ❑ Disminuir o detener el goteo si aparecen durante la infusión reacciones leves como enrojecimiento, urticaria, fiebre y náuseas.

## EFECTOS ADVERSOS

- ❑ Reacciones anafilácticas.
- ❑ Trastornos de la coagulación.
- ❑ Insuficiencia cardíaca congestiva.
- ❑ Hipertensión.
- ❑ Toxicidad por el aluminio contenido en algunos preparados.

## CONTRAINDICACIONES

- ❑ Falla de bomba.
- ❑ Anemia severa.

## FORMAS DE PRESENTACIÓN Y COSTOS

**Albúmina al 20%** (frasco de 50 ml; 1g de albúmina = 5ml): **\$298** (a **diciembre de 2015**)

## LIMITACIONES Y COMENTARIOS FINALES

La principal **limitación** en la elaboración de una guía es que la **calidad de la evidencia** surgida de la investigación clínica es sumamente variable. Para la confección de esta guía se analizó la mejor evidencia científica disponible proveniente de **RS y MA** y de algunos **ECA** individuales que evaluaron la eficacia y seguridad del uso de albúmina en sus diferentes indicaciones.

Otra dificultad es que, en una literatura plagada de estudios muy heterogéneos, cuando se intenta localizar información para **subgrupos** de pacientes (como la **población pediátrica**) el número de sujetos se reduce, debilitando las medidas de resultado y dificultando el enunciado de recomendaciones.<sup>77</sup> Es así que la mayoría de las investigaciones se realizan en **adultos** y sus resultados son simplemente extrapolados después a **niños** e incluso a **neonatos** (sólo el **20%** del “pool” de sujetos incluidos en el **MA Cochrane de albúmina** fueron pediátricos).

Al momento de la **versión original de esta guía**, existían deficiencias y contradicciones reconocidas en la información disponible que atentaban contra la formulación de recomendaciones fuertes para algunas de las indicaciones. Sin embargo, hasta esta nueva **actualización** se han publicado nuevos **ECA** y numerosas **RS**, al punto que algunos autores proponen que ya no es necesario realizar más ensayos para algunos de los usos de albúmina. Una situación adicional interesante de mencionar es que varios **MA** han debido excluir en sus actualizaciones los múltiples **estudios de Boldt** quien ha sido acusado de **falta ética y fraude científico** por no haber solicitado consentimiento en algunos de sus estudios y haber inventado datos en otros.<sup>78</sup>

Dadas estas consideraciones, se ha incluido **información sintetizada** de los estudios considerados más relevantes para facilitar al lector la adecuación de esta guía a pacientes específicos, haciéndola más versátil y ajustable al caso clínico individual. El análisis detallado de toda la evidencia de manera conjunta, la **revisión por pares** y el proceso de **consenso con expertos** son mecanismos que sustentan la validez de estas recomendaciones y pueden promover la adherencia de los profesionales usuarios.

Finalmente, es un hecho conocido que es más fácil para los profesionales aceptar recomendaciones que implican hacer algo que aquellas que promueven no hacer nada o dejar de hacer lo que se venía haciendo, muchas veces por argumentos fisiopatológicos, costumbre o inercia. Si bien **“la falta de evidencia de eficacia no implica evidencia de falta de eficacia”**<sup>79</sup>, hay algunas situaciones en las que la evidencia existente ya se considera suficiente para poder afirmar que una determinada intervención no es eficaz y recomendar no utilizarla. Este proceso, denominado **“desinversión”** en el campo de la **ETS**, supone a veces el reemplazo por una alternativa (que puede ser más nueva y más cara, pero también otra más tradicional y menos costosa), o simplemente la no intervención. En estos dos últimos casos es más difícil convencer al usuario que la opción más simple es la mejor, sin que se sienta que se está desatendiendo al paciente o recortando injustificadamente los costos. La práctica clínica basada en la evidencia no se limita a incorporar rápidamente las nuevas tecnologías de probada eficacia, sino también valorar al momento de la toma de decisión los **riesgos y costos** que una intervención injustificada puede representar para los pacientes y el sistema de salud.

## TABLA DE EVIDENCIA

La siguiente **Tabla** sintetiza el diseño, los sujetos participantes y los principales resultados de los estudios analizados como evidencia para la elaboración de esta guía. Las variables de resultado con diferencias estadísticamente significativas se muestran en negritas.

AUTOR - AÑO REFERENCIA	MUESTRA ESTUDIADA	DISEÑO INTERVENCION	RESULTADOS EVALUADOS
<b>METANÁLISIS</b>			
<b>Alderson (Cochrane) 2011</b> <sup>5</sup>	10.842 pacientes (niños, neonatos y adultos; hipovolemia, hipoalbuminemia o quemaduras)	MA de 38 ECA. Albúmina vs. cristaloides (expansor, suplemento en hipoalbuminemia o quemaduras)	Mortalidad global y por subgrupos (hipovolemia, hipoalbuminemia, <b>quemados</b> )
<b>Perel (Cochrane) 2013</b> <sup>40</sup>	20.407 pacientes (niños y adultos; con hipovolemia por trauma, sepsis, cirugía, quemaduras)	MA de 78 ECA. Expansión con coloides (albúmina, dextrán, gelatinas, HES) vs. cristaloides	<b>Mortalidad global</b> y por subgrupos (albúmina, <b>HES</b> , gelatinas, dextrán)
<b>Delaney 2011</b> <sup>41</sup>	1944 pacientes sépticos	MA de 17 ECA. Resucitación con albúmina vs. otros coloides o cristaloides	<b>Mortalidad global</b> y por subgrupos ( <b>pacientes pediátricos, albúmina al 4-5%</b> )
<b>Patel 2014</b> <sup>44</sup>	4190 adultos sépticos en UCI	MA de 16 ECA. Resucitación con albúmina vs. otros coloides o cristaloides	Mortalidad global y por subgrupos
<b>Kitsios 2013</b> <sup>58</sup>	Adultos con hipoalbuminemia e hipovolemia	MA de 10 ECA. Furosemida con vs. sin albúmina	<b>Volumen urinario, natriuresis</b>
<b>Bernardi 2012</b> <sup>67</sup>	1225 pacientes con ascitis tensa por cirrosis	MA de 17 ECA. Paracentesis masiva con vs. sin albúmina	<b>Disfunción circulatoria post-paracentesis masiva, hiponatremia, mortalidad</b>
<b>Kwok 2013</b> <sup>65</sup>	Adultos con ascitis por cirrosis	MA de 16 ECA. Reposición post-paracentesis con vs. sin albúmina	<b>Disfunción circulatoria, fallo renal, hiponatremia, encefalopatía, reinternación, muerte</b>
<b>Salerno 2013</b> <sup>67</sup>	288 adultos con ascitis y peritonitis bact. espontánea	MA de 4 ECA. Tratamiento ATB con vs. sin albúmina	<b>Fallo renal, mortalidad</b>
<b>Navickis 2012</b> <sup>75</sup>	970 cardiocirugías con <i>bypass</i> cardiopulmonar (adultos con coronariopatías niños congénitas)	MA de 18 ECA. <i>Priming</i> del circuito con albúmina vs. HES	<b>Sangrado postoperatorio, reoperaciones por sangrado, consumo de hemoderivados, balance de fluidos, tiempo de ARM, estancia en UCI, mortalidad</b>
<b>Russell 2004</b> <sup>76</sup>	1346 cardiocirugías con <i>bypass</i> (adultos con coronariopatías y valvulopatías, niños con congénita)	MA de 21 ECA. <i>Priming</i> del circuito con albúmina vs. cristaloides	<b>Caída de plaquetas, PCO, balance positivo intraoperatorios; ganancia de peso y coloides postoperatorios, sangrado postoperatorio, tiempos de ARM y UCI</b>

## ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS

HIPOALBUMINEMIA			
<b>Bland</b> 1976 <sup>80</sup>	53 RNPT con hipoalbuminemia	ECA no ciego. Albúmina versus solución glucosada	SDRA, hemorragia intracraneana, mortalidad
<b>Brown</b> 1988 <sup>81</sup>	61 adultos en NPT por hipoalbuminemia	ECA ciego. NPT con vs. sin albúmina.	Albuminemia post-NPT, días de NPT, tiempo de internación, <b>morbilidad</b> , mortalidad.
<b>Foley</b> 1990 <sup>28</sup>	40 adultos críticos con hipoalbuminemia	ECA. NPT con vs. sin albúmina	Días de internación, días de UCI, requerimientos de ARM, tolerancia enteral, complicaciones, mortalidad.
<b>Wojtisiac</b> 1992 <sup>82</sup>	30 adultos en NPT por hipoalbuminemia	ECA no ciego. NPT con vs. sin albúmina	<b>Albuminemia post-NPT</b> , PCO, clearance de agua libre, reabsorción de agua, excreción de sodio, balance nitrogenado, diuresis, mortalidad
<b>Kanarek</b> 1992 <sup>83</sup>	24 RNPT hipotensos e hipoalbuminémicos en ARM (x SDRA) y NPT	ECA no ciego con placebo. Albúmina vs. no suplemento	<b>Albúmina sérica, tensión arterial</b> , tiempo de recuperación del PN, tiempo hasta tolerancia enteral, días de ARM-O <sub>2</sub> , displasia, NEC, mortalidad
<b>Greenough</b> 1993 <sup>84</sup>	30 RNPT con hipoalbuminemia en ARM por SDRA	ECA no ciego con placebo + antes-después intragrupo. Mantenimiento con vs. sin albúmina	Balance, <b>peso final, FiO<sub>2</sub> final</b> , PIP final, mortalidad
<b>Golub</b> 1994 <sup>26</sup>	219 adultos en UCI hipoalbuminémicos	ECA no ciego. Albúmina 25% vs. nada	<b>Albuminemia final</b> , morbilidad, mortalidad
<b>Rubin</b> 1997 <sup>27</sup>	31 adultos en NPT hipoalbuminémicos	ECA ciego. Albúmina al 25% vs placebo (SF)	Albuminemia, días de internación y de NPT, morbilidad, mortalidad
<b>Dubois</b> 2006 <sup>85</sup>	100 pacientes en UCI con hipoalbuminemia ≤3g%	ECA no ciego. Reposición con albúmina 20% vs. RL	<b>Score de fallo orgánico (SOFA) a 7 días</b> y al mes; <b>balance hídrico</b> , req. de diuréticos, tiempo de UCI, <b>ingesta calórica</b> , mortalidad al mes
QUEMADOS			
<b>Greenhalgh</b> 1995 <sup>86</sup>	70 niños quemados en soporte nutricional agresivo	ECA no ciego. Suplemento de albúmina al 25% si albuminemia <2.5 g% vs. <1.5 g%	<b>Cantidad y costo de albúmina, albuminemia</b> , ingresos, diuresis, deposiciones, edema, req. de ARM, hemocultivos positivos, tiempo de internación, mortalidad
<b>Jelenko</b> 1978 <sup>87</sup>	38 adultos quemados	ECA no ciego. Resucitación con RL vs. sol. hipertónica con vs. sin albúmina	Requerimiento de ARM, mortalidad
<b>Goodwin</b> 1983 <sup>88</sup>	79 adultos quemados	ECA no ciego. Resucitación con RL con vs. sin albúmina	Volumen infundido, diuresis, <b>gasto cardíaco, volumen sistólico, VFDV, agua pulmonar</b> , edema pulmonar radiológico, <b>mortalidad</b>
<b>Cooper</b> 2006 <sup>89</sup>	42 adultos quemados	ECA no ciego. Resucitación con RL con vs. sin albúmina	<b>Volumen infundido</b> , score MODS de fallo orgánico, infección, duración de ARM, tiempo en UCI, mortalidad



SHOCK			
<b>Woods</b> 1993 <sup>90</sup>	69 adultos en postoperatorio de cirugía de aneurisma de aorta abdominal	ECA no ciego. Reposición post-operatoria con vs. sin albúmina	<b>Albúmina sérica al alta</b> , tiempo de recuperación del íleo, Hb, sodio, potasio, complicaciones, mortalidad
<b>Skillman</b> 1975 <sup>91</sup>	16 adultos con cirugía abdominal reconstructiva electiva	ECA no ciego. Reposición post-operatoria con albúmina vs. cristaloides(RL+ D5%)	<b>Presión oncótica, proteinemia, albuminemia</b> , gradiente alvéolo-arterial de O <sub>2</sub> , <b>ganancia hídrica</b> , ganancia de peso, <b>requerimientos de sodio</b> , diuresis, mortalidad
<b>Lowe</b> 1977 <sup>92</sup>	141 adultos con trauma abdominal quirúrgico sin trauma torácico	ECA no ciego. Reposición periop. con albúmina al 4% vs. RL	Volumen infundido, diuresis, <b>req. de apoyo respiratorio</b> , función pulmonar, mortalidad
<b>Lucas</b> 1978-1980 <sup>93</sup>	94 adultos con trauma severo	ECA no ciego. Reposición periop. con albúmina hiposódica vs. cristaloides + sangre + plasma	<b>Proteinemia, albuminemia, gammaglobulinemia, fibrinógeno, tiempo de protrombina, transfusiones, días fase de redistribución y diuresis</b>
<b>Moss</b> 1981 <sup>94</sup>	36 adultos en shock con laparotomía por trauma abdominal y torácico asociado	ECA no ciego. Expansión de volumen con albúmina al 25% vs. RL	Volumen infundido, transfusión de GRS, requerimiento de ARM, <b>costos de expansión por paciente</b> , mortalidad.
<b>Virgilio</b> 1979 <sup>95</sup>	29 adultos en shock con laparotomía por cirugía reconstructiva de aorta abdominal sin trauma torácico	ECA no ciego. Reposición intra-operatoria con albúmina al 5% vs. RL	<b>Intraoperatorio: líquidos</b> , diuresis, transfusión. <b>Día operatorio: req. total de líquidos y sodio y balance.</b> <b>Postoperatorio: albuminemia, PCO</b> , parámetros hemodinámicos, ganancia de peso, tiempo ARM y UCI, mortalidad
<b>Zetterstrom</b> 1981 (I) <sup>96</sup>	30 adultos con cirugía abdominal mayor	ECA no ciego. Albúmina al 20% vs. nada	<b>Albuminemia postoperatoria (días 1 y 6, día 14)</b> , <b>PCO post-operatoria (días 1 y 6, día 14)</b> , índices hemodinámicos, respiratorios y renales, <b>internación</b> , mortalidad
<b>Zetterstrom</b> 1981 (II) <sup>97</sup>	18 adultos con cirugía de aorta abdominal	ECA no ciego. Expansión post-operatoria con albúmina al 5% vs. Ringer	<b>Líquidos postoperatorios, balance de agua y sodio, albuminemia y PCO a 20 horas</b> , parámetros hemodinámicos, respiratorios y renales, tiempo de internación, mortalidad
<b>Metildi</b> 1984 <sup>98</sup>	46 adultos con insuficiencia pulmonar postoperatoria	ECA no ciego. Reposición con RL con vs. sin albúmina al 5%	Presión capilar pulmonar, índice cardíaco, <b>shunt intra-pulmonar al día 2</b> , requerimiento máximo de CPAP, requerimiento total de líquidos, costos por paciente
<b>Boldt</b> 1993 <sup>99</sup>	75 adultos con bypass aorto-coronario electivo	ECA no ciego. Reposición con albúmina 5% vs. coloides vs. nada	<b>Requerimiento de líquidos postoperatorios</b> , alteración de la función plaquetaria, mortalidad
<b>Tollosfrud</b> 1995 <sup>100</sup>	40 adultos con bypass coronario	ECA no ciego. Reposición periop. con albúmina al 4% en SF vs. Ringer vs. coloides (dextrán, poligelina)	<b>Balance intraoperatorio y postoperatorio</b> , diuresis y <b>PCO al 2º día</b> , tiempo de ARM, sangrado, Hb, uso de inotrópicos y furseimida, costo por paciente, mortalidad



<b>Oca</b> <b>2003</b> <sup>101</sup>	41 RN en UCI con hipovolemia	ECA no ciego. Expansión con albúmina 4% o SF	TAM, FC, FR, incidencia de hemorragia intracraneana, mortalidad
<b>So</b> <b>1997</b> <sup>102</sup>	63 RNPT con hipotensión en ARM por SDRA	ECA no ciego. Expansión de volumen con albúmina 4% vs SF	<b>% de ganancia de peso a las 48 horas</b> , diuresis, natremia, ductus
<b>Maitland</b> <b>2011</b> <sup>103</sup>	3170 niños (2m-12a) con sepsis y shock leve o severo	ECA no ciego multicéntrico. Expansión con albúmina 5% o SF	Mortalidad a las 48 horas y al mes, complicaciones neurológicas y efectos adversos de la resucitación
<b>Finfer (Estudio SAFE)</b> <b>2004</b> <sup>15</sup>	7000 adultos críticos en 16 UCI con shock (excluidos quemados, CCV y trasplante hepático)	ECA multicéntrico ciego. Expansión con albúmina 4% o SF por 28 días	<b>A 4 días: req. de volumen</b> y transfusiones, metas hemodinámicas. <b>Al mes:</b> días de internación o UCI, falla de órganos, días de ARM o terapia de reemplazo renal, mortalidad (> con albúmina en <b>subgrupo trauma con lesión cerebral</b> , no otros subgrupos)

## BIBLIOGRAFÍA

- 1 Vermeulen, LC Jr; Ratko, TA; Erstad, BL; Brecher, ME, and Matuszewski, KA. A paradigm for consensus. The University Hospital Consortium Guidelines for the use of albumin, nonprotein colloid, and crystalloid solutions. *Arch. Intern. Med.* 1995; 155(4): 373-379.
- 2 Harper Hospital, Detroit (Michigan). Protocol in place for colloidal use. *Formulary* 1998; 33 (1): 77-79.
- 3 European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMEA), Committee for Proprietary Medicinal Products. Core SPC for human albumin. Londres. October 2000.
- 4 Societé Française d'Anteshésie et Réanimation. Utilisation des solutions d'albumine humaine en anesthésie-réanimation chirurgicales de l'adulte. Conférence de Consensus. 1995.
- 5 Roberts I, Blackhall K, Alderson P, Bunn F, Schierhout G. Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 11. Art. No.: CD001208. DOI: 10.1002/14651858.CD001208.pub4.
- 6 Margaron MP, Soni N. Serum albumin: touchstone or totem? *Anaesthesia* 1998; 53: 789-803.
- 7 Lefevre P, Badetti C. Metabolisme de l'albumine. *Ann. Fr. Anesth. Réanim.* 1996; 15: 464-469.
- 8 Ozier I. Place du traitement substitutif en albumine dans le transport des médicaments, des hormones, des électrolytes et d'autres substances. *Ann. Fr. Anesth. Réanim.* 1996; 15:532-542.
- 9 Boldt J. The good, the bad and the ugly: should we completely banish human albumin from our intensive care units? *Anesth. Analg.* 2000; 91: 887-895.
- 10 Yim J, Vermeulen LC, Erstad BL, *et al.* Albumin and non-protein colloid solution use in US academic centers. *Arch. Intern. Med.* 1995; 155 (22): 2450-2455.
- 11 Mantz J. A quelle concentration l'albumine doit-elle être prescrite? *Ann. Fr. Anesth. Réanim.* 1996; 15: 543-546.
- 12 Tjoeng MM. Exploding the albumin myth (Commentary). *Pharmacy World & Science* 1999; 21 (1): 17-20.
- 13 Wilkes MM, Navickis RJ. Patient survival after human albumin administration: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann. Intern. Med.* 2001; 135: 149-164.
- 14 Vincent JL, Navickis RJ, Wilkes MM. Morbidity in hospitalized patients receiving human albumin: A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Crit. Care Med.* 2004; 32: 2029 –2038.
- 15 Finfer S, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J, Norton R; SAFE Study Investigators: A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *NEJM* 2004; 350 (22): 2247-2256.
- 16 Barron ME, Wilkes MM, Navickis RJ. A systematic review of the comparative safety of colloids. *Arch. Surg.* 2004; 139: 552-563.
- 17 Quaranta JF. Complication immédiates et retardées liées a l'administration d'albumine. *Ann. Fr. Anesth. Réanim.* 1996; 15: 553-559.
- 18 Alexander MR, Stumpf JL, Nostrant TT *et al.* Albumin utilization in a university hospital. *Ann. Pharmacother.* 1989; 23: 214-217.
- 19 Knaus WA, Wagner DP, Draper EA, *et al.* The APACHE III prognostic system. Risk prediction of hospital mortality for critically ill hospitalized adults. *Chest* 1991; 100: 1619–1636.
- 20 Reinhardt GF, Myscofski JW, Wilkens DB *et al.* Incidence and mortality of hypoalbuminemic patients in hospitalized veterans. *JPEN* 1980; 4: 357-359.
- 21 Guthrie RD Jr, Hines C Jr. Use of intravenous albumin in the critically ill patient. *Am. J. Gastroenterol.* 1991; 6: 255-263.
- 22 Delgado-Rodríguez M, Medina-Cuadros M, Gómez-Ortega A, Martínez-Gallego G *et al.* Cholesterol and serum albumin levels as predictors of cross infection, death and length of hospital stay. *Arch. Surg.* 2002; 137: 805-812.
- 23 Ford EG, Jennings M, Andrassy RJ. Serum albumin (oncotic pressure) correlates with enteral feeding tolerance in the pediatric surgical patient. *J. Pediatr. Surg.* 1987; 22: 597-599.

- 
- 24 Brinson RR, Kolts BE. Hypoalbuminemia as an indicator of diarrheal incidence in critically ill patients. *Crit. Care Med.* 1987; 15: 506.
  - 25 Vincent Jean-Louis. Relevance of albumin in modern critical care medicine. *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* 2009; 23: 183–191.
  - 26 Golub R, Sorrento JJ Jr, Cantu R Jr, Nierman DM, Moideen A, Stein HD. Efficacy of albumin supplementation in the surgical intensive care unit: a prospective, randomized study. *Crit. Care Med.* 1994; 22 (4): 613-619.
  - 27 Rubin H, Carlson S, De Meo M, Ganger D, Craig R. Randomized, double-blind study of intravenous human albumin in hypoalbuminemic patients receiving total parenteral nutrition. *Crit. Care Med.* 1997; 25: 249-252.
  - 28 Foley EF, Borlase BC, Dzik WH, Bistrrian BR, Benotti PN. Albumin supplementation in the critically ill: a prospective randomised trial. *Arch. Surg* 1990; 125: 739-742.
  - 29 Gottschlich MM, Baumer T, Jenkins M, Khoury H, Warden GD. The prognostic value of nutritional and inflammatory indices in patients with burns. *J. Burn Care Rehabil.* 1992; 13: 105-113.
  - 30 Vincent JL, Russell JA, Jacob M, Martin G, Guidet B *et al.* Albumin administration in the acutely ill: what is new and where next? *Crit. Care* 2014; 18: 231-240.
  - 31 Falcão H, Japiassú AM. Uso de albumina humana em pacientes graves: controvérsias e recomendações (Albumin in critically ill patients: controversies and recommendations). *Rev. Bras. Ter. Intensiva* 2011; 23 (1): 87-95.
  - 32 Vincent JL, Dubois MJ, Navickis RJ, Wilkes MM. Hypoalbuminemia in acute illness: is there a rationale for intervention? A meta-analysis of cohort studies and controlled trials. *Ann. Surg.* 2003; 237: 319–334.
  - 33 Vincent JL, Sakr Y, Reinhart K *et al.* Is albumin administration in the acutely ill associated with increased mortality? Results of the SOAP study. *Critical Care* (London, England) 2005; 9: R745–R754.
  - 34 Groeneveld JAB. Albumin and artificial colloids in fluid management: where does the clinical evidence of their utility stand? *Crit. Care* 2000; 4 (suppl 2): S16–S20.
  - 35 Saline versus Albumin Fluid Evaluation Study Investigators. Effect of baseline serum albumin concentration on outcome of resuscitation with albumin or saline in patients in intensive care units: analysis of data from the saline versus albumin fluid evaluation (SAFE) study. *BMJ* 2006; 333 (7577): 1044-1049.
  - 36 Brackney CR, Diaz LA, Milbrandt EB, Al-Khafaji A, Darby JM. Is albumin use SAFE in patients with traumatic brain injury? *Critical Care* 2010; 14: 307.
  - 37 Finfer S, McEvoy S, Bellomo R, McArthur C, Myburgh J, Norton R. Impact of albumin compared to saline on organ function and mortality of patients with severe sepsis. *Int. Care Med.* 2011; 37: 86-96.
  - 38 Annane D, Siami S, Jaber S, Martin C, Elatrous S, Declere AD *et al.* Effects of fluid resuscitation with colloids vs crystalloids on mortality in critically ill patients presenting with hypovolemic shock: the CRISTAL randomized trial. *JAMA* 2013; 310: 1809-1817.
  - 39 Orbegozo Cortes D, Santacruz C, Donadello K, Nobile L, Taccone FS. Colloids for fluid resuscitation: what is their role in patients with shock? *Minerva Anesthesiol.* 2014; 80: 963-969.
  - 40 Perel P, Roberts I, Ker K. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 2. Art. No.: CD000567. DOI: 10.1002/14651858.CD000567.pub6.
  - 41 Delaney AP, Dan A, McCaffrey J *et al.* The role of albumin as a resuscitation fluid for patients with sepsis: a systematic review and metaanalysis. *Crit. Care Med.* 2011; 39: 386–391.
  - 42 Charpentier J, Mira JP, Group ES. Efficacy and tolerance of hyperoncotic albumin administration in septic shock patients: the EARSS study. *Intensive Care Med.* 2011; 37 (suppl 1): S115.
  - 43 Caironi P, Tognoni G, Masson S, Fumagalli R, Pesenti A, *et al.* Albumin Replacement in Patients with Severe Sepsis or Septic Shock. *NEJM* 2014; 370 (15): 1412-1421.
  - 44 Patel A, Laffan MA, Waheed U, Brett SJ. Randomised trials of human albumin for adults with sepsis: systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis of all-cause mortality. *BMJ* 2014; 349: g4561.
  - 45 American Thoracic Society. Evidence-based colloid use in the critically ill: American Thoracic Society Consensus Statement. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170 (11): 1247-1259.

- 
- 46 Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A *et al*; Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee Including the Pediatric Subgroup. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med.* 2013; 41 (2): 580-637.
- 47 Latour-Pérez J. Nuevas recomendaciones sobre la utilización de soluciones de albúmina humana en pacientes con sepsis grave y shock séptico. Una evaluación crítica de la literatura. *Med. Intensiva* 2013; 37 (6): 409-415.
- 48 Reinhart K, Perner A, Sprung CL, Jaeschke R, Schortgen F, *et al*. Consensus statement of the ESICM task force on colloid volume therapy in critically ill patients. *Int. Care Med.* 2012; 38: 368-383.
- 49 Waxman K, Holness R, Tominaga G *et al*. Hemodynamic and oxygen transport effects of pentastarch in burn resuscitation. *Ann. Surg.* 1989; 209: 341-645.
- 50 Holm C. Resuscitation in shock associated with burns: tradition or evidence-based medicine? *Resuscitation* 2000; 44: 157-16.
- 51 Sanchez R. Rôle de l'albumine chez les brûlés. Son efficacité au cours de leur réanimation. *Ann. Fr Anesth. Réanim.* 1996; 15: 1124-1129.
- 52 Cocks AJ, O'Connell A, Martin H. Crystalloids, colloids and kids: a review of pediatric burns in intensive care. *Burns* 1998; 24: 717-724.
- 53 Schlagintweit S, Snelling CF, Germann E. Major burns managed without blood or blood products. *J. Burn Care Rehabil.* 1990; 11: 214.
- 54 Sheridan RL, Prelack KMS, Cunningham JJ. Physiologic Hypoalbuminemia Is Well Tolerated by Severely Burned Children. *J. Trauma* 1997; 43(3): 448-452.
- 55 Manelli JC. L'administration d'albumine est-elle utile pour la réanimation du brûlé? *Ann. Fr Anesth. Réanim.* 1996; 15: 507-513.
- 56 Ellwell RJ, Spencer AP, Eisele G. Combined furosemide and human albumin treatment for diuretic-resistant edema. *Ann. Pharmacother.* 2003; 37: 695-700.
- 57 Fliser D, Zurbruggen I, Mutschler E, Bischoff I, Nussberger J, Franek E, *et al*. Coadministration of albumin and furosemide in patients with the nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 1999; 55: 629-634.
- 58 Kitsios GD *et al*. Co-administration of furosemide with albumin for overcoming diuretic resistance in patients with hypoalbuminemia: A meta-analysis. *J. Crit. Care* 2013; 29 (2): 253-259.
- 59 Haws RM, Baum M. Efficacy of albumin and diuretic therapy in children with nephrotic syndrome. *Pediatrics* 1993; 91: 1142-1146.
- 60 Gines A, Fernández-Esparrach G, Menescillo A *et al*. Randomized trial comparing albumin, dextran40 & polygeline in cirrhotic patients with ascites treated by paracentesis. *Gastroenterol.* 1996; 111: 1002-1010.
- 61 Moore KP, Aithal GP. Guidelines on the management of ascites in cirrhosis. *Gut* 2006; 55 (Suppl 6): 1-12.
- 62 Ginés P, Angeli P, Lenz K *et al*. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis, *J. Hepatol.* 2010; 53 (3): 397-417. Disponible en: <http://www.easl.eu/medias/cpg/issue4/Report.pdf>
- 63 Runyon BA. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: AASLD Practice Guidelines 2012. Disponible en: <http://www.aasld.org/practiceguidelines/Documents/ascitesupdate2013.pdf>
- 64 Bernardi M, Carceni P, Navickis RJ, Wilkes MM. Albumin infusion in patients undergoing large-volume paracentesis: a meta-analysis of randomized trials. *Hepatology* 2012; 55: 1172-1181.
- 65 Kwok CS, Krupa L, Mahtani A, Kaye D, Rushbrook SM, Phillips MG, Gelson W. Albumin reduces paracentesis-induced circulatory dysfunction and reduces death and renal impairment among patients with cirrhosis and infection: a systematic review and meta-analysis. *BioMed Research Int.* 2013; 295153.
- 66 Sort P, Navasa M, Arroyo V *et al*. Effects of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *NEJM* 1999; 341: 403-409.
- 67 Salerno F, Navickis RJ, Wilkes MM. Albumin Infusion Improves Outcomes of Patients With Spontaneous Bacterial Peritonitis: A Meta-analysis of Randomized Trials. *Clin. Gastroent. Hepatol.* 2013; 11: 123-130.
-

- 
- 68 Himpe D. Colloids versus crystalloids as priming solutions for cardiopulmonary bypass: a meta-analysis of prospective, randomised clinical trials. *Acta Anaesthesiol. Belgica* 2003; 54 (3): 207-215 .
- 69 Palanzo DA, Zarro DL, Manley NJ *et al.* Effect of surface coating on platelet count drop during cardiopulmonary bypass. *Perfusion* 1999; 14 (3): 195-200.
- 70 Palanzo DA, Zarro DL, Montesanto RM *et al.* Albumin in the cardiopulmonary bypass prime: how little is enough? *Perfusion* 1999; 14 (3): 167-172.
- 71 Saunders CR, Carlisle L, Bick RL. Hydroxiethyl starch versus albumin in cardiopulmonary bypass prime solutions. *Ann. Thorac. Surg.* 1983; 36: 532-539.
- 72 Sade RM, Stroud MR, Crawford FA *et al.* A prospective randomized study of hydroxiethyl starch, albumin and lactated Ringer's solution as priming fluid for cardiopulmonary bypass. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1985; 89: 713-722.
- 73 Hoeft A, Korb H, Mehlhorn U, Stephan H, Sonntag H. Priming of cardiopulmonary bypass with human albumin or Ringer lactate: effect on colloid osmotic pressure and extravascular lung water. *Br. J. Anaesth.* 1991; 66 (1): 73-80.
- 74 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: 527-534.
- 75 Navickis RJ, Haynes GR, Wilkes MM. Effect of hydroxyethyl starch on bleeding after cardiopulmonary bypass: A meta-analysis of randomized trials. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2012; 144: 223-230.
- 76 Russell JA, Navickis RJ, Wilkes MM. Albumin Versus Crystalloid for Pump Priming in Cardiac Surgery: Meta-Analysis of Controlled Trials. *J. Cardiothoracic Vascular Anesthesia* 2004; 18 (4): 429-437.
- 77 Boldt J. Fluid choice for resuscitation of the trauma patient: a review of the physiological, pharmacological, and clinical evidence. *Can. J. Anesth.* 2004; 51 (5). 500-513.
- 78 Wise J. Boldt: the great pretender. *BMJ* 2013; 346: f1738.
- 79 Altman DG, Bland JM. Absence of evidence is not evidence of absence. *BMJ* 1995; 311: 485
- 80 Bland RD, Clarke TL, Harden LB. Rapid infusion of sodium bicarbonate and albumin into high-risk premature infants soon after birth: A controlled, prospective trial. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1976; 124: 263-267.
- 81 Brown RO, Bradley JE, Bekemeyer WB, Luther RW. Effect of albumin supplementation during parenteral nutrition on hospital morbidity. *Crit. Care Med.* 1988; 16: 1177-1182.
- 82 Wojtysiak SL, Brown RO, Roberson D, Powers DA, Kudsk KA. Effect of hypoalbuminaemia and parenteral nutrition on free water excretion and electrolyte-free water resorption. *Crit. Care Med.* 1992; 20: 164-169.
- 83 Kanarek KS, Williams PR, Blair C. Concurrent administration of albumin with total parenteral nutrition in sick newborn infants. *JPEN* 1992; 16: 49-53.
- 84 Greenough A, Emery E, Hird MF, Gamsu HR. Randomised controlled trial of albumin infusion in ill preterm infants. *Eur. J. Pediatr.* 1993; 152: 157-159.
- 85 Dubois M J, Orellana-Jimenez C, Melot C, De Backer D, Berre J, Leeman M, *et al.* Albumin administration improves organ function in critically ill hypoalbuminemic patients: A prospective, randomized, controlled, pilot study. *Crit. Care Med.* 2006; 34 (10): 2536-2540.
- 86 Greenhalgh DG, Housinger TA, Kagan RJ *et al.* Maintenance of serum albumin levels in pediatric burn patients: a prospective, randomized trial. *J. Trauma* 1995; 39 (1): 67-73; Discussion: 73-74.
- 87 Jelenko C. 3rd. Fluid therapy and the HALFD method. *J. Trauma* 1979; 19 (11 Suppl): 866-867.
- 88 Goodwin CW, Dorethy J, Lam V, Pruitt BA Jr. Randomized trial of efficacy of crystalloid and colloid resuscitation on hemodynamic response and lung water following thermal injury. *Ann. Surg.* 1983; 197 (5): 520-531.
- 89 Cooper AB, Cohn SM, Zhang HBS, Hanna K, *et al.* Five percent albumin for adult burn shock resuscitation: lack of effect on daily multiple organ dysfunction score. *Transfusion* 2006; 46 (1): 80-89.
- 90 Woods MS, Kelley H. Oncotic pressure, albumin and ileus: the effect of albumin replacement on postoperative ileus. *Am. Surg.* 1993; 59: 758-763.
- 91 Skillman JJ, Restall DS, Salzman EW. Randomized trial of albumin vs. electrolyte solutions during abdominal aortic operations. *Surgery* 1975; 78 (3): 291-303.
-

- 
- 92 Lowe RJ, Moss GS, Jilek J, Levine HD. Crystalloid vs. colloid in the etiology of pulmonary failure after trauma: a randomized trial in man. *Surgery* 1977; 1 (6): 676-683.
- 93 Lucas CE, Bouwman DL, Ledgerwood AM, Higgins R: Differential serum protein changes following supplemental albumin resuscitation for hypovolaemic shock. *J. Trauma* 1980; 20 (1): 47-51.
- 94 Moss GS, Lowe RJ, Jilek J, Levine HD. Colloid or crystalloid in the resuscitation of hemorrhagic shock: a controlled clinical trial. *Surgery* 1981; 89 (4): 434-438.
- 95 Virgilio RW, Rice CL, Smith DE et al: Crystalloid vs. colloid resuscitation: is one better? A randomized clinical study. *Surgery* 1979; 85 (2): 129-139.
- 96 Zetterstrom H, Hedstrand U. Albumin treatment following major surgery. I. Effects on plasma oncotic pressure, renal function and peripheral oedema. *Acta Anaesth. Scand.* 1981; 25: 125-132.
- 97 Zetterstrom H. Albumin treatment following major surgery. II. Effects on postoperative lung function and circulatory adaptation. *Acta Anaesth. Scand.* 1981; 25: 133-141.
- 98 Metildi LA, Shackford SR, Virgilio RW, Peters RM. Crystalloid versus colloid in fluid resuscitation of patients with severe pulmonary insufficiency. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1984; 158 (3): 207-212.
- 99 Boldt J, Knothe C, Zickmann B, Andres P, Dapper F, Hempelmann G. Influence of different intravascular volume therapies on platelet function in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Anesth. Analg.* 1993; 76: 1185-1190.
- 100 Tollofsrud S, Svennevig JL, Breivik H et al. Fluid balance and pulmonary functions during and after coronary artery bypass surgery: Ringer's acetate compared with dextran, polygeline, or albumin. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 1995; 39: 671-677.
- 101 Oca MJ, Nelson M, Donn SM. Randomized trial of normal saline versus 5% albumin for the treatment of neonatal hypotension. *J. Perinatol.* 2003; 23 (6): 473-476.
- 102 So KW, Fok TF, Ng PC, Wong WW, Cheung KL: Randomised controlled trial of colloid or crystalloid in hypotensive preterm infants. *Arch. Dis. Child.* 1997; 76: F43-F46.
- 103 Maitland K, Kiguli S, Opoka RO, Engoru C, Olupot-Olupot P *et al*; FEAST Trial Group. Mortality after fluid bolus in African children with severe infection. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364 (26): 2483-2495.
- 104 Jiang L, Jiang S, Zhang M, Zheng Z, Ma Y. Albumin versus other fluids for fluid resuscitation in patients with sepsis: a meta-analysis. *PLoS One* 2014; 4; 9 (12): e114666.
- 105 Xu JY, Chen QH, Xie JF, Pan C, Liu SQ, Huang LW, Yang CS, Liu L, Huang YZ, Guo FM, Yang Y, Qiu HB. Comparison of the effects of albumin and crystalloid on mortality in adult patients with severe sepsis and septic shock: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Crit Care* 2014; 18 (6): 702-710.