

informe

Uso de albúmina en distintas indicaciones

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

AUTORES

Marta Gutiérrez Valencia
Leire Leache
Luis Carlos Saiz
Juan Erviti

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

2020

VOL. 1 – NÚM. 7

Fecha del documento: 3 de noviembre de 2020

Índice

Introducción

Uso de albúmina en el Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea y necesidad de esta revisión

Indicaciones en hematología

Pacientes con hepatopatías descompensadas

Pregunta de investigación

Criterios para la selección de estudios

Estrategia de búsqueda y fuentes de evidencia

Revisión de la evidencia disponible

Pacientes con hepatopatías descompensadas

Empleo de albúmina en pacientes críticos

Pacientes quirúrgicos

Pacientes quemados

Pacientes con hipoalbuminemia

Pacientes con síndrome nefrótico

Conclusiones

Pacientes con hepatopatías descompensadas

Empleo de albúmina en pacientes críticos

Pacientes quirúrgicos (incluyendo cirugía cardiaca)

Pacientes quemados

Pacientes con hipoalbuminemia

Pacientes con síndrome nefrótico

Propuestas Grupo MAPAC

Bibliografía

Uso de albúmina en distintas indicaciones

INTRODUCCIÓN

Uso de albúmina en el Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea y necesidad de esta revisión

La albúmina es un hemoderivado ampliamente empleado en nuestro medio y, dado que su única fuente de obtención es la del donante, es un bien escaso y valioso más allá de su coste. En 2019 se consumieron alrededor de 17.500 viales de albúmina al 20% (50mL) en los centros sanitarios públicos de Navarra. El consumo en el Complejo Hospitalario de Navarra (CHN) supuso el 91% del consumo, seguido del Hospital Reina Sofía (6,6%) y del Hospital García Orcoyen (2,3%). El consumo en Navarra durante el año 2019 se ha incrementado un 40% respecto al año anterior, mientras que en años previos permanecía estable. Este aumento se debe al incremento del consumo de albúmina en el CHN, que alcanza el 45% respecto al año anterior.

Este brusco incremento va a suponer pasar de una situación de autoabastecimiento, que se venía manteniendo en años anteriores, a otra en la que probablemente no podamos abastecernos con las donaciones realizadas en Navarra.

Los servicios clínicos que más albúmina consumen (se asigna el consumo al servicio médico responsable del caso de ingreso) son la Unidad de Cuidados Intensivos, Digestivo, Hematología y Medicina Interna.

A principios de 2019 se creó un grupo de trabajo para optimizar el uso de inmunoglobulinas para distintas indicaciones en Navarra, integrado por miembros de varios servicios y cuyo trabajo concluyó en una guía con recomendaciones para el uso adecuado de las inmunoglobulinas. En esta guía se recogen situaciones donde se remarca que el recambio plasmático es una opción preferente como primera línea frente al uso de inmunoglobulinas. La implantación de estas recomendaciones ha supuesto el aumento de los procedimientos de recambio plasmático en el último año (incremento del 145,8 % en los procedimientos de plasmaféresis en la Unidad de aféresis del CHN) y, por tanto, del consumo de albúmina como fluido de reposición en este procedimiento.

Sin embargo, este incremento no es proporcionalmente el más relevante, ya que supone menos del 25% del aumento del consumo en el año 2019. El 75% del aumento restante se debe a un mayor uso en otros servicios, como la UCI y, especialmente, el Servicio de Digestivo.

SIGLAS Y ACRÓNIMOS **AVAC** AÑOS DE VIDA AJUSTADOS POR CALIDAD. **BUN** NITRÓGENO UREICO EN SANGRE. **DCIP** DISFUNCIÓN CIRCULATORIA INDUCIDA POR PARACENTESIS. **ECA** ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO. **HEA** HIDROXIETIL ALMIDÓN. **HR** HAZARD RATIO. **IC95%** INTERVALO DE CONFIANZA DEL 95%. **OR** ODDS RATIO. **PBE** PERITONITIS BACTERIANA ESPONTÁNEA. **RCEI** RATIO COSTE EFECTIVIDAD INCREMENTAL **RR** RIESGO RELATIVO. **SHR** SÍNDROME HEPATORRENAL. **TIPS** DERIVACIÓN PORTOSISTÉMICA INTRAHEPÁTICA TRANSYUGULAR. **UCI** UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS.

Figura 1. Consumo de albúmina en centros de Osasunbidea 2017-2019 (unidades de viales)

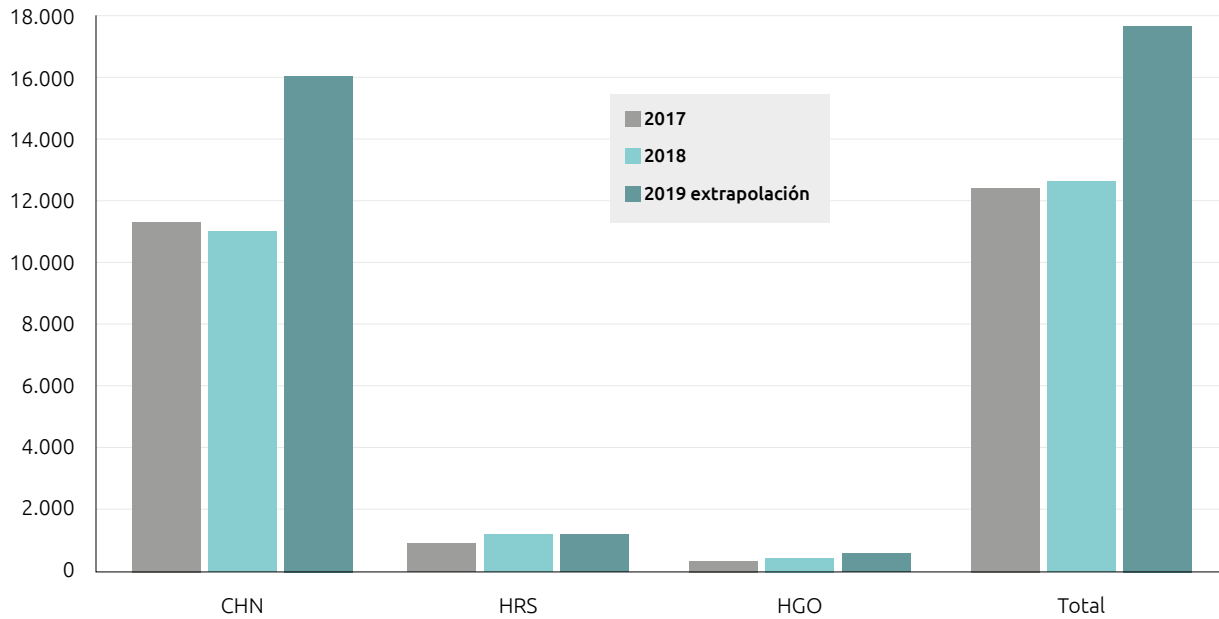
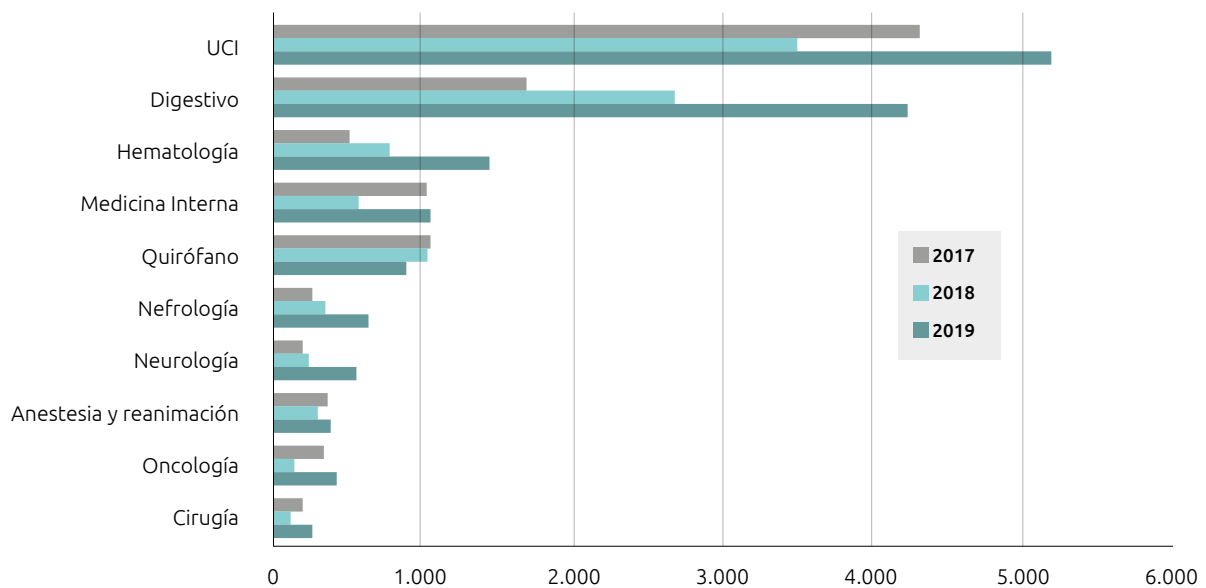


Figura 2. Consumo de albúmina en el CHN 2017-2019 (Unidades de viales)



Ante esta situación se hace necesario optimizar el uso de albúmina en nuestro medio para intentar mantener la situación de autoabastecimiento, evaluando la evidencia disponible que respalde su uso en las distintas situaciones e indicaciones para las que se emplea.

La indicación aprobada en ficha técnica para albúmina intravenosa es el "restablecimiento y mantenimiento del volumen circulatorio cuando se haya demostrado un déficit de volumen y el uso de un coloide se considere apropiado". Las indicaciones para las que se utiliza en la práctica clínica son sin embargo mucho más amplias, y se han tenido en cuenta las más importantes para esta revisión tras consultarlo con los distintos servicios implicados.

Indicaciones en hematología

Criopreservación

En Navarra, desde 2018 se sustituyó la albúmina que se utilizaba en la criopreservación de progenitores hematopoyéticos por plasma del mismo donante, siempre que ello es posible.

Recambio plasmático

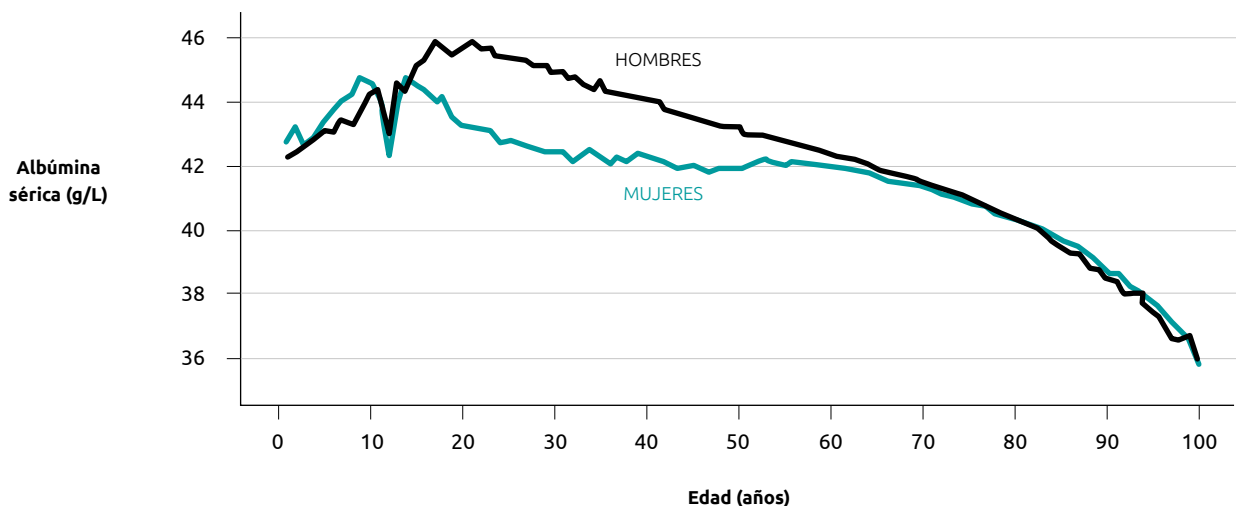
La plasmaféresis es un procedimiento empleado para distintas indicaciones, especialmente para patologías neurológicas y renales. Las indicaciones en que se debe priorizar la plasmaféresis respecto al uso de inmunoglobulinas han quedado recogidas en el *Documento unificado del Complejo Hospitalario de Navarra sobre Indicaciones de uso de inmunoglobulina intravenosa*, realizado a principios de 2019 con la participación del Banco de Sangre y los servicios de Farmacia, Hematología, Medicina Interna, Medicina Intensiva, Neumología, Neurología, Pediatría y Reumatología. Dada su reciente revisión se asumen las recomendaciones del documento, por lo que no se van a analizar en este informe las indicaciones del recambio plasmático para las que puede emplearse albúmina.

En estos procedimientos se emplea generalmente albúmina como fluido de reposición, para lo que se usa albúmina al 5% en cantidades entre 2500 y 3000 mL por procedimiento (solución preparada en el Servicio de Farmacia del CHN bajo petición a partir de albúmina 20%).

La concentración de albúmina sérica oscila habitualmente entre 4 y 4,5 g/dL, y va reduciéndose a partir de los 20 años, especialmente a partir de los 60 años¹.

La albúmina, por tanto, al emplearse como fluido de reposición en el recambio plasmático, debería emplearse en concentraciones de 4-4,5 g/dL, y se ha recogido su uso en la literatura a concentraciones entre 4 y 5%²³. Existen en otros países como Reino Unido o Australia presentaciones comerciales de albúmina al 4% (Albumex[®]) y al 4,5% (Zenalb[®]). Se han identificado estudios que emplean la albúmina para este fin al 4%⁴ y al 4,5%⁵, aunque no se han identificado ensayos clínicos que comparen el uso a estas concentraciones frente a la albúmina al 5%. La sustitución de las soluciones de albúmina al 5% para plasmaféresis por albúmina al 4% en Navarra supondría un ahorro de un 20% de la albúmina empleada para esta indicación, sin ser esperable ninguna diferencia en los resultados clínicos.

Figura 3. Media \pm error estándar de la concentración sérica de albúmina por edad y sexo¹



Pacientes con hepatopatías descompensadas

Paracentesis evacuadora en ascitis

La ascitis es una de las causas más frecuentes de descompensación en pacientes con cirrosis, ya que entre el 5 y el 10% de los pacientes con cirrosis compensada desarrollan esta complicación cada año⁶. La principal causa de la formación de ascitis es la retención de sodio renal debido a la activación de los sistemas de retención de sodio, como el sistema renina-angiotensina-aldosterona. El balance de fluidos positivo resultante conduce a la expansión del volumen de fluido extracelular. La reducción de la volemia efectiva secundaria a la vasodilatación arterial esplénica es un determinante principal de estas alteraciones, pero las anomalías de la función renal provocadas por la inflamación sistémica también juegan un papel importante, especialmente en los estadios más avanzados de la cirrosis^{7,8}. La hipertensión portal también contribuye actuando como factor de compartimentación del volumen de líquido extracelular expandido.

La ascitis se asocia a distintas complicaciones como peritonitis bacteriana espontánea, disfunción respiratoria o hernias abdominales; requiere frecuentemente hospitalización, y su aparición se relaciona con un peor pronóstico, disminuyendo la supervivencia a los cinco años desde un 80% en pacientes compensados a un 30% en pacientes con cirrosis descompensada⁹.

En los casos menos graves la ascitis se maneja con restricción de sodio y uso de diuréticos hasta altas dosis. Sin embargo, en pacientes con ascitis de grado 3 (aquellos con una marcada distensión abdominal) el tratamiento de elección es la paracentesis de gran volumen. La extracción de grandes volúmenes de líquido ascítico puede asociarse a una reducción del volumen sanguíneo efectivo, y provocar una disfunción circulatoria inducida por paracentesis, la cual se ha asociado a complicaciones graves (insuficiencia renal, hiponatremia) y disminución de la supervivencia del paciente¹⁰. Para evitar esta complicación suele realizarse una expansión del volumen plasmático tras la paracentesis, para la que generalmente se emplea albúmina.

Peritonitis bacteriana espontánea

La peritonitis bacteriana espontánea (PBE) es una infección del líquido ascítico sin una fuente evidente de infección en ningún órgano intraabdominal. Es una complicación frecuente y grave en pacientes cirróticos con ascitis, causada principalmente por translocación bacteriana. La mortalidad puede superar el 30% pese al uso de antibióticos, y entre el 30 y el 40% desarrolla insuficiencia renal, una complicación grave que aumenta la probabilidad de muerte, y que puede darse incluso una vez resuelta la infección¹¹. El desarrollo de insuficiencia renal se asocia a la activación del sistema renina-angiotensina y a una disminución del volumen arterial efectivo. Por tanto, se ha propuesto que la expansión de volumen sanguíneo podría atenuar los cambios hemodinámicos en pacientes con PBE. La albúmina se emplea para restaurar el volumen arterial efectivo y prevenir el síndrome hepatorenal (SHR) (ver [Síndrome hepatorenal](#)) en pacientes con PBE.

Pacientes con hiponatremia hipervolémica

La aparición de hiponatremia, que suele definirse como una concentración sérica de sodio inferior a 130-135 mEq/L, es común en pacientes con cirrosis avanzada. La hiponatremia determina un peor pronóstico, al estar asociada a una mayor mortalidad y morbilidad, especialmente complicaciones a nivel neurológico y menor supervivencia tras trasplante hepático. Pueden darse hiponatremias tanto hipovolémicas como hipervolémicas en pacientes con cirrosis. Estas últimas, más comunes, se caracterizan por una expansión del volumen extracelular, con ascitis y edemas. Puede ocurrir espontáneamente o debido a un exceso de fluidos hipotónicos, así como de forma secundaria a complicaciones de la cirrosis que llevan a un empeoramiento abrupto de la volemia efectiva. Los desencadenantes más comunes son la hipersecreción no osmótica de vasopresina y el aumento de la reabsorción de sodio en la nefrona proximal.

El manejo de la hiponatremia hipervolemica requiere conseguir un balance hídrico negativo. La restricción de líquidos no osmóticos es útil para prevenir una mayor disminución de los niveles de sodio sérico, pero rara vez es efectiva en la mejora



de la natremia. La administración de cloruro sódico hipertónico a pacientes con cirrosis descompensada puede mejorar la natremia pero aumenta la sobrecarga de volumen y empeora la cantidad de ascitis y los edemas. Por lo tanto, debería limitarse a la hiponatremia gravemente sintomática, que no se produce con frecuencia en pacientes con cirrosis. Se ha sugerido que la infusión de albúmina puede mejorar la concentración de sodio al impedir la secreción no osmótica de vasopresina por medio de la mejora de la hipovolemia efectiva, pero su eficacia no está clara.

Síndrome hepatorenal

El síndrome hepatorenal (SHR) es la insuficiencia renal en personas con cirrosis en ausencia de otras causas de insuficiencia renal como los medicamentos nefrotóxicos y patología renal subyacente. Se considera un trastorno funcional no asociado con el daño estructural del riñón y es potencialmente reversible. Puede clasificarse en tipo I y tipo II. El tipo I tiene una rápida progresión de la reducción de la función renal, mientras que el tipo II no sigue un curso rápidamente progresivo. Se estima que en pacientes con cirrosis y ascitis aproximadamente un 20% desarrollarán SHR en un año y un 40% en 5 años⁴². El desarrollo del síndrome hepatorenal

se considera una de las manifestaciones de la enfermedad hepática en fase terminal, que es una de las indicaciones para el trasplante de hígado. Este se considera el tratamiento definitivo para SHR en personas que pueden ser candidatas.

La vasodilatación arterial en la circulación esplénica, que se desencadena por la hipertensión portal, parece desempeñar un papel central en los cambios hemodinámicos y la disminución de la función renal en la cirrosis. La disminución de la perfusión renal se asocia con reducciones en la tasa de filtración glomerular y en la excreción de sodio y una caída en la presión arterial media, a pesar de la intensa vasoconstricción renal. El aumento de los niveles circulantes de citoquinas pro-inflamatorias y quimiocinas puede ejercer un papel relevante en el desarrollo del SHR. El tratamiento del SHR contempla los vasoconstrictores sistémicos como los análogos de la vasopresina o la noradrenalina, así como fármacos vasodilatadores renales como la dopamina o la albúmina. La albúmina, al aumentar la volemia, puede contrarrestar la disminución del gasto cardíaco asociado con el SHR, y sus propiedades antioxidantes y antiinflamatorias podrían tener un efecto beneficioso.



PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

La pregunta de investigación se define a continuación:

CRITERIOS PICO DE SELECCIÓN

P (población)	<p>Principal:</p> <ul style="list-style-type: none"> (a) Pacientes con cirrosis descompensada / ascitis (b) Pacientes críticos (c) Pacientes quirúrgicos (d) Pacientes quemados (e) Pacientes con hipoalbuminemia (f) Pacientes con síndrome nefrótico <p>Secundarias:</p> <p>Dentro de los pacientes cirróticos se distinguirán:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Pacientes sometidos a paracentesis · Pacientes con peritonitis bacteriana espontánea · Pacientes con hiponatremia e hipervolemia · Pacientes con síndrome hepatorenal · Pacientes ingresados con ascitis · Uso crónico de albúmina en cirrosis descompensada <p>Dentro de los pacientes críticos se distinguirán:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Pacientes críticos en situación de sepsis y shock séptico · Pacientes críticos con patología neurológica · Pacientes con coagulopatía traumática <p>Dentro de los pacientes quirúrgicos se distinguirán:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Pacientes sometidos a cirugía cardíaca 	
I (intervención) y C (comparación)	<p>Principal:</p> <p>Albúmina vs. No albúmina</p> <p>Albúmina vs. otro tipo de fluidos. En los casos en los que sea posible se distinguirá entre:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Albúmina vs. cristaloides · Albúmina vs. otros coloides · Albúmina vs. vasoconstrictor <p>En el caso de población con hipoalbuminemia y pacientes con síndrome nefrótico, la intervención y comparador serán: Albúmina +diuréticos vs. diuréticos u otro tratamiento</p> <p>Secundario:</p> <p>Se describirán los resultados comparativos entre otros tipos de fluidos diferentes a albúmina en el caso de pacientes críticos.</p>	
O (outcomes)	<p>Claves</p>	<p>Mortalidad</p> <p>Insuficiencia renal o requerimiento de terapia de reemplazo renal</p> <p>Pérdida sanguínea, requerimiento de transfusión sanguínea</p> <p>Disfunción orgánica</p> <p>Eventos adversos graves</p> <hr/> <p>Importantes</p> <p>Requerimiento y duración de la ventilación mecánica</p> <p>Duración de estancia en UCI y duración de estancia hospitalaria</p> <p>Reintervenciones</p> <p>Ingreso / Reingreso hospitalario</p> <p>Otras complicaciones relacionadas con el hígado, aparición o reversión de síndrome hepatorenal, encefalopatía hepática, hiponatremia, DCIP, ascitis, hemorragias por varices (cirróticos)</p> <hr/> <p>No importantes</p> <p>Requerimiento de vasoconstrictores</p> <p>Balance de fluidos</p> <p>Volumen total de fluidos requerido</p> <p>Variables hemodinámicas</p> <p>Eventos adversos no graves</p> <p>Paracentesis requeridas (cirróticos)</p> <p>En el caso de población con hipoalbuminemia y síndrome nefrótico se incluirán además:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Volumen urinario · Cantidad de sodio excretado



CRITERIOS PARA LA SELECCIÓN DE ESTUDIOS

En lo referente a patologías hepáticas se incluyeron estudios con pacientes de cualquier edad con cirrosis descompensada sometidos a paracentesis evacuadora por ascitis y, para el análisis secundario, pacientes con cirrosis descompensada y PBE, hiponatremia con hipervolemia o síndrome hepatorenal. En el resto de situaciones la búsqueda se restringió a estudios llevados a cabo en pacientes adultos.

En el caso de estudios que incluyen una población más amplia que la de interés, el estudio se incluyó si la mayoría de los participantes del estudio en cuestión presentaban la condición de interés o si, aun siendo la población de interés un porcentaje minoritario del total de participantes del estudio, se proporcionaban datos específicos de dicho subgrupo.

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y FUENTES DE EVIDENCIA

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica en diciembre de 2019 en *Medline* y *The Cochrane Library*. Se priorizaron las revisiones sistemáticas de alta calidad. Cuando no se identificaron revisiones disponibles para la pregunta concreta de investigación, se priorizaron los ensayos clínicos aleatorizados y posteriormente los estudios observacionales por tratarse de evidencia de menor calidad. Adicionalmente, se identificaron informes de posicionamiento de sociedades científicas y organizaciones sanitarias.

REVISIÓN DE LA EVIDENCIA DISPONIBLE

Pacientes con hepatopatías descompensadas

Reposición de albúmina en paracentesis evacuadoras

Se ha identificado una revisión Cochrane publicada en 2019 sobre expansores plasmáticos para pacientes con cirrosis y ascitis tratados con paracentesis

abdominal¹³. Cuatro ensayos clínicos examinan la eficacia de la administración de albúmina frente a la no utilización de expansores plasmáticos, y 21 ensayos clínicos analizan la eficacia de la albúmina frente a otro expansor plasmático diferente. Los datos provinieron sólo de pocos ensayos pequeños, en su mayoría a corto plazo, con alto riesgo de sesgo y alto riesgo de errores aleatorios. Por tanto, concluyen que la calidad de la evidencia para cada una de las variables preespecificadas era muy baja.

Se ha identificado otro metanálisis publicado en 2012 sobre la infusión de albúmina en pacientes a los que se les realiza paracentesis de gran volumen¹⁴. En esta revisión se compara también la albúmina con tratamientos vasoconstrictores.

Albúmina vs no intervención

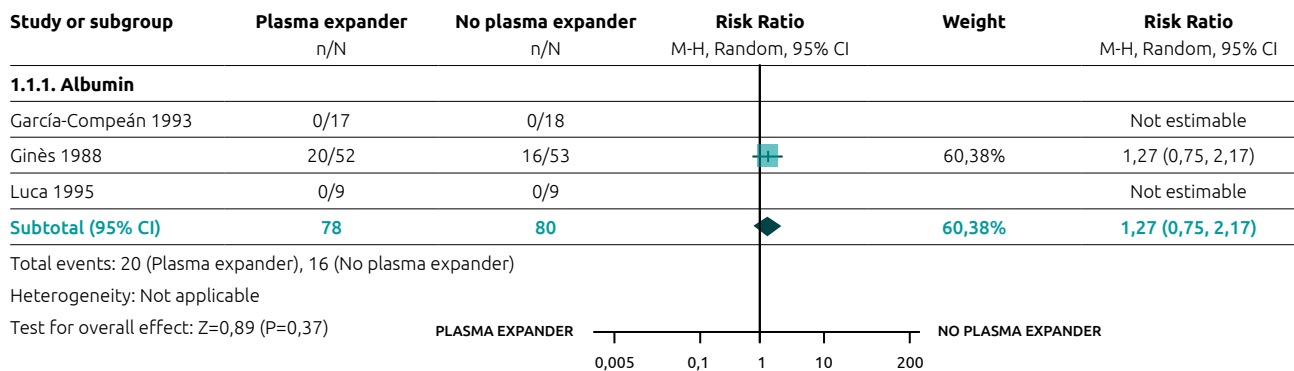
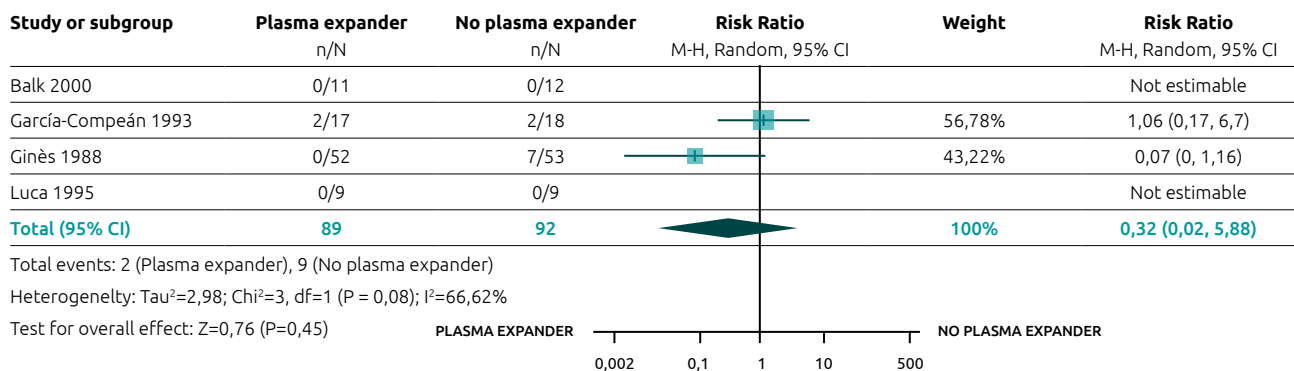
Tres ensayos clínicos analizaron la mortalidad al administrar albúmina frente a no intervenir, incluyendo 158 participantes en total. Dos de los estudios no aportaron casos, y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (RR=1,27, IC95% 0,75-2,17, calidad de la evidencia muy baja). Dos de los estudios tuvieron un seguimiento inferior a un mes.

De los ensayos que evaluaron la administración de albúmina versus ningún expansor del volumen plasmático, solo un ensayo reportó que no se produjeron eventos adversos graves en ninguno de los grupos, y el resto no proporcionó datos de esta variable.

Cuatro ensayos clínicos con 181 participantes aportaron datos sobre el desarrollo de **insuficiencia renal**, y en dos de ellos no se produjo ningún caso. El efecto de la albúmina frente a la no intervención en la insuficiencia renal fue incierto: RR 0,32 (IC95% 0,02-5,88); I² = 67%, calidad de la evidencia muy baja.

Tres ensayos clínicos con 158 participantes analizaron la aparición de otras **complicaciones relacionadas con el hígado**, como hemorragia gastrointestinal, encefalopatía hepática o infecciones, y no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el empleo de albúmina y no usar expansores: RR 1,61 (IC95% 0,76-3,41); I² = 0%, calidad de la evidencia muy baja.



Figura 4. Mortalidad para albúmina vs no intervención¹³Figura 5. Insuficiencia renal para albúmina vs no intervención¹³

Tres ensayos clínicos (158 participantes) informaron acerca del número de **eventos adversos no graves**, incluyendo hematoma local, fístula, fiebre transitoria, hiperpotasemia, o edema de la pared abdominal. Los resultados del análisis de estos tres ensayos no mostraron una diferencia entre la albúmina y la no intervención: RR 1,04 (IC95% 0,32-3,40); I² = 0%, calidad de la evidencia muy baja.

Cuatro ensayos clínicos con 181 participantes analizaron la incidencia de **hiponatremia**, y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de albúmina y el grupo sin tratamiento: RR=0,53 (IC95% 0,05-5,65), I²=67%, calidad de la evidencia muy baja.

Ninguno de los ensayos incluidos en la revisión Cochrane aportó datos sobre la **disfunción circulatoria inducida por paracentesis**, definida como un aumento en la actividad de la renina plasmática de más del 50% del valor previo a un nivel mayor a 4 ng/mL/h en el día 6 tras la paracentesis.

En el metanálisis de Bernardi se encontraron tres ensayos clínicos que comparan la albúmina frente a ningún tratamiento analizando la variable **disfunción circulatoria inducida por paracentesis**, admitiendo cualquier definición. 31 de los 44 pacientes del grupo control (72,7%) desarrollaron la disfunción circulatoria, en comparación con 7 de 41 receptores de albúmina (17,1%) (OR= 0,07; IC95% 0,02-0,22).

Albúmina vs otro expansor plasmático

Cinco ensayos clínicos con albúmina como control proporcionaron datos sobre la mortalidad intrahospitalaria y en otros cinco ensayos con un corto periodo de seguimiento no se reportó la mortalidad. Otros nueve ensayos proporcionaron la mortalidad tras el alta hospitalaria. No hubo diferencia en la mortalidad por cualquier causa entre el grupo de expansores plasmáticos y el grupo de albúmina (RR=1,03; IC95% 0,82 a 1,30; 1014 participantes; 14 ensayos; I²=0%, calidad de la evidencia muy baja). Tampoco se encontraron diferencias al examinar cada tipo de expansor frente a albúmina de forma aislada.

Figura 6. Mortalidad para albúmina vs otros expansores¹³

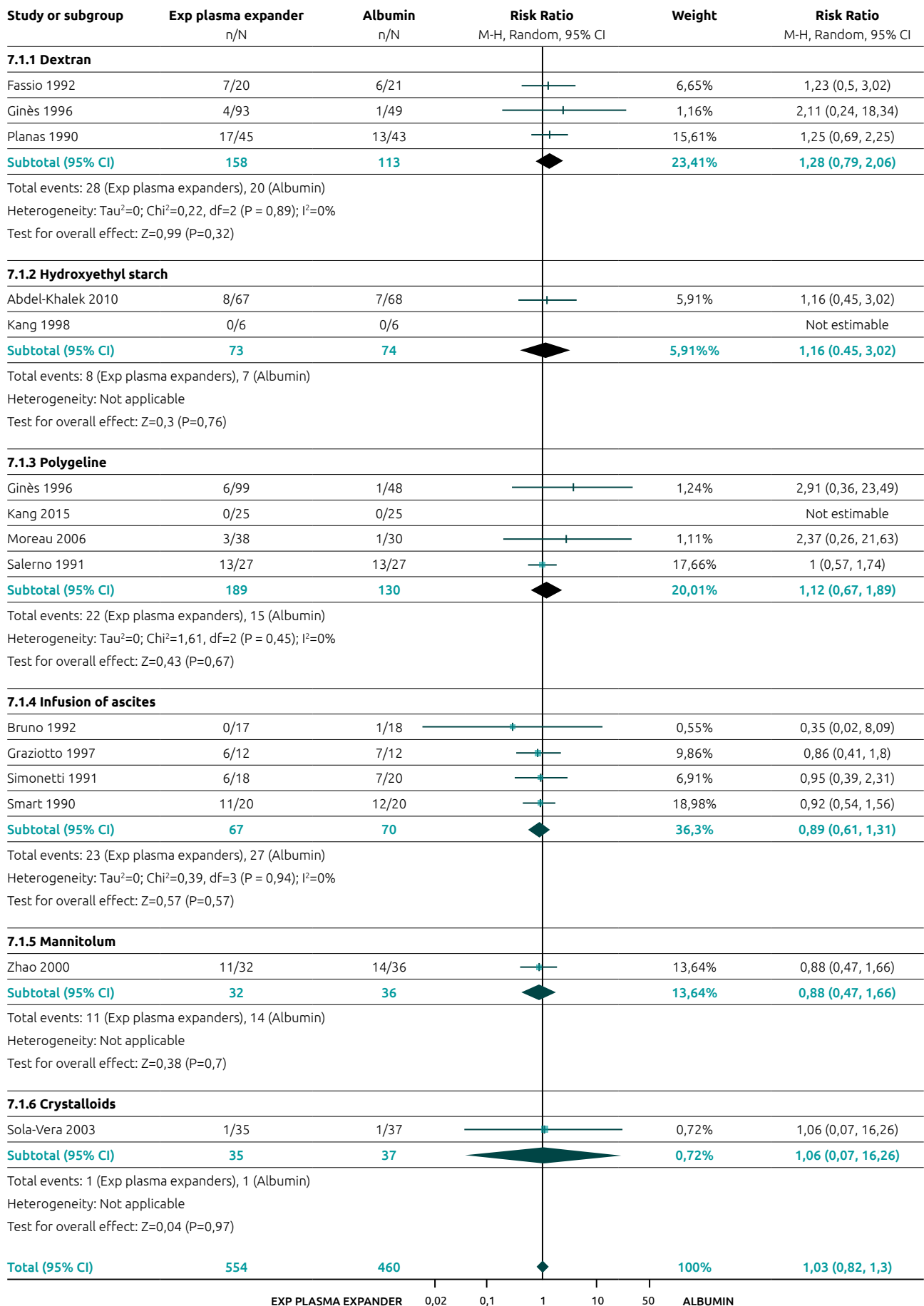
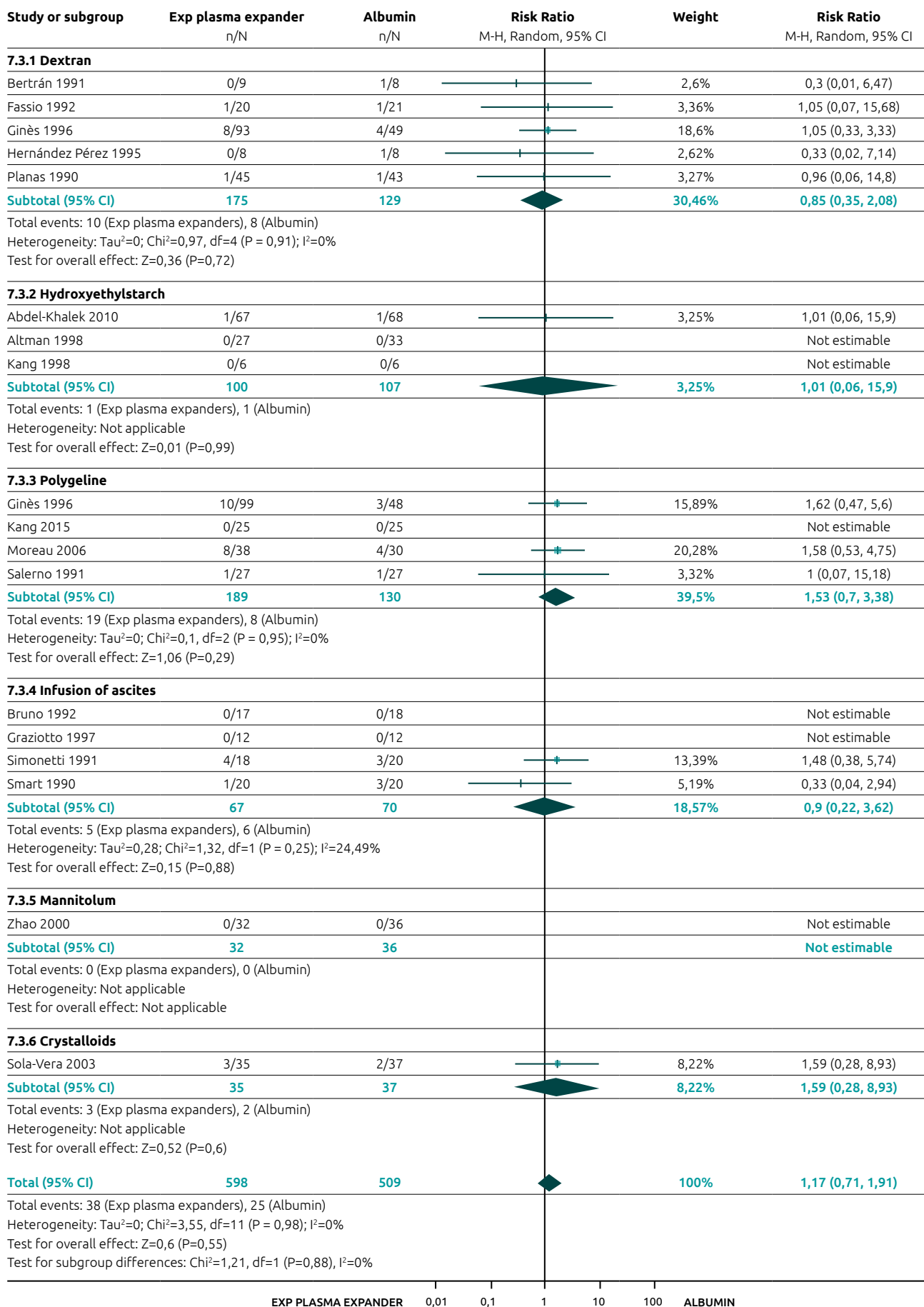


Figura 7. Insuficiencia renal para albúmina vs otros expansores¹³

Dos ensayos clínicos con 118 participantes reportaron datos sobre los **eventos adversos graves**. No se encontraron diferencias entre otros expansores de plasma y albúmina en eventos adversos graves: RR=0,89; IC95% 0,10-8,30; $I^2 = 0\%$, calidad de la evidencia muy baja.

Diecisiete ensayos que incluían 1.107 participantes proporcionaron datos sobre la **insuficiencia renal**. No hubo evidencia de una diferencia entre otros expansores de plasma y la albúmina en la aparición de insuficiencia renal (RR 1,17; IC95% 0,71-1,91; $I^2 = 0\%$, calidad de la evidencia muy baja).

Dieciséis ensayos clínicos con un total de 1.083 participantes analizaron la aparición de **otras complicaciones relacionadas con el hígado**, y no encontraron diferencias estadísticamente significativas en esta variable: RR 1,10; IC95% 0,82-1,48; $I^2 = 19\%$, calidad de la evidencia muy baja. De forma individual, la infusión intravenosa de líquido ascítico redujo significativamente otras complicaciones relacionadas con el hígado en comparación con la albúmina (RR 0,23; IC95% 0,07-0,73; 113 participantes; 3 ensayos; $I^2 = 0\%$).

Los **eventos adversos no graves** se analizaron en 14 ensayos con 977 participantes. No se encontraron diferencias entre otros expansores del plasma y la albúmina en esta variable: RR 1,37; IC95% 0,66-2,85; $I^2 = 0\%$, calidad de la evidencia muy baja.

Con datos de 3 ensayos clínicos y 432 participantes se encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor del uso de albúmina en la

disfunción circulatoria inducida por paracentesis: RR=1,98; IC95% 1,31-2,99, $I^2=0\%$, calidad de la evidencia muy baja.

En el metanálisis de Bernardi, considerando cualquier definición de **DCIP**, se encontraron ocho ensayos clínicos que comparan la albúmina frente a otros expansores plasmáticos analizando la variable **DCIP**. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor del uso de albúmina en esta variable: OR= 0,34; IC95%, 0,23-0,51.

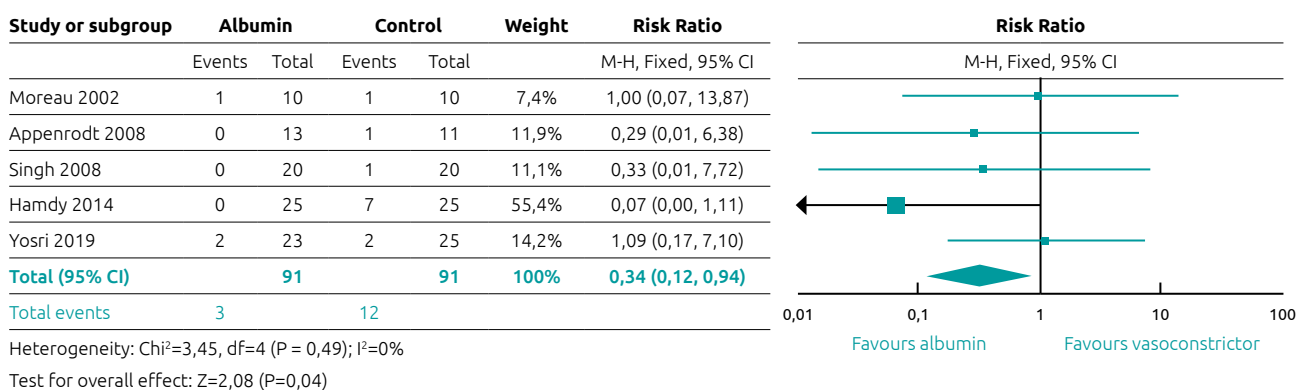
Albúmina vs vasoconstrictor

El metanálisis de Bernardi et al. compara la eficacia de la administración de albúmina frente al uso de vasoconstrictores para distintas variables¹⁴. Incluyen 5 ensayos clínicos aleatorizados con 163 participantes, dos de ellos con terlipresina como vasoconstrictor, dos con midodrina y uno con noradrenalina.

Tres de los ensayos analizan la **mortalidad** y en el metanálisis no encuentran diferencias estadísticamente significativas entre los grupos: OR=0,45; IC95% 0,08-2,60.

Se han publicado tres ensayos clínicos aleatorizados en los que se compara la midodrina con la albúmina tras la publicación del metanálisis¹⁵⁻¹⁷. Dos de ellos aportan datos sobre la mortalidad. Al incluir los datos de estos ensayos al metanálisis sí se halla diferencia estadísticamente significativa a favor de la albúmina: RR=0,34; IC95% 0,12-0,94; $I^2=0\%$.

Figura 8. Mortalidad para albúmina vs vasoconstrictores (elaboración propia)



Cinco ensayos analizaron la incidencia de **DCIP** en el metanálisis de Bernardi, y no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos: OR=0,79 (IC95% 0,32-1,92). Al añadir un estudio posterior al metanálisis tampoco se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre los grupos: RR=0,78 (IC95% 0,43-1,40)¹⁵.

Tampoco encontraron diferencias en los pacientes que desarrollaron **hiponatremia** al analizar los cuatro estudios que medían esta variable en el metanálisis de Bernardi: OR=0,37 (IC95% 0,09-1,49); ni al añadir al metanálisis un estudio posterior: RR=0,36 (IC95% 0,36-1,17)¹⁷.

La guía de manejo de pacientes adultos con ascitis por cirrosis de la Asociación Americana para el estudio de las enfermedades hepáticas (AASLD) recomienda el uso de albúmina tras paracentesis de más de 5 litros, pero establece que puede no ser necesaria en paracentesis de menos de 4-5 litros¹⁸. La guía para el manejo de los pacientes con cirrosis descompensada de la Sociedad Europea para el estudio del hígado (EASL) igualmente recomienda el uso de albúmina tras paracentesis de más de 5 L, pero también establece que, aunque en las de menos de 5 L el riesgo de **DCIP** es menor, está generalmente aceptado que deben recibir albúmina debido a la problemática relativa al uso de otros expansores plasmáticos¹⁹.

Un ensayo clínico con 70 pacientes con ascitis sometidos a paracentesis evacuadora de gran volumen analiza los resultados del uso de albúmina a las dosis habituales para esta indicación (8 g/L líquido

extraído) frente al uso de la mitad de la dosis (4 g/L extraído)²⁰. Concluye que la incidencia de **DCIP**, hiponatremia e insuficiencia renal a los 6 días de la paracentesis fue similar entre los grupos. A los 6 meses tras la paracentesis tampoco se apreciaron diferencias en la supervivencia ni en la recurrencia de ascitis que requiriera paracentesis.

Peritonitis bacteriana espontánea

Se ha identificado una revisión sistemática y metanálisis de 2013 sobre el uso de albúmina en pacientes adultos con PBE, que incluye 4 ensayos clínicos aleatorizados con un total de 288 pacientes²¹. Solo uno de los ensayos era ciego. No incluye ensayos que evalúen el efecto conjunto de la albúmina + paracentesis o aquellos que comparen diferentes dosis de albúmina. Dos de los estudios se realizaron con más de 100 pacientes^{22,23}, uno de ellos multicéntrico²², y los otros dos contaron con 20 y 30 pacientes respectivamente^{24,25}. En todos ellos los pacientes de ambos grupos recibieron además tratamiento antibiótico. En todos los casos se infundió albúmina 20% en el brazo de tratamiento, con distintas pautas: tres administraron tratamiento en los días 1-3, y el cuarto durante 21 días cada 3 días; en tres estudios se administró un rango de dosis entre 0,5 y 1,5 g/Kg, y en el restante una dosis fija de 10 g. En tres estudios se comparó la albúmina frente a la no administración y en otro frente a hidroxietil almidón (HEA) a la misma dosis que la albúmina. Un ensayo tuvo un tiempo de seguimiento de 90 días, y el resto no lo especificó.

Figura 9. Insuficiencia renal para albúmina vs control en PBE²¹

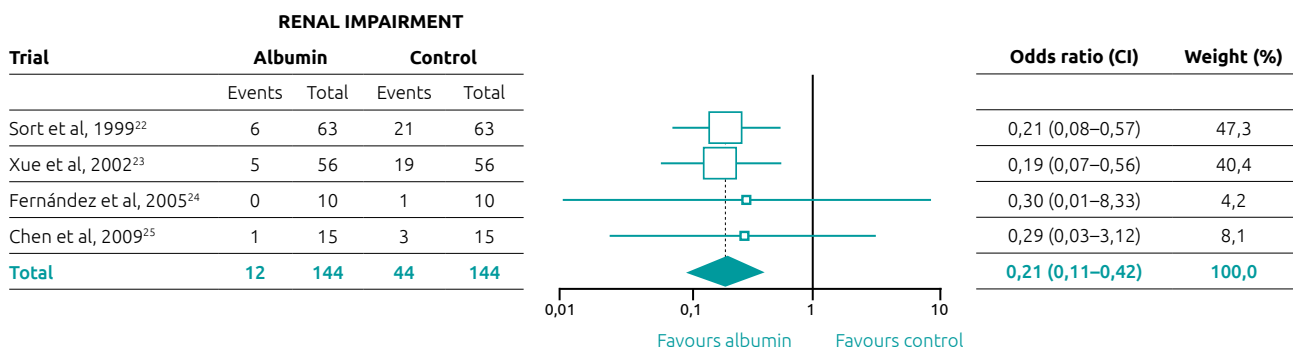
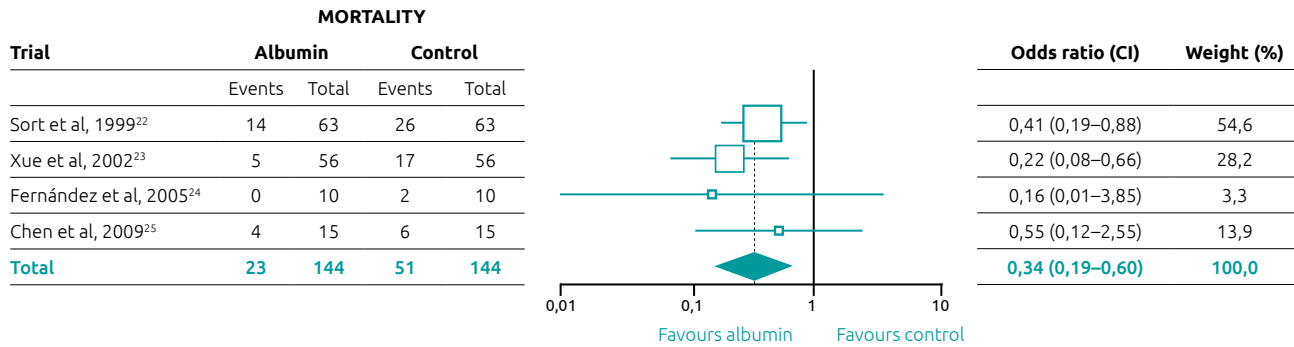


Figura 10. Mortalidad para albúmina vs control en PBE²¹

El metanálisis halló que la incidencia de **insuficiencia renal** fue menor en el grupo de tratamiento con albúmina (8,3%) que en el grupo control (30,6%), siendo la diferencia estadísticamente significativa: OR=0,21 (IC95% 0,11-0,42). No se encontró heterogeneidad ($I^2 = 0\%$).

La **mortalidad** fue del 16% (23/144) en el grupo con albúmina frente al 35,4% (51/144) en el grupo control: OR=0,34 (IC95% 0,19-0,60). No se encontró heterogeneidad ($I^2 = 0\%$).

En el ensayo clínico de Sort et al.²² se muestran los resultados estratificados por grupos según determinados predictores a nivel basal, destacando la baja incidencia de **insuficiencia renal** en aquellos pacientes del grupo control con bilirrubina sérica <4 mg/dL y creatinina sérica <1 mg/dL (6,7% IC95% 0,2%-31,9%), y un 0% de mortalidad (IC95% 0-16,8) para aquellos con bilirrubina sérica <4 mg/dL y BUN<30 mg/dL. Estos datos han sugerido que en los pacientes de bajo riesgo podría no ser necesaria la albúmina. Posteriormente, tres estudios retros-

Figura 11. Insuficiencia renal y mortalidad hospitalaria en pacientes de bajo riesgo que no recibieron albúmina^{a,21}

Study	Design	RENAL IMPAIRMENT			HOSPITAL MORTALITY		
		Event	Total	Incidence (CI), %	Event	Total	Incidence (CI), %
Sort et al, 1999 ²²	RCT	1	15	6,7 (0,2–31,9)	0	20	0,0 (0,0–16,8)
Sigal et al, 2007 ²⁶	Retrospective	0	15	0,0 (0,0–21,8)	0	15	0,0 (0,0–21,8)
Terg et al, 2009 ²⁷	Retrospective	1	38 ^b	2,6 (0,1–13,8)	3	46	6,5 (1,4–17,9)
Poca et al, 2012 ²⁸	Retrospective	1 ^c	39 ^d	2,6 (0,1–13,5)	4	39 ^d	10,3 (2,9–24,2)
Total		3	107	2,8 (0,9–8,3)	7	120	5,8 (2,8–11,7)
NNT to prevent 1 event (CI)^e		45 (40–62)			27 (21–44)		

NNT Number needed to treat.

(a) The criterion for low risk was serum bilirubin <4 mg/dL⁻¹ and serum creatinine <1 mg/dL⁻¹ at baseline. The only exception was that, with respect to hospital mortality end point only, Sort et al defined low risk as serum bilirubin<4 mg/dL⁻¹ and BUN <30 mg/dL⁻¹ at baseline. For individual studies, exact binomial CI calculated. Incidence pooled across studies by mixed-effects logistic regression to accommodate studies with 0 events.

(b) Patients at risk computed from reported 2.6% incidence rate.

(c) In the publication, only cases of renal impairment occurring before spontaneous bacterial peritonitis (SBP) resolution were reported. In response to a query, the investigators indicated that 1 low-risk patient developed renal impairment after SBP resolution and before discharge.

(d) The number of unique low-risk patients, as indicated by the investigators in response to a query. In the publication, totals were reported only on a per SBP episode rather than a per patient basis.

(e) NNT with albumin computed from pooled incidence rates in this table and pooled odds ratios. No differences in the effectiveness of albumin between low- and high-risk patients were assumed on the basis of the subgroup analyses.

pectivos han analizado la incidencia de **insuficiencia renal y mortalidad** en pacientes con bajo riesgo que no recibieron albúmina, encontrando también una incidencia muy baja²⁶⁻²⁸.

En base a esto la guía de manejo de pacientes adultos con ascitis por cirrosis de la Asociación Americana para el estudio de las enfermedades hepáticas (AASLD) reserva el uso de albúmina para PBE en pacientes de alto riesgo (creatinina >1 mg/dL, BUN>30 mg/dL o bilirrubina total>4 mg/dL)¹⁸. Del mismo modo, la guía para el manejo de los pacientes con cirrosis descompensada de la Sociedad europea para el estudio del hígado (EASL) establece que la albúmina probablemente no es necesaria en los pacientes de bajo riesgo por la baja incidencia de insuficiencia renal y muerte en pacientes con fallo hepático moderado y sin insuficiencia renal en el momento del diagnóstico de PBE¹⁹.

Pacientes con hiponatremia hipervolémica

No se han encontrado ensayos clínicos aleatorizados completos que evalúen la eficacia de la albúmina en pacientes con hiponatremia hipervolémica. Se ha identificado una serie de casos en que se administra albúmina de forma efectiva a tres pacientes con cirrosis, ascitis e hiponatremia, y a un paciente con hepatitis B fulminante que no responde al tratamiento²⁹.

También se ha identificado un abstract publicado en 2007 con datos de un pequeño ensayo clínico que no se ha publicado de forma completa³⁰. Este ensayo con 12 participantes en cada brazo compara la administración de albúmina frente a práctica habitual (restricción de agua y sodio), y concluye que la administración de albúmina mejora los niveles de sodio y se asocia a una reducción de la incidencia de infecciones, insuficiencia renal, encefalopatía hepática y mortalidad. Al no disponer de acceso a la información completa no se conocen la calidad de este ensayo, su validez o sus resultados exactos.

Se ha identificado un estudio observacional retrospectivo que selecciona pacientes con cirrosis hospitalizados que tenían hiponatremia en el momento del ingreso³¹. Comparan aquellos pacientes que recibieron albúmina durante ese ingreso frente

a los que no la recibieron. Hay que destacar que la hiponatremia no fue generalmente la principal indicación para la administración de albúmina (solo en un 29%), y estos pacientes podían tener PBE, insuficiencia renal o recibir paracentesis. Tampoco son pacientes que presenten específicamente hiponatremia hipervolémica. Los autores encontraron que en aquellos que recibieron albúmina hubo una mayor tasa de resolución de la hiponatremia (69% vs 61%; $p=0,0085$), y que el valor máximo de sodio sérico alcanzado fue mayor (137,1 vs 135,0 mEq/L; $p<0,0001$). Es importante resaltar que los pacientes que recibieron albúmina y los que no, no tenían las mismas características. De hecho, los pacientes con albúmina recibieron más frecuentemente paracentesis de gran volumen (23% vs 51%; $p<0,0001$), PBE (2% vs 16%; $p<0,0001$), fallecieron con más frecuencia durante el ingreso (4% vs 8%; $p=0,01$) y estuvieron más días ingresados (9,1 vs 16,8).

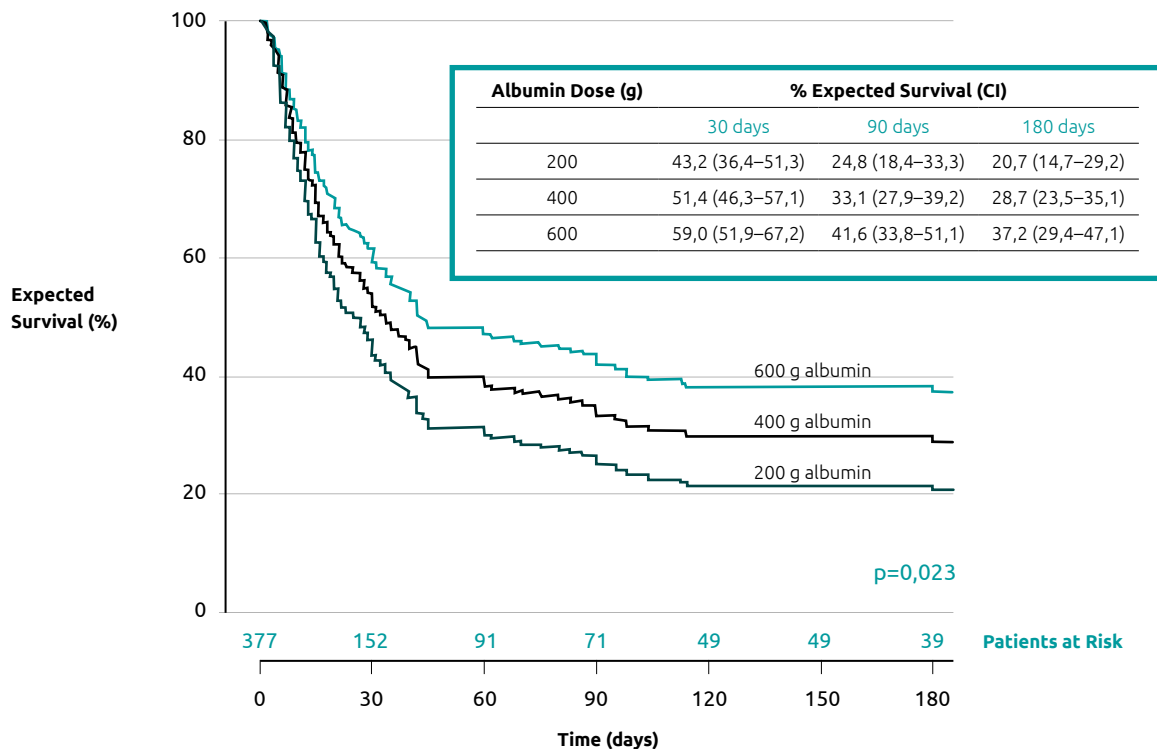
Síndrome hepatorenal

La albúmina es considerada el tratamiento principal de soporte en pacientes con SHR, y en los ensayos clínicos para evaluar distintos tratamientos para esta patología, como distintos vasoconstrictores, se administra siempre albúmina en ambos grupos de tratamiento³²⁻³⁴. Sin embargo, no se han identificado ensayos clínicos aleatorizados en que se compare la administración de albúmina frente a su no administración o frente a otro tratamiento alternativo.

Un estudio observacional prospectivo publicado en 2002 compara la administración de terlipresina con y sin albúmina en 21 pacientes consecutivos con SHR: 13 pacientes recibieron albúmina y terlipresina y 8 pacientes recibieron solo terlipresina³⁵. Mediante un análisis por regresión logística concluyen que el uso de albúmina es predictor de respuesta completa al tratamiento y de mayor supervivencia.

Un metanálisis ha analizado el efecto de las dosis de albúmina administradas a pacientes con SHR de tipo I sobre la respuesta³⁶. Seleccionaron estudios con cualquier diseño en que se administrara albúmina junto con un vasoconstrictor y se registrasen las dosis administradas. Evaluaron el efecto de la dosis en la reversión del SHR mediante regresión



Figura 12. Supervivencia esperada en pacientes que reciben dosis acumuladas de albúmina de 200, 400 y 600 g³⁶

logística y la supervivencia mediante regresión de Cox. Incluyeron 19 estudios con 574 participantes. No hallaron relación entre la dosis de albúmina y la reversión del SHR (creatinina sérica <1,5 mg/dL) (OR=1,15 IC95% 0,97-1,37), pero el incremento de 100 g de albúmina total administrada sí se asoció a una mayor supervivencia (HR=1,15 IC95% 1,02-1,31). La supervivencia esperada a los 30 días con diferentes dosis totales de albúmina fueron: 200 g: 43,2%, 400 g: 51,4%, 600 g: 59,0%.

Pacientes ingresados con ascitis

Se ha identificado un ensayo clínico aleatorizado (ECA) unicéntrico no ciego que incluye pacientes hospitalizados con ascitis que no se encuentran específicamente en ninguna de las situaciones anteriores (paracentesis, peritonitis bacteriana espontánea, hiponatremia o síndrome hepatorenal)³⁷.

Este estudio con 126 pacientes selecciona a pacientes que ingresan con ascitis y no han respondido tras una semana de tratamiento dietético y reposo, y los aleatoriza a recibir una pauta creciente de diuréticos (inicio con canreonato, adición posterior de

furosemda y aumentos progresivos de dosis) o la misma pauta más albúmina 12,5 g/día.

Los pacientes que recibieron albúmina estuvieron menos días ingresados que los que no la recibieron (20±1 vs. 24±2 días; p<0,05), fundamentalmente debido al mayor número de pacientes sin albúmina que no respondieron al tratamiento con canreonato 200 mg y furosemda 25 mg/día. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la aparición de hiponatremia (5/63 pacientes en el grupo sin albúmina y 1/63 en el grupo con albúmina). Dos pacientes del grupo sin albúmina desarrollaron insuficiencia renal y dos pacientes de ambos grupos presentaron encefalopatía hepática. Un paciente del grupo con albúmina sufrió una hemorragia por varices y falleció.

Uso crónico de albúmina en cirrosis descompensada

Se han identificado cinco ECAs y un ensayo clínico no aleatorizado que analizan el uso crónico de albúmina en pacientes con cirrosis descompensada para la prevención de complicaciones de la



enfermedad³⁷⁻⁴². Los estudios son heterogéneos en cuanto a la población seleccionada, la dosis y pauta de albúmina, el tiempo de seguimiento o el comparador.

Wilkinson et al. realizaron el primer ensayo clínico en 1962 con 16 pacientes ingresados para el estudio o tratamiento de cirrosis y refractarios a tratamiento con dieta y diuréticos, que fueron aleatorizados a pertenecer a un grupo control o a recibir albúmina a dosis variable (25-100 g) inicialmente diaria y posteriormente semanal o quincenal durante un periodo de seguimiento de 1 a 22 meses³⁸.

Gentilini et al. realizaron en 1999 un ensayo clínico no ciego con 126 pacientes en dos fases, seleccionando pacientes cirróticos ingresados con ascitis que no responden a tratamiento dietético y reposo³⁷. En su segunda fase estudiaron la administración de albúmina de forma crónica a todos los pacientes que fueron dados de alta del primer ingreso (81 pacientes) durante 3 años. Se comparó la administración de diuréticos y tratamiento dietético con y sin albúmina. Este segundo grupo recibió 25 g semanales de albúmina durante el primer año y 25 g/2 semanas posteriormente. El tiempo medio de seguimiento fue de 20,0 ±1,9 meses.

Romanelli et al. realizaron otro ensayo no ciego en 2006 con 100 pacientes ingresados en su primer episodio de ascitis clínicamente detectable, replicando los mismos grupos control e intervención que Gentilini et al.³⁹. La mediana de seguimiento fue de 84 meses (rango 2-120).

Solà et al. publicaron en 2018 los resultados de estudio MACHT, un ECA doble ciego, multicéntrico, que incluía 196 pacientes con cirrosis y ascitis en lista de espera de trasplante hepático⁴⁰. Comparaban el uso de albúmina (40 g cada 15 días) y midodrina a dosis tolerada frente a placebo para ambos fármacos durante un año o hasta trasplante o retirada de la lista de trasplante. La mediana del tiempo de seguimiento fue de 80 días (rango intercuartílico 30-244) debido fundamentalmente a la alta tasa de trasplantes.

También en 2018 Caraceni et al. publicaron los resultados del estudio ANSWER, una ECA abierto, multicéntrico, que incluía 440 pacientes con ci-

rrosis y ascitis no complicada persistente con requerimiento de diuréticos⁴¹. Se aleatorizaba a los pacientes a recibir albúmina 40 g dos veces a la semana durante 2 semanas y 40 g semanales después frente al tratamiento médico estándar, durante 18 meses o hasta interrupción del estudio o muerte. Se interrumpía el estudio si el paciente precisaba 3 o más paracentesis en un mes, se le realizaba TIPS o trasplante hepático o por criterio médico. La mediana del tiempo de seguimiento fue de 11,5 meses en el grupo control y 17,6 meses en el grupo intervención.

Di Pascoli et al. realizaron en 2018 un estudio prospectivo no randomizado con 70 pacientes con cirrosis y ascitis refractaria⁴². Se ofreció a los pacientes administrarles albúmina 20 g dos veces a la semana, y se comparó los que aceptaron recibir el tratamiento (n=45) frente a los que no aceptaron (grupo control, n=25). Se siguió a los pacientes durante 24 meses, hasta trasplante hepático o muerte. El tiempo medio de seguimiento fue de 400 días en el grupo tratado con albúmina y 318,7 días en el grupo control.

Respecto a la **mortalidad**, de los 5 ECAs, Romanelli et al. y Caraceni et al. hallaron diferencias en la supervivencia a favor del uso de albúmina (mediana de supervivencia 108 meses con albúmina vs 36 meses control p=0,0079, y HR 0,62 [IC95% 0,40-0,95] respectivamente), mientras que Wilkinson et al., Gentilini et al. y Solà et al. no encontraron diferencias en esta variable. No se aprecia diferencia en el RR de mortalidad al realizar metanálisis con los datos de los 5 ensayos.

En el estudio no aleatorizado de Di Pascoli et al. la incidencia acumulada de mortalidad a los 24 meses fue menor en el grupo con albúmina que en el control (41,6% vs 65,5%; p=0,032), así como el número total de pacientes fallecidos (33,3% vs 60%, RR=0,56 IC95% 0,33-0,94)⁴².

En cuanto a las **hospitalizaciones**, dos de los cinco ECAs miden el efecto de la albúmina sobre este parámetro. Caraceni et al. hallaron una razón de tasas de incidencia de hospitalización de 0,65 (0,55-0,77; p<0,001) a favor de albúmina⁴¹. Gentilini et al. hallaron que reingresaron menos pacientes en el grupo con albúmina (51,1% vs 73,7%; RR=0,69

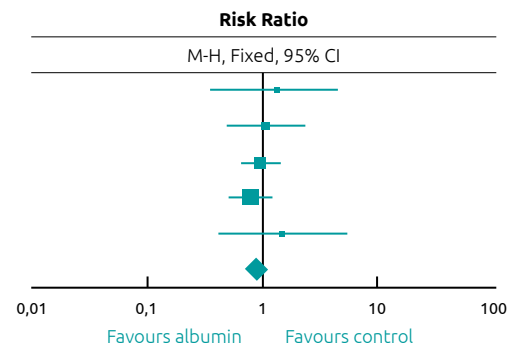


Figura 13. Mortalidad para albúmina vs control en uso crónico de albúmina (elaboración propia)

Study or subgroup	Albumina		Control		Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
Wilkinson 1962	3	7	3	9	2,9%	1,29 (0,37, 4,53)
Gentilini 1999	11	43	9	38	10,6%	1,08 (0,50, 2,32)
Romanelli 2006	29	54	25	46	30,1%	0,99 (0,69, 1,42)
Caraceni 2018	38	218	46	213	51,9%	0,81 (0,55, 1,19)
Solà 2018	6	87	4	86	4,5%	1,48 (0,43, 5,07)
Total (95% CI)		409		392	100%	0,93 (0,73, 1,20)
Total events	87		87			

Heterogeneity: $\text{Chi}^2=1,57$, $\text{df}=4$ ($P=0,81$); $I^2=0\%$

Test for overall effect: $Z=0,53$ ($P=0,60$)



IC95% 0,49-0,98), y la probabilidad acumulada de reingreso fue menor ($p<0,02$)³⁷. En el estudio no aleatorizado de Di Pascoli et al. el periodo libre de hospitalización fue significativamente mayor en los tratados con albúmina ($p=0,008$)⁴².

La variable aparición de **ascitis** fue analizada en los estudios de Gentilini y Romanelli. En el estudio de Gentilini et al. el 81,6% de los pacientes del grupo sin albúmina y el 48,8% de los pacientes del grupo con albúmina desarrollaron ascitis durante el seguimiento, siendo la probabilidad acumulada de desarrollar ascitis mayor en el grupo sin albúmina (log-rank test $p<0,03$)³⁷. En el estudio de Romanelli et al. la recurrencia de ascitis de grado 2-3 también fue mayor en los pacientes que no recibieron albúmina (38,9% vs 84,8%; $p<0,0001$)³⁹. También se analiza la hospitalización por ascitis en dos ECAs: Gentilini et al. hallaron que un 68,4% y un 34,9% de los pacientes sin y con albúmina respectivamente ingresaron por ascitis³⁷. Caraceni encontró que la razón de tasas de incidencia de hospitalización por ascitis fue de 0,45 (IC95% 0,20-0,96) a favor de albúmina⁴¹. En el estudio no aleatorizado de Di Pascoli et al. las hospitalizaciones por ascitis fueron más frecuentes en los pacientes sin albúmina en los 24 meses de seguimiento (37,1% vs 71,0%; $p=0,002$)⁴².

Tres ECAs analizaron la aparición de **encefalopatía hepática**. En el estudio de Romanelli la incidencia de encefalopatía hepática fue similar en los pacientes con y sin albúmina (20% vs 24%, RR 0,85 IC95% 0,14-5,0)³⁹. La incidencia también fue similar entre ambos grupos en el estudio de Solà et al. (28% con albúmina vs 24% sin albúmina; $p=0,635$)⁴⁰. Caraceni et al. hallaron que la razón de tasas de incidencia de

hospitalización por encefalopatía hepática grados 3-4 fue de 0,48 (IC95% 0,37-0,63; $p<0,001$) a favor de la albúmina⁴¹. En el estudio no aleatorizado de Di Pascoli et al. la probabilidad de hospitalización por encefalopatía hepática fue mayor en el grupo sin albúmina (26,9% vs 64,5%; $p=0,016$)⁴².

Romanelli et al. no encontraron diferencias en la aparición de **hemorragias por varices** (9,2% con albúmina vs 10,9% sin albúmina)³⁹. Solà et al. tampoco encontraron diferencias en la aparición de **sangrado gastrointestinal** (9% con albúmina vs 5% sin albúmina; $p=0,240$)⁴⁰. Caraceni et al. hallaron que las **hospitalizaciones por hemorragia de varices gastroesofágicas** fue similar en los dos grupos (razón de tasas de incidencia 0,93 (0,41-2,17; $p=0,848$)⁴¹. El estudio no aleatorizado de Di Pascoli et al. tampoco mostró diferencias en la hospitalización por hemorragias de varices (2,4% con albúmina vs 4,5% sin albúmina; $p=0,603$)⁴².

Respecto a la influencia sobre el **daño renal**, Solà et al. no hallaron diferencias en la incidencia de insuficiencia renal entre los dos grupos (14% con albúmina vs 13% sin albúmina; $p=0,846$)⁴⁰. Caraceni et al. hallaron que la razón de tasas de incidencia de **hospitalización por SHR** tipo 1 fue de 0,39 (IC95% 0,19-0,76; $p=0,004$) a favor de la albúmina⁴¹. El estudio no aleatorizado de Di Pascoli et al. no halló diferencias estadísticamente significativas en la hospitalización por SHR (22,5% con albúmina vs 57,7% sin albúmina; $p=0,084$)⁴².

En cuanto a la aparición de **hiponatremia** Solà et al. no hallaron diferencias en la incidencia (13% con albúmina vs 16% sin albúmina; $p=0,497$)⁴⁰. Caraceni

et al. sí encontraron diferencias, con una razón de tasas de incidencia de hospitalización por hiponatremia de 0,51 (IC95% 0,40-0,67; $p < 0,001$) a favor de la albúmina⁴¹.

En la variable **peritonitis bacteriana** espontánea Gentilini et al. no encontraron diferencias entre los pacientes que recibieron albúmina y el control (7,9% vs 4,7%)³⁷. Caraceni et al. hallaron que la razón de tasas de incidencia de hospitalización por PBE fue de 0,33 (IC95% 0,19-0,55); $p < 0,001$ a favor de la albúmina⁴¹, mientras que en el estudio de Solà et al. la incidencia de infecciones bacterianas fue similar en los dos grupos (14% con albúmina vs 15% sin albúmina; $p = 0,805$)⁴⁰.

Dos ECAs estudian las **paracentesis** realizadas durante el tiempo de seguimiento. Caraceni et al. señalan que los pacientes que recibieron albúmina precisaron menos paracentesis (32,6% con albúmina vs 54,5% sin albúmina) y que la probabilidad de no realizar una paracentesis fue mayor en el grupo con albúmina (HR 0,48 IC95% 0,35-0,54)⁴¹. Solà et al. no encontraron diferencias en los pacientes que requirieron paracentesis de gran volumen (35% con albúmina vs 40% sin albúmina; $p = 0,491$) ni en la mediana de paracentesis por paciente (1,7 vs 1,2, $p = 0,242$)⁴⁰. El estudio no aleatorizado de Di Pascoli et al. no halló diferencias estadísticamente significativas en el número de paracentesis por paciente cada mes (1,8 con albúmina vs 2,2 sin albúmina; $p > 0,05$)⁴².

Gentilini et al. informa que ningún paciente mostró **efectos adversos** asociados al tratamiento con albúmina³⁷. Solà et al. no hallaron diferencias en el número de pacientes que desarrolló eventos adversos (95% con albúmina vs 98% sin albúmina; $p = 0,682$) ni eventos adversos graves (54% con albúmina vs 58% sin albúmina; $p = 0,585$)⁴⁰. Caraceni et al. no hallaron diferencias en los eventos adversos no relacionados con el hígado de grado 3-4 entre ambos grupos (22% de los pacientes en el grupo control y 22% en el grupo intervención; $p = 0,825$)⁴¹.

Caraceni et al. encontraron diferencias estadísticamente significativas en la **calidad de vida** según EQ-5D a los 3, 6 y 12 meses, pero no a los 18 meses. Concluyen que el tratamiento con albúmina supuso un coste incremental de 2488 euros/paciente/año,

con una ganancia de 0,117 años de vida ajustados por calidad (AVAC) por año. Por tanto, el RCEI fue de 21.265 euros/AVAC⁴¹. Solà et al. no encontraron en su estudio diferencias en la calidad de vida relacionada con la salud entre los dos grupos, siendo en este caso la mediana de seguimiento de 80 días⁴⁰. Gentilini et al. afirman que el uso crónico de albúmina no es coste-efectivo, ya que calculan un coste anual de 1865 \$ por paciente (1999), lo que supera los costes de la posible reducción de las hospitalizaciones por las complicaciones de la cirrosis³⁷.

Empleo de albumina en pacientes críticos

Pacientes críticos en diversas situaciones

Albúmina vs cristaloides

Se dispone de una revisión sistemática publicada en 2019 que incluye estudios en los que se compara la administración de cristaloides frente a otro tipo de soluciones para la resucitación con fluidos en pacientes adultos críticos (incluyendo pacientes con traumatismo, quemados, quirúrgicos, sépticos, y/o pacientes que acuden a urgencias o que son admitidos a UCI)⁴³. Un total de 14 de los ensayos clínicos aleatorizados incluidos analizaban la **mortalidad** con la administración de albúmina frente a cristaloides. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambas estrategias en la mortalidad global [14 estudios; RR: 1,02 IC95% (0,96-1,10); $I^2 = 0\%$], en la mortalidad a los 28 días [3 estudios; RR: 1,00 IC95% (0,93-1,08); $I^2 = 0\%$] ni en la mortalidad a los 90 días [2 estudios; RR: 1,07 IC95% (0,95-1,18); $I^2 = 0\%$]. Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el volumen total de fluidos que recibieron los pacientes [6 estudios; Diferencia media cristaloides vs albúmina: +1985,43 ml IC95% (-401,01 a +4371,88)].

Se dispone de una revisión Cochrane publicada en 2018 que analiza pacientes críticos, pacientes con traumatismo, quemados o con otras condiciones médicas como sepsis que requieren reemplazo de volumen⁴⁴. Se excluyeron estudios que analizaran pacientes sometidos a una intervención quirúrgica programada, neonatos y mujeres que se someten a cesárea. Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados y estudios quasi-aleatorizados que comparaban



la administración de coloides frente a cristaloides. No se identificaron diferencias estadísticamente significativas con la administración de cristaloides frente a albúmina o plasma fresco congelado en la **mortalidad** por cualquier causa al final del periodo de seguimiento [20 estudios; n=13.047 pacientes; RR: 0,98 IC95% (0,92-1,06); I²=7%; calidad de evidencia moderada], en la mortalidad por cualquier causa a los 30 días [10 estudios; 12.506 pacientes; RR: 0,99 IC95% (0,93-1,06); I²=0%; calidad de evidencia moderada], en la mortalidad por cualquier causa a los 90 días [10 estudios; n=12.492 pacientes; RR: 0,98 IC95% (0,92-1,04); I²=0%; calidad de evidencia moderada]; **transfusión** de productos sanguíneos [3 estudios, n=290 pacientes; RR: 1,31 IC95% (0,95-1,80); I²=0%; calidad de evidencia muy baja]; requerimiento de **terapia de reemplazo renal** [2 estudios; n=3.028 pacientes; RR: 1,11 IC95% (0,96-1,27); I²=0%; calidad de evidencia baja] ni en la incidencia de **reacciones alérgicas** [1 estudio; n=2.097 pacientes; RR: 0,75 IC95% (0,17-3,33); calidad de evidencia muy baja]⁴⁴.

Albúmina vs otros coloides

Se ha identificado un ensayo clínico aleatorizado simple ciego que compara la administración de cristaloides frente a coloides en 24 pacientes sépticos y en 24 pacientes no sépticos críticos sometidos a ventilación mecánica y que presentaban hipovolemia⁴⁵. Los pacientes fueron asignados a 4 brazos de tratamiento definidos en función del tipo de fluido empleado como carga en los primeros 90 minutos desde la aparición de la hipovolemia: 1) NaCl 0,9%; 2) gelatina 4%; 3) HEA 6%; 4) albúmina 5%. El volumen máximo a administrar en los primeros 90 minutos era de 1800 ml.

Los coloides fueron en general significativamente más efectivos que los cristaloides en incrementar el volumen plasmático, el índice cardiaco y la presión venosa central. Sin embargo, sólo se analizaron variables hemodinámicas y respiratorias, desconociéndose su repercusión en la duración de la estancia hospitalaria, mortalidad, etc. Además, se trata de un estudio de un pequeño tamaño muestral que no proporciona información sobre los resultados obtenidos con cada una de las soluciones coloides por separado, por lo que no es posible conocer el efecto clínico aislado de la albúmina.

Pacientes críticos en situación de sepsis y shock séptico

Albúmina vs cristaloides en adultos con sepsis

Se ha identificado una revisión sistemática publicada en 2018 que analiza el efecto de la administración de albúmina frente a soluciones cristaloides en pacientes con shock séptico⁴⁶. Se incluyeron 6 ensayos clínicos aleatorizados, con un total de 3088 pacientes con shock séptico. En 3 estudios se utilizó albúmina al 4% o 5%, en 2 estudios albúmina 20%; y en un estudio tanto al 4% como al 5%. En cuanto al brazo comparador (solución cristaloides), en 4 estudios se empleó suero salino normal, en un estudio Ringer lactato, y en el estudio restante se utilizaron diferentes tipos de soluciones cristaloides. Cuatro estudios tenían riesgo de sesgo bajo o incierto, y dos estudios tenían alto riesgo de sesgo.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la **mortalidad** por cualquier causa al final del seguimiento entre albúmina y soluciones cristaloides [6 estudios; RR: 0,91 IC95% (0,83-1,00); I²=0%; calidad de evidencia moderada], mortalidad a los 28 días [4 estudios; RR: 0,96 IC95% (0,83-1,11); I²=1%; calidad de evidencia moderada] ni en la mortalidad a los 90 días [2 estudios, RR: 0,89 IC95% (0,79-1,00); I²=0%; calidad de evidencia moderada]⁴⁶.

En el subgrupo de estudios con riesgo de sesgo bajo o incierto, se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad por cualquier causa al final del seguimiento con albúmina frente a cristaloides, siendo la diferencia en término absolutos de un 4,5% (36,1% vs 40,6%) [4 estudios; RR: 0,9 IC95% (0,82-0,99); calidad de evidencia alta]⁴⁶. Al analizar la mortalidad por cualquier causa al final del periodo de seguimiento atendiendo a la concentración de la albúmina empleada como fluido de resucitación, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas con el empleo de albúmina al 4-5% frente a cristaloides [3 estudios; RR: 0,96 IC95% (0,78-1,18); I²= 8%]. En el caso de albúmina al 20%, las diferencias fueron estadísticamente significativas, siendo la diferencia en términos absolutos de un 4,8% (35,4% vs 40,2%) [2 estudios; RR: 0,88 IC95% (0,79-0,99); I²=0%]⁴⁶.



Comparación entre diferentes tipos de fluidos en pacientes con shock séptico

Se dispone de un metanálisis en red publicado en 2019 que analiza la eficacia y seguridad de varios tipos de fluidos para la resucitación en pacientes con shock séptico⁴⁷. Se identificaron un total de 13 ensayos clínicos aleatorizados. Los fluidos empleados en los diferentes estudios se clasificaron en: NaCl 0,9%, salino hipertónico (que incluye salino hipertónico-dextrano), solución balanceada (que incluye Ringer lactato, Ringer acetato y Plasma-Lyte 148), NaCl hipertónico/HEA 40, HEA de elevado peso molecular (peso molecular superior a 150.000 kDa), HEA de bajo peso molecular (peso molecular <150.000 kDa), gelatina y albúmina (albúmina al 4%, 5% y 20%).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la **mortalidad** a los 28 días ni en la mortalidad a los 90 días entre los diferentes tipos de fluidos. El estudio no demostró diferencias estadísticamente significativas entre las soluciones balanceadas, gelatina y albúmina en la mortalidad a los 28 ni a los 90 días⁴⁷.

La gelatina se asoció a una incidencia significativamente inferior de **fallo renal agudo** en comparación con HEA de bajo peso molecular [RR: 0,67 IC95% (0,48-0,93)], HEA de elevado peso molecular [RR: 0,56 IC95% (0,33-0,96)] y solución balanceada [RR: 0,65 IC95% (0,50-0,86)]. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de fallo renal agudo entre el resto de fluidos para la resucitación. Sin embargo, no se dispone de resultados con el empleo de albúmina⁴⁷.

En relación al riesgo de requerir **terapia de reemplazo renal**, se obtuvo un riesgo significativamente inferior con solución balanceada frente a HEA de elevado peso molecular [RR: 0,60 IC95% (0,44-0,82)] y con NaCl 0,9% frente a HEA de elevado peso molecular [RR: 0,43 IC95% (0,21-0,92)]. El riesgo de requerir terapia de reemplazo renal fue significativamente superior para HEA de bajo peso molecular en comparación con la solución balanceada [RR: 1,34 IC95% (1,01-1,79)]. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el riesgo de terapia de reemplazo renal ni en la incidencia de fallo renal agudo entre el resto de fluidos

para la resucitación. Sin embargo, no se dispone de resultados con el empleo de albúmina.

Teniendo en cuenta el conjunto de los resultados obtenidos, los autores concluyeron que la solución balanceada era el fluido de elección para la resucitación. El HEA de elevado peso molecular se asoció a un mayor riesgo de fallo renal agudo y de requerimiento de terapia de reemplazo renal. El HEA de bajo peso molecular se asoció a un mayor riesgo de terapia de reemplazo renal en comparación con la solución balanceada. Por tanto, el HEA tanto de bajo como de elevado peso molecular se debe evitar en pacientes con shock séptico⁴⁷.

En el año 2017 se publicó la guía internacional para el manejo de la sepsis y el shock séptico, que constituye un consenso de 25 organizaciones internacionales⁴⁸. Las recomendaciones en cuanto a la fluidoterapia se muestran a continuación:

- Se recomienda la aplicación de una técnica de sobrecarga de líquidos en aquellos casos en los que se continúe la administración de líquidos siempre que los factores hemodinámicos sigan mejorando.
- Se recomienda el empleo de cristaloides como fluido de elección para la resucitación inicial y el posterior reemplazo de volumen intravascular en pacientes con sepsis y shock séptico (recomendación fuerte, calidad de evidencia moderada).
- Se sugiere el uso de cristaloides o solución salina equilibrados para la resucitación en pacientes con sepsis o shock séptico (recomendación débil, calidad de evidencia baja).
- Se sugiere el uso de albúmina además de cristaloides para la resucitación inicial y el posterior reemplazo de volumen intravascular en pacientes con sepsis y shock séptico cuando los pacientes requieren cantidades elevadas de cristaloides (recomendación débil, calidad de evidencia baja).
- Se recomienda no utilizar hidroxietil almidón (HEA) para el reemplazo de volumen intravascular en pacientes con sepsis o shock séptico (recomendación fuerte, calidad de evidencia baja).



- Se sugiere utilizar cristaloides frente a gelatinas para la resucitación en pacientes con sepsis o shock séptico (recomendación débil, calidad de evidencia baja).

En dicha guía se realiza una recomendación sólida a favor del uso de soluciones cristaloides en la reanimación inicial de pacientes con sepsis y shock séptico debido a la ausencia de un beneficio claro con la administración de soluciones coloides frente a cristaloides en el subgrupo de pacientes con sepsis, junto con el gasto incremental que supone el uso de albúmina⁴⁸.

El *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) del Reino Unido dispone de una guía sobre fluidoterapia intravenosa en adultos en el ámbito hospitalario actualizada en 2017⁴⁹. Dicha institución se posiciona a favor del uso de cristaloides en pacientes que requieren resucitación con fluidos. Del mismo modo, no recomiendan el empleo de HEA al 6% 130/0,4 para la resucitación con fluidos. Además, se recomienda valorar el empleo de soluciones de albúmina humana al 4-5% para la resucitación con fluidos únicamente en pacientes con sepsis grave⁴⁹. Sin embargo, en el momento actual no se emplea el concepto de sepsis grave, correspondiendo en este caso a situaciones de shock séptico.

Pacientes críticos con patología neurológica

Se ha identificado un ensayo clínico aleatorizado publicado en 2004 que compara la administración de albúmina 4% frente a suero salino para la resucitación con fluidos en unidades de cuidados intensivos, en el cuál se incluían, entre otros, pacientes con lesión cerebral traumática (SAFE STUDY)⁵⁰. Se siguió a los sujetos hasta la muerte, alta o hasta los 28 días tras la aleatorización. En el total de la población incluida no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre ambos brazos en la mortalidad [RR albúmina vs. salino: 0,99 IC95% (0,91-1,09), tampoco en el subgrupo de pacientes con traumatismo [RR albúmina vs salino: 1,36 IC95% (0,99-1,86)]. Sin embargo, en pacientes con lesión cerebral traumática la mortalidad fue significativamente superior con albúmina en comparación con salino [24,5% vs 15,1%; RR: 1,62 IC95% (1,12-2,34); p=0,009]⁵⁰.

Posteriormente se llevó a cabo un estudio de seguimiento post-hoc con el subgrupo de pacientes con lesión cerebral traumática que participó en el ensayo, con un seguimiento de 24 meses tras la aleatorización⁵¹. Un total de 231 pacientes habían recibido albúmina (50,2% del total) y 229 habían recibido salino (49,8% del total). La mortalidad a los 28 días, 6 meses, 12 meses y 24 meses fue significativamente superior en los pacientes que habían recibido albúmina frente a los que habían recibido salino [28 días: RR albúmina vs. salino 1,68 IC95% (1,16-2,43); 6 meses: RR 1,67 IC95% (1,18-2,35); 12 meses: RR 1,69 IC95% (1,20-2,38); 24 meses: RR 1,63 IC95% (1,17-2,26)]. La mortalidad a los 28 días, 6 meses, 12 meses y 24 meses también resultó significativamente superior con albúmina en el subgrupo de pacientes con lesión cerebral grave (Glasgow Coma Scale 3-8) [28 días: RR 1,83 IC95% (1,23-2,71); 6 meses: RR 1,81 IC95% (1,26-2,61); 12 meses: RR 1,86 IC95% (1,29-2,67); 24 meses: RR 1,88 IC95% (1,31-2,70)].

La *European Society of Intensive Care Medicine* (ESICM) publicó en 2018 un consenso sobre fluidoterapia en pacientes críticos con patología neurológica⁵². Con la evidencia disponible hasta la fecha llevaron a cabo recomendaciones, algunas de las cuáles se muestran a continuación:

- Se recomienda el uso de cristaloides como fluido de mantenimiento de elección en pacientes con cuidado neurointensivo (recomendación fuerte)
- Se recomienda no emplear soluciones coloides, soluciones hipotónicas que contienen glucosa y otras soluciones hipotónicas, o albúmina como fluidos de mantenimiento en pacientes con cuidados neurointensivos (recomendación fuerte)
- Se recomienda no emplear albúmina a dosis altas (20-25%) en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico agudo (recomendación fuerte).
- Se sugiere utilizar cristaloides como fluido de resucitación de primera línea en pacientes con cuidado neurointensivo con tensión arterial baja (recomendación débil).
- Se sugiere no emplear coloides sintéticos como fluido de reanimación en pacientes con cuidado



neurointensivo con tensión arterial baja (recomendación débil).

- Se recomienda no emplear soluciones hipotónicas que contengan glucosa y otras soluciones hipotónicas como fluido de reanimación en pacientes con cuidado neurointensivo con tensión arterial baja (recomendación fuerte).
- Se recomienda no emplear albúmina a dosis baja (4%) como líquido de reanimación en pacientes con cuidado neurointensivo con tensión arterial baja (recomendación fuerte).
- Se recomienda no emplear albúmina a dosis altas (20-25%) como fluido de reanimación en pacientes con cuidado neurointensivo con tensión arterial baja (recomendación débil).
- Se sugiere no emplear soluciones salinas hipertónicas como fluido de reanimación en pacientes con cuidados neurointensivos con tensión arterial baja (recomendación débil).

Pacientes con coagulopatía traumática (shock traumático hemorrágico)

En 2019 se publicó un documento de consenso sobre el manejo del sangrado mayor y coagulopatía en pacientes traumáticos elaborado por un grupo multidisciplinar formado por representantes de 6 sociedades científicas europeas (*European Society for Trauma and Emergency Surgery* [ESTES], *the European Society of Anaesthesiology* [ESA], *the European Shock Society* [ESS], *the European Society for Emergency Medicine* [EuSEM], *the Network for the Advancement of Patient Blood Management, Haemostasis and Thrombosis* [NATA] and *the European Society of Intensive Care Medicine* [ESICM])⁵³.

Se realizan las siguientes recomendaciones en cuanto al tipo de fluido a administrar:

- Se recomienda iniciar fluidoterapia con soluciones cristaloides isotónicas en pacientes con traumatismo que presenten hemorragia hipotensiva (Grado 1A; recomendación fuerte, evidencia de alta calidad)
- Se recomienda utilizar soluciones electrolíticas balanceadas y evitar soluciones salinas (Grado 1B; recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada)
- Se recomienda evitar el empleo de soluciones hipotónicas como Ringer lactato en paciente con traumatismo craneal grave (Grado 1B; recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada). En concreto en pacientes con traumatismo craneal grave se debe evitar el uso de soluciones hipotónicas, tanto cristaloides como coloides.
- Se recomienda restringir el uso de soluciones coloides debido a los eventos adversos sobre la hemostasia (Grado 1C; recomendación fuerte, evidencia de calidad baja o muy baja).

Se indica que durante la fase inicial del shock traumático hemorrágico se debe llevar a cabo una estrategia restrictiva de volumen con soluciones cristaloides. En los casos en los que el sangrado sea excesivo y si la combinación de cristaloides y vasoconstrictores no son capaces de mantener la perfusión tisular básica, la administración de coloides podría suponer una posible opción para restablecer la perfusión tisular, aunque existen dudas al respecto. Sin embargo, la administración de coloides no está exenta de controversia, ya que no se dispone de evidencia sobre su beneficio en morbilidad y mortalidad. Tampoco se dispone de datos que demuestren un beneficio en supervivencia con el uso de coloides frente a otro tipo de soluciones. Además, se indica que el uso de HEA y las soluciones de gelatina pueden afectar a la coagulación y a la función plaquetaria⁵³.

Pacientes quirúrgicos

Pacientes sometidos a cirugías de diversa tipología

Albúmina vs cristaloides

Se dispone de una revisión sistemática publicada en 2016 que analiza la administración de coloides frente a cristaloides en pacientes que se someten a una cirugía mayor programada (incluyendo cirugía cardíaca y de otros tipos)⁵⁴. Se identificaron



2 estudios que analizaban la administración de albúmina frente a cristaloides. Los resultados en cuanto al **volumen de hemorragia** mostraron diferencias estadísticamente significativas a favor de la administración de cristaloides respecto a la administración de albúmina [2 estudios; diferencia media con albúmina vs. cristaloides: 167,10 ml IC95% (16,86-317,34); $I^2=0\%$]. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a reintervenciones [2 estudios; OR: 1,53 IC95% (0,46-5,11); $I^2=0\%$]⁵⁴.

Albúmina vs otros coloides (HEA)

En la misma revisión sistemática descrita anteriormente se identificaron 10 estudios que comparaban la administración de albúmina frente a HEA⁵⁴. Nueve estudios analizaron el **volumen de hemorragia**, obteniendo resultados presumiblemente favorables a la administración de albúmina, aunque la elevada heterogeneidad obtenida impide extraer conclusiones firmes al respecto [9 estudios; diferencia media: -64,09 ml IC95% (-106,53 a -21,56); $I^2=75\%$]. Los resultados en relación a la incidencia de **reintervención** fueron favorables a la administración de albúmina [4 estudios; OR: 0,37 IC95% (0,15-0,92); $I^2=0\%$]. Al realizar un análisis de sensibilidad incluyendo únicamente los estudios que empleaban HEA de bajo peso molecular frente a albúmina no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en el volumen de hemorragia ni tampoco en la incidencia de reintervención⁵⁴.

Se dispone de un ensayo clínico aleatorizado, controlado, simple ciego publicado en 2018 que comparaba el reemplazo de volumen con HEA 6% balanceado (130/0,4) frente a albúmina 5% durante el perioperatorio en pacientes que se someten a una cistectomía programada⁵⁵. Se incluyeron un total de 100 pacientes. No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en la creatinina C, en el descenso de la tasa de filtración glomerular ni en el porcentaje de pacientes con criterios de fallo renal crónico dentro de los 90 días posteriores a la intervención. Un paciente del brazo de tratamiento con albúmina requirió terapia de reemplazo renal temporal durante el post-operatorio. La pérdida sanguínea, la tasa de transfusión, la hemodinámica operatoria y el requerimiento de vasoconstrictores y catecolaminas hasta el tercer día tras la interven-

ción fueron similares entre ambos grupos, no hallándose diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las variables mencionadas.

Pacientes sometidos a cirugía cardíaca

Durante el intraoperatorio:

La cirugía de bypass cardiopulmonar induce hemodilución, pudiendo afectar a la coagulación, extravasación de fluidos e hipotensión. Mantener la competencia de la barrera vascular y prevenir el edema intersticial en estas situaciones resulta crucial. Los pacientes sometidos a bypass cardiopulmonar generalmente requieren resucitación con volumen. En la práctica clínica se utilizan diferentes tipos de combinaciones de soluciones cristaloides y coloides como solución de cebado del circuito. La adición de coloides a la solución de cebado se realiza con el objetivo de reducir la extravasación de fluidos y la formación de edema^{56,57}.

En 2017 se publicó una encuesta llevada a cabo a 106 representantes de servicios de anestesia de hospitales europeos para evaluar la práctica actual en el manejo perioperatorio de fluidos en pacientes sometidos a cirugía cardíaca. En total estaban representados 18 países europeos. Para el cebado del circuito extracorpóreo en cirugía de bypass cardiopulmonar se utilizaban soluciones balanceadas de cristaloides en un 52% de los centros, combinación de cristaloides y coloides sintéticos en un 31%, y combinación de cristaloides y albúmina en un 9% de forma mayoritaria. Como fluido principal durante el manejo intraoperatorio, el 74% de los centros utilizaban soluciones balanceadas de cristaloides, seguido de una combinación de cristaloides con coloides sintéticos (15%) y otras combinaciones (11%). No se utilizaban coloides en un 32% de los centros. Cuando se utilizaron coloides, se utilizaba preferentemente gelatina en comparación con HEA y albúmina (60% vs. 24% vs. 16%). Se observa por tanto heterogeneidad en la práctica clínica real en cuanto al tipo de fluidos empleados para el cebado de circuito extracorpóreo y como fluido principal durante el preoperatorio, prevaleciendo el uso de cristaloides seguido de combinación de cristaloides con coloides sintéticos⁵⁸.



Se dispone de una revisión sistemática publicada en 2017 en la que se compara la administración de gelatina, cristaloides y HEA como solución de cebado en bypass cardiopulmonar⁵⁹. Sin embargo, dicha revisión no ha sido incluida ya que en la misma no se han considerado estudios en los que se emplease albúmina como solución de cebado. Se ha identificado una revisión publicada en 2011 que incluía estudios que empleaban albúmina⁶⁰. La revisión incluye estudios que analizan diferentes tipos de solución cuando se emplean como solución de cebado y/o como expansor de volumen, durante el pre-, peri- y postoperatorio. Los resultados de dicha revisión se muestran en el siguiente apartado.

La guía europea de bypass cardiopulmonar en adultos sometidos a cirugía cardíaca no proporciona recomendaciones en cuanto al tipo de fluido ni acerca del volumen a utilizar en el circuito extracorpóreo⁵⁶.

Durante el postoperatorio:

Se dispone de una revisión sistemática que evaluó el empleo de diferentes tipos de solución frente a HEA en pacientes sometidos a cirugía cardíaca. La revisión incluyó 52 ensayos clínicos aleatorizados (n=3234 pacientes) que analizan diferentes tipos de solución cuando se emplean como solución de cebado y/o como expansor de volumen durante el pre-, peri- y postoperatorio. En cuanto a pérdida sanguínea y al comparar HEA frente a albúmina se obtuvieron resultados dispares según el peso molecular del HEA empleado. En concreto en el caso de HEA con peso molecular de 130 kD, el utilizado en la actualidad en nuestro medio, los resultados reflejaron resultados desfavorables al uso de albúmina en la pérdida sanguínea y en el porcentaje de pacientes que requirió transfusión sanguínea [Pérdida sanguínea, diferencia estandarizada de medias HEA 130 kD vs. albúmina: -0,61 IC95% (-0,82 a -0,40); I²=76%; Pacientes que requirieron transfusión sanguínea: RR 0,77 IC95% (0,62-0,94)]. No hubo diferencias estadísticamente significativas en la pérdida sanguínea ni en el porcentaje de pacientes que requirió transfusión al comparar HEA 130 kD con gelatina ni al comparar HEA 130 kD con cristaloides. Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad, incidencia de fallo renal ni en la tasa de reinter-

venciones al comparar HEA (considerando HEA de diversos pesos moleculares en conjunto) frente al resto de soluciones⁶⁰.

Aparte de los estudios incluidos en la revisión comentada, se dispone de un ensayo clínico aleatorizado doble ciego que comparaba la administración de albúmina 5%, HEA 130/0,4 6% y Ringer lactato en pacientes sometidos a cirugía cardíaca programada⁶¹. Se incluyeron 240 pacientes, 80 en cada brazo de tratamiento. Se administró albúmina, HEA y Ringer lactato (según el brazo al que fueron asignados los pacientes) hasta un máximo de 50 ml/kg/día. Si los pacientes requerían volumen adicional se administró Ringer lactato en los 3 brazos.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en el drenaje del tubo torácico en las 24 horas tras la cirugía (p=0,085). Hubo diferencias estadísticamente significativas en el volumen y número de pacientes que requirió de transfusión de eritrocitos y también transfusión de otros productos sanguíneos (p=0,0004, p=0,0013, p=0,0003) a favor de Ringer lactato, no hallando diferencias destacables entre albúmina y HEA⁶¹.

Se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en el volumen total de solución en investigación empleada, que se debieron a diferencias entre albúmina y Ringer favoreciendo a albúmina (3250 ml vs. 3500 ml; p=0,0051), y entre HEA y Ringer favoreciendo a HEA (3000 ml vs. 3500 ml; p=0,0016), no habiendo diferencias entre HEA y albúmina. También se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en el volumen empleado de otros fluidos (albúmina: 7504 ml; HEA: 7870 ml, Ringer lactato: 8700 ml). El balance positivo total de fluidos fue significativamente superior para HEA que para albúmina (6228 ml albúmina vs. 7365 ml HEA; p=0,0116), y con Ringer lactato fue significativamente superior en comparación tanto con HEA (7365 ml HEA vs. 8336 ml Ringer; p=0,0262) como con albúmina (6228 ml albúmina vs. 8336 ml Ringer; p<0,0001)⁶¹.

Se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en el cambio en el valor de creatinina sérica en las primeras 24 horas a favor de Ringer lactato frente a coloides (cambio: -0,02 mg/dl con Ringer vs. +0,02 con HEA vs. +0,06 con albúmina), aunque



la magnitud de la diferencia observada no se asocia a repercusión a nivel clínico. No hubo diferencias estadísticamente significativas en el tiempo hasta la extubación, duración de estancia en UCI, duración de estancia hospitalaria, requerimiento de terapia de reemplazo renal o mortalidad a los 90 días entre los diferentes tipos de solución empleada⁶¹.

Se dispone además de un estudio abierto, unicéntrico y secuencial llevado a cabo en una unidad de cuidados intensivos dirigida a pacientes sometidos a cirugía cardíaca y que comparaba la administración de un bolus de cristaloides frente a la administración de hasta 2 bolus de 100 ml de albúmina 20%⁶². Los primeros 50 pacientes que ingresaron en UCI y que requerían bolus de fluidos recibieron cristaloides (salino 0,9% y/o solución Hartmann) (grupo control). El clínico determinaba el tipo de cristaloides a emplear, el volumen y la velocidad de administración. No se permitía la administración de coloides (albúmina) hasta haber alcanzado la administración de 1 litro de cristaloides. Los siguientes 50 pacientes recibieron inicialmente 2 bolus de 100 ml de albúmina (grupo intervención). Los pacientes en el brazo de intervención debían recibir los 2 primeros bolus de 100 mL de albúmina 20% a la velocidad establecida por el clínico. El tipo de fluido que se administraba tras estos 2 primeros bolus era escogido por el clínico.

Los pacientes de ambos brazos presentaban diferencias estadísticamente significativas en relación al tipo de cirugía y la puntuación en la escala APACHE III (los pacientes en el brazo de cristaloides eran más graves). Tras ajustar los resultados por la puntuación APACHE III de los sujetos, se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas a favor de albúmina en el balance de fluidos en las primeras 24 horas [diferencia media ajustada con cristaloides vs. albúmina: +810 ml IC95% (+310 a +1310 ml); $p=0,002$] y en el volumen total de fluidos administrados en las primeras 24 horas [diferencia media ajustada con cristaloides vs. albúmina: +740 ml IC95% (+320 a +1160); $p=0,0008$]. La dosis total de noradrenalina por kg de peso administrada en las primeras 24 horas y el tiempo medio hasta la discontinuación de noradrenalina también fueron menores y favorables a albúmina, mostrando diferencias estadísticamente significativas. También se encontraron diferencias estadísticamente significa-

tivas en la duración de la estancia en UCI a favor de albúmina, aunque la diferencia fue inferior a un día [diferencia media ajustada con cristaloides vs. albúmina: +0,4 días IC95% (0-0,8); $p=0,03$], pero no en la duración de la estancia hospitalaria ni en la duración de la ventilación mecánica. Sin embargo, las limitaciones del estudio (estudio no ciego, elección del tipo de fluido y velocidad a elección del médico) reducen la confianza en los resultados obtenidos⁶².

Un estudio retrospectivo antes y después que analiza el impacto de medidas para la restricción del uso de albúmina en pacientes que ingresan en una unidad de cuidados intensivos de cirugía cardíaca⁶³. Las medidas consistían en restringir el empleo de albúmina en pacientes que requieren más de 3 litros de cristaloides durante las primeras 24 horas postoperatorias, pacientes con hipoalbuminemia (albúmina inferior a 3 g/dl) y pacientes con sobrecarga de fluidos (presión venosa central superior a 15 mmHg, presión diastólica en la arteria pulmonar superior a 20 mmHg, edema en la radiografía de tórax, o examen físico sugestivo de sobrecarga). Se establecieron las siguientes excepciones para dicha medida: oxigenación por membrana extracorpórea, dispositivo de asistencia ventricular y pacientes trasplantados. Se compararon los resultados durante los primeros 9 meses del estudio en los cuáles no se aplicaron restricciones para el uso de albúmina con los 4 meses posteriores a la implementación de las medidas. Se incluyeron 1401 pacientes ($n=961$ en la fase pre-intervención; $n=440$ en la fase post-intervención).

Tras las medidas adoptadas hubo una reducción estadísticamente significativa de uso: media de 280,50 dosis mensuales de 25 g cada una (desviación estándar (DE): 66,84) pre vs. media de 101 dosis mensuales de 25 g cada una (DE: 38,06) post, $p<0,001$. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad (6,24% pre vs. 5,20% post; $p=0,54$), pacientes con ventilador (88,89 (DE: 8,1) pre vs. 88,0 (DE: 8,48) post; $p=0,86$), días con ventilador: media 313,56 (DE: 67,06) pre vs. media 277,75 (DE: 20,27) post; $p=0,17$ o duración de la estancia (media: 5,19 (DE: 0,72) pre vs. media: 5,06 (DE: 0,25) post; $p=0,60$). Tampoco se hallaron diferencias en el número de pacientes que requirieron transfusión (media: 43,78 (DE: 5,04) pre vs. media: 40,67 (DE: 4,16); $p=0,36$)⁶³.



Otro estudio retrospectivo antes y después analizó la administración de albúmina frente a Ringer lactato en la resucitación con fluidos durante el postoperatorio de cirugía cardíaca en UCI durante los 3 meses previos y posteriores a la intervención⁶⁴. Se incluyeron un total de 192 pacientes (n=108 en el periodo pre-intervención; n=84 en el periodo post-intervención). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las características basales entre ambos periodos. La intervención constó de varias etapas. Inicialmente se solicitó input a los profesionales del ámbito de la cirugía cardíaca sobre posibles medidas para reducir el consumo de albúmina. Esta información se empleó para elaborar material educativo recogiendo la propuesta de cambio en el uso de albúmina. Se retiró la albúmina 5% del sistema de prescripción electrónica y se sustituyó por Ringer lactato. Tras la revisión de la literatura, guías de práctica clínica de otros hospitales y discusión con los profesionales del centro se establecieron las siguientes medidas sobre el uso de albúmina en el periodo postoperatorio de cirugía cardíaca: 1) hipotensión refractaria persistente tras la administración de 30 ml/kg de cristaloides; 2) pacientes que requieren aumento de los vasoconstrictores con baja presión de llenado intracardiaco.

El consumo de albúmina fue significativamente inferior en el periodo post-intervención en comparación con el periodo pre-intervención (32,7 ml/paciente (DE: 115) post vs. 569,4 ml/paciente (DE: 383) pre; $p < 0,0001$), incrementando el volumen de Ringer lactato administrado. Sin embargo, el volu-

men total de fluidos empleados en la resucitación no difirió entre ambos periodos (1129 ml/paciente vs. 1369 ml/paciente; $p=0,136$). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la duración de ventilación postoperatoria, transfusión, duración de estancia en UCI, duración de estancia hospitalaria ni mortalidad a los 30 días⁶⁴.

Pacientes quemados

Se dispone de una revisión sistemática publicada en 2017 que analiza el efecto de la albúmina frente a no utilizar albúmina durante la fase de resucitación con fluidos en pacientes quemados⁶⁵. Se incluyeron 4 ensayos clínicos, todos ellos con un tamaño muestral de 50 pacientes o inferior, que suponen 140 pacientes en total. En todos ellos se administró albúmina+Ringer lactato o albúmina+solución hipertónica vs. Ringer lactato o solución hipertónica.

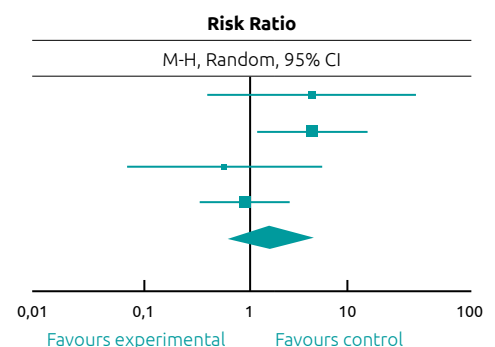
Se utilizó un modelo de efectos fijos para analizar los datos de los diferentes estudios en conjunto. No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas con la administración de albúmina en la mortalidad [4 estudios; n=140; RR: 1,6 IC95% (0,6-4,1); $I^2=41\%$]⁶⁵.

Posteriormente, otro autor replicó los datos de la revisión en cuanto a mortalidad utilizando el método de efectos fijos de Peto. A través de este método no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en mortalidad al incluir los datos de los 4 estudios [OR: 2,08 IC95% (0,93-4,61); $I^2=38,6\%$]. Al

Figura 14. Mortalidad para albúmina vs control⁶⁵

Study or subgroup	Albumin		Control		Weight	Risk Ratio
	Events	Total	Events	Total		
Cooper 2006	3	19	1	23	14,2%	3,63 (0,41, 32, 13)
Goodwin 1983	11	25	3	25	32,0%	3,67 (1,16, 11, 58)
Jelenko 1978	1	7	3	12	15,5%	0,57 (0,07, 4, 49)
Recinos 1975	5	14	6	15	38,3%	0,89 (0,35, 2, 28)
Total (95% CI)	65	75	100%	1,60 (0,63, 4,08)		
Total events	20	13				

Heterogeneity: Tau²=0,37; Chi²=5,12, df=3 (P = 0,16); $I^2=41\%$
 Test for overall effect: Z=0,98 (P=0,33)



realizar un análisis de sensibilidad incluyendo únicamente los 3 estudios llevados a cabo en pacientes adultos (se excluye uno de los estudios llevado a cabo en niños) se obtuvo un aumento estadísticamente significativo de la mortalidad con el uso de albúmina [3 estudios; 111 pacientes; OR albúmina vs. control: 3,18 IC95% (1,15-8,75); $I^2=29,2\%$]⁶⁶.

En la revisión sistemática de 2017 se analizó como objetivo secundario la duración de estancia en UCI, que fue analizada únicamente en un estudio. La duración de la estancia en UCI fue de 14 días IC95% (7-31) en el brazo de albúmina frente a 13 días IC95% (10-29) en el brazo control. También se analizó el efecto de la albúmina en la disfunción orgánica. Esta variable sólo fue analizada en un estudio, en el cual la utilización de albúmina no se asoció a mejoría en el Multiple Organ Dysfunction Score (MODS) desde el día 0 al día 14. Tres estudios analizaron el volumen total de fluidos administrado durante la fase aguda de la resucitación, siendo el resultado favorable a albúmina [3 estudios; n=127; Diferencia media: -1,00 ml/kg/% superficie corporal total IC95% (-1,42 a -0,58); $I^2=0\%$]⁶⁵.

La calidad de la evidencia para las variables analizadas en la revisión sistemática fue baja o muy baja, debido a que se trata de estudios con un tamaño muestral limitado, sin cegamiento y solo uno de los estudios ofrecía información sobre la ocultación de la asignación, entre otras cuestiones⁶⁵.

Otra revisión sistemática publicada en 2016 que incluía los mismos 4 ensayos clínicos que la revisión comentada anteriormente analizó otras variables adicionales como la incidencia de síndrome compartimental, disfunción renal y las complicaciones⁶⁷. No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de síndrome compartimental en el abdomen o extremidades [2 estudios; n=61, OR albúmina vs. control: 0,11 IC5% (0,00-3,75)], en la incidencia de disfunción renal [2 estudios; n=60; OR albúmina vs. control: 0,38 IC95% (0,02-6,57)], en las complicaciones respiratorias [4 estudios; n=129; OR albúmina vs. control: 0,72 IC95% (0,12-4,38)] ni en complicaciones de otro tipo.

Pacientes con hipoalbuminemia

Se dispone de una revisión sistemática publicada en 2014 que compara la coadministración de diuréticos de asa y albúmina frente a diuréticos de asa en monoterapia en adultos con hipoalbuminemia⁶⁸. Se incluyeron 10 ensayos clínicos aleatorizados, dos de diseño paralelo y ocho de diseño cruzado. Los ensayos clínicos incluidos eran heterogéneos en cuanto a las características de la población incluida. Dos estudios se llevaron a cabo en pacientes con cirrosis, cinco estudios en pacientes con síndrome nefrótico, un estudio en pacientes con fallo respiratorio agudo en una Unidad de Cuidados Intensivos, un estudio en pacientes con enfermedad renal crónica y un estudio en pacientes con diversas causas de hipoalbuminemia. En 7 estudios los pacientes presentaban edema, mientras que en un estudio los pacientes no presentaban edema y en 3 estudios no se especificó su presencia.

Se obtuvo un incremento estadísticamente significativo en el volumen urinario [6 estudios; diferencia media diuréticos+albúmina vs. diuréticos: 231 ml IC95% (135,5-326,5); $I^2=0\%$] y en la cantidad de sodio excretado [5 estudios; diferencia media diuréticos+albúmina vs. diuréticos: 15,9 mEq IC95% (4,9-26,8); $I^2=0\%$] en las primeras 8 horas a favor de albúmina y diuréticos, pero las diferencias no resultaron estadísticamente significativas a las 24 horas⁶⁸.

Únicamente 2 estudios analizaron variables clínicas^{37,69}. En uno de ellos, un ensayo clínico de diseño paralelo publicado en 1999 y que incluía 126 pacientes cirróticos con ascitis, se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en la duración de la estancia hospitalaria, ascitis recurrente y rehospitalización a favor de la administración de diuréticos junto con albúmina frente a la administración de diuréticos³⁷. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad. Sin embargo, se trata de un estudio con alto riesgo de sesgo.

El otro era un ensayo clínico de diseño paralelo que incluía 40 pacientes con fallo respiratorio agudo/síndrome de distrés respiratorio agudo sometidos a ventilación mecánica⁶⁹. Se comparó la administración de albúmina y furosemida frente a la adminis-



tración de furosemida y placebo. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad (35% con albúmina+diuréticos frente a 45% con diuréticos; $p=0,52$) ni en el número de días libre de ventilación mecánica a los 30 días de seguimiento (mediana de 5,5 días libres de ventilador con albúmina+diuréticos versus 1 día con diuréticos, diferencia media: 4,5 días IC95% (-2,5 a 11,5 días). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el número de días libre de shock a favor de albúmina+diuréticos [14 días de mediana con albúmina+diuréticos vs. 7 días con diuréticos; diferencia media: 7 días IC95% (3,9 a 10,1)]. Sin embargo, se debe tener en cuenta que el reducido tamaño muestral del estudio impide extraer conclusiones firmes al respecto.

Pacientes con síndrome nefrótico

La administración intravenosa de albúmina constituye una alternativa en el manejo del edema producido como consecuencia de un síndrome nefrótico. Habitualmente se emplea en pacientes en los cuales el edema es resistente a diuréticos.

Se dispone de una revisión Cochrane publicada en 2019 que analiza el efecto de la albúmina en pacientes de cualquier edad para el tratamiento del edema debido a síndrome nefrótico⁷⁰. Sólo se identificó un ensayo clínico que cumplía los criterios de inclusión y que incluía únicamente 26 niños. El estudio comparaba la administración de albúmina asociada a furosemida frente al mismo volumen de dextrosa. Los resultados respecto al cambio en el peso de los pacientes eran inconsistentes (muy baja calidad de evidencia). Se observó incertidumbre en cuanto al efecto en la concentración sérica de sodio y en el cambio en la presión sanguínea, no hallando diferencias estadísticamente significativas entre los brazos comparados en cualquier caso. El estudio no ofreció información relativa a mortalidad, calidad de vida ni función renal. Se trata de un estudio con alto riesgo de sesgo.

CONCLUSIONES

Pacientes con hepatopatías descompensadas

Paracentesis evacuadoras

El uso de albúmina tras paracentesis evacuadora en pacientes cirróticos con ascitis ha mostrado reducir la disfunción circulatoria inducida por paracentesis al compararlo con la ausencia de tratamiento y con el uso de otros expansores plasmáticos. Esta variable, relacionada con la alteración de la actividad de la renina plasmática, está teóricamente asociada con un menor tiempo hasta el reingreso y una menor supervivencia, pero no está claro si su prevención puede reducir la morbilidad o la mortalidad. No existe una clara evidencia sobre el beneficio de la albúmina sobre la mortalidad frente a la ausencia de tratamiento ni frente a otros expansores plasmáticos (sí frente a vasoconstrictores), así como para otras variables de resultado como los eventos adversos graves, la insuficiencia renal, otras complicaciones relacionadas con el hígado o la hiponatremia. En cualquier caso, la calidad de la evidencia es muy baja.

Las guías recomiendan su uso cuando se extraigan grandes volúmenes (>5 L), y discrepan en las recomendaciones en el caso de volúmenes menores. Un estudio sugiere que el uso de albúmina a la mitad de dosis (4 g/L extraído) podría ser igual de seguro y eficaz que las dosis habitualmente utilizadas (8 g/L extraído), aunque está limitado por su tamaño muestral.

Peritonitis bacteriana espontánea

La albúmina ha mostrado disminuir la incidencia de insuficiencia renal y la mortalidad en pacientes con peritonitis bacteriana espontánea. Por lo general, por el poco beneficio esperable en pacientes con bajo riesgo se recomienda solo en pacientes de alto riesgo: creatinina >1 mg/dL, BUN >30 mg/dL o bilirrubina total >4 mg/dL.



Pacientes con hiponatremia hipervolémica

La evidencia sobre el posible beneficio de la albúmina en pacientes con ascitis e hiponatremia hipervolémica es muy limitada, por lo que como norma general no se recomienda su empleo.

Síndrome hepatorenal

La albúmina se considera el tratamiento principal de soporte en pacientes con SHR, aunque la evidencia que soporta esta práctica es indirecta o de baja calidad, y no está basada en ensayos clínicos aleatorizados. Se ha estudiado su uso junto con diferentes tratamientos en esta situación a distintas dosis, y los beneficios podrían estar directamente relacionados con la dosis de albúmina.

Pacientes ingresados con ascitis

La evidencia sobre el uso de albúmina en pacientes ingresados con ascitis sin presentar ninguna de las situaciones anteriores es muy débil. Solo se ha identificado un ensayo clínico aleatorizado que evalúe esta situación, que muestra como única diferencia una disminución del tiempo de hospitalización. El uso de albúmina en esta situación debería reservarse para casos de ascitis refractaria a tratamiento diurético o clara contraindicación para su uso.

Uso crónico de albúmina en cirrosis descompensada

Los ensayos clínicos realizados hasta la fecha sobre el uso crónico de albúmina en pacientes con cirrosis muestran resultados heterogéneos. Esto puede deberse a las diferencias en el diseño de los estudios, las poblaciones seleccionadas, las dosis de albúmina utilizadas o el tiempo de seguimiento. El primer estudio realizado en 1962 contó con solo 16 pacientes, y solo aporta datos de mortalidad por lo que la información es muy limitada. El estudio de Romanelli incluye pacientes que presentan un primer episodio de ascitis refractaria, Gentilini et al. pacientes que han ingresado por ascitis y no han respondido a tratamiento dietético, Caraceni et al. incluye pacientes con cirrosis y ascitis persistente no complicada que requieren diuréticos, mientras que Solà et al. realiza su estudio en pacientes en lista de espera de trasplante hepático. El único es-

tudio doble ciego y controlado con placebo fue el de Solà et al. Sin embargo, su periodo de seguimiento fue notablemente más corto que el del resto de estudios (80 días vs 18-84 meses de seguimiento), lo que puede haber influido en los resultados.

Dos de los cinco estudios concluyen que la albúmina puede retrasar la mortalidad de los pacientes con cirrosis no refractaria, aunque ninguno encuentra diferencias en la proporción de pacientes fallecidos al final de sus periodos de seguimiento independientemente de su duración. Los dos estudios que analizan las hospitalizaciones concluyen que la albúmina podría disminuirlas en pacientes que requieren diuréticos, en periodos de seguimiento de 18 a 36 meses. Dos estudios hallaron que los pacientes que reciben albúmina de forma crónica tienen menos recurrencia de ascitis, y otros dos que presentan menos hospitalizaciones por ascitis. Respecto al resto de complicaciones relacionadas con el hígado, el estudio de Caraceni et al. concluye que la albúmina puede retrasar las hospitalizaciones por encefalopatía hepática, hiponatremia y PBE (aunque no por hemorragias por varices), pero ningún otro estudio encuentra diferencias en ninguna de estas complicaciones.

Aunque el estudio de Caraceni et al., que presenta sistemáticamente mejores resultados en todos los parámetros, es el de mayor tamaño muestral (431 pacientes), tiene también sus limitaciones. Se trata de un estudio no ciego y no controlado con placebo (posibles sesgos por la intensidad de la supervisión médica y la subjetividad en la medida de algunos resultados), interrumpe el seguimiento en pacientes que requieren 3 o más paracentesis (censurando a los pacientes con cirrosis más avanzadas), y tiene numerosos criterios de exclusión (solo un tercio de los pacientes evaluados fueron incluidos en el estudio). Se ha planteado que las dosis utilizadas en este estudio (40 g/2 veces por semana inicial y 40 g/semana después, las más altas de todos los estudios realizados) puede tener influencia en los resultados, pero dosis más bajas, de hasta 25 g/2 semanas también han mostrado cierta mejora en la mortalidad en el estudio de Romanelli et al.

Aunque los resultados inviten al optimismo, cabe plantearse qué pacientes serían candidatos a recibir un tratamiento crónico con albúmina dada



la evidencia disponible, teniendo en cuenta el notable incremento de consumo que podría suponer frente a la escasez de este derivado sanguíneo y la importancia del autoabastecimiento, la incertidumbre que conlleva la excesiva selección de pacientes en los estudios, la duración del tratamiento en la cual sería esperable un beneficio (no se ha encontrado apenas beneficio por debajo de los 3 meses ni más allá de los 18 meses, en cirrosis refractaria, en estadios avanzados ni en pacientes en espera de trasplante hepático), y la verdadera capacidad para modificar el curso de la enfermedad a largo plazo.

La guía para el manejo de los pacientes con cirrosis descompensada de la Sociedad Europea para el estudio del hígado (EASL), realizada tras la publicación de los estudios más recientes, concluye al respecto que se necesitan más estudios para esclarecer si la administración de albúmina a largo plazo es eficaz en la cirrosis descompensada¹⁹.

Empleo de albumina en pacientes críticos

En general en pacientes críticos (excepto en pacientes con lesión cerebral traumática) en situación de hipovolemia que requieren la administración de fluidoterapia intravenosa, no existen diferencias relevantes en variables clínicas finales como la mortalidad o el requerimiento de terapia de reemplazo renal entre la administración de soluciones cristaloides y coloides (exceptuando HEA). Por tanto, en estos casos se debe priorizar el empleo de soluciones cristaloides, reservando las soluciones coloides para aquellas situaciones en las que los cristaloides no son suficientes para revertir la hipovolemia.

En cuanto al tipo de soluciones coloides, se debe anteponer el empleo de coloides sintéticos (gelatinas y dextrans) frente a los naturales en la medida en la que sea posible, ya que no son esperables diferencias significativas en variables clínicas relevantes entre ambos. Los coloides naturales, en concreto la albúmina, se deben emplear para situaciones excepcionales en las cuales las medidas anteriores no hayan sido suficientes y únicamente en pacientes con shock séptico, no estando justificado su uso en pacientes con sepsis.

El HEA se encuentra contraindicado, entre otros, en pacientes críticos, sépticos y en pacientes con alteración de la función renal, hepática y de la coagulación.

En pacientes críticos con patología neurológica los cristaloides constituyen el tipo de fluido de elección en pacientes que requieren resucitación con fluidos. No se recomienda emplear soluciones hipotónicas ni tampoco soluciones coloides en estos casos. Además, en estos pacientes no se debe emplear albúmina, ya que existe evidencia de un aumento de la mortalidad en comparación con suero salino. En pacientes con traumatismo que presenten hemorragia hipotensiva (shock traumático hemorrágico) se recomienda administrar soluciones cristaloides isotónicas, preferiblemente soluciones electrolíticas balanceadas, evitando soluciones hipotónicas. En estos casos se recomienda evitar en la medida de lo posible las soluciones coloides, debido al riesgo asociado de alteración de la coagulación.

Pacientes quirúrgicos (incluyendo cirugía cardíaca)

La evidencia disponible muestra que la administración de cristaloides se asocia a un balance positivo de fluidos superior y a un mayor requerimiento de vasoconstrictores en comparación con soluciones coloides. Sin embargo, las soluciones coloides (albúmina y HEA), debido a la interferencia que producen sobre la coagulación, se asocian a un mayor volumen de hemorragia y a un riesgo superior de requerir transfusión sanguínea en comparación con soluciones cristaloides. No se encontraron diferencias entre ambos en el riesgo de reintervención.

En general, tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar albúmina frente a HEA de bajo peso molecular (no con HEA de elevado peso molecular) en variables como la pérdida sanguínea, requerimiento de transfusión o riesgo de requerir reintervención. En el caso de pacientes sometidos a cirugía cardíaca y atendiendo a la evidencia de mayor calidad, los resultados en cuanto a pérdida sanguínea y requerimiento de transfusión serían desfavorables a albúmina en comparación con HEA 130 kDa.



Los datos en cuanto a mortalidad, reintervenciones, duración de la ventilación mecánica, duración de estancia hospitalaria, fallo renal y requerimiento de terapia de reemplazo renal no demostraron diferencias entre el empleo de cristaloides o coloides (incluyendo albúmina, HEA y gelatina).

Los resultados en cuanto a experiencias recogidas tras la implementación de medidas de contención del uso de albúmina, como restringir el empleo de albúmina a pacientes que requirieron más de 3 litros de cristaloides en las primeras 24 horas tras la intervención quirúrgica o a pacientes con hipotensión refractaria persistente tras la administración de 30 ml/kg de cristaloides, mostraron una reducción del consumo de albúmina sin hallar diferencias en el requerimiento de ventilación mecánica, duración de estancia en UCI y estancia hospitalaria total ni en la mortalidad.

Por tanto, en pacientes quirúrgicos se sugiere anteponer el empleo de soluciones cristaloides frente a coloides, debido a un mayor riesgo de sufrir trastornos de la coagulación con los segundos. En caso de requerir soluciones coloides se deben priorizar coloides sintéticos, ya que no se han demostrado diferencias entre el empleo de coloides sintéticos como HEA de bajo peso molecular y albúmina. En el caso de pacientes sometidos a cirugía cardíaca los resultados serían desfavorables a albúmina en cuanto a requerimiento de transfusión.

Pacientes quemados

Se dispone de evidencia muy limitada y de baja calidad sobre el efecto con el empleo de soluciones con albúmina frente a soluciones sin albúmina (Ringer lactato o soluciones hipertónicas) para la resucitación con fluidos en este tipo de pacientes. La administración de albúmina frente a otro tipo de soluciones no se asocia a un beneficio en mortalidad ni en el grado de disfunción orgánica de los pacientes. Tampoco se observan diferencias destacables en la duración de estancia en UCI ni en la incidencia de complicaciones como el síndrome compartimental o la disfunción renal. Por tanto, en estos pacientes no se encuentra justificado el empleo de albúmina como primera medida en la resucitación con fluidos. Su uso debería restringirse a aquellos pacientes

en los que no se alcanzan los resultados deseados con otro tipo de fluidos.

Pacientes con hipoalbuminemia

La evidencia en cuanto al empleo de diuréticos junto con albúmina frente a utilizar únicamente diuréticos en pacientes con hipoalbuminemia es limitada. No se identificaron diferencias estadísticamente significativas en mortalidad. La adición de albúmina a diuréticos se asociaría a una menor duración de la estancia hospitalaria, ascitis recurrente y rehospitalización. Sin embargo, estos resultados se deberían confirmar en ensayos clínicos con un mayor tamaño muestral.

En pacientes con hipoalbuminemia que presentan edema se deberían emplear diuréticos como primera medida y reservar el empleo de albúmina para aquellos casos en los que no se consigue revertir el edema con la administración de los mismos.

Pacientes con síndrome nefrótico

No se dispone de evidencia proveniente de ensayos clínicos en relación al empleo de albúmina con o sin diuréticos en el síndrome nefrótico en adultos. La evidencia en pacientes pediátricos es de muy baja calidad y no refleja beneficio con la administración de albúmina. Con los datos disponibles hasta la fecha no es posible establecer recomendaciones acerca del uso de albúmina con o sin diuréticos en el síndrome nefrótico.



Propuestas Grupo MAPAC

PACIENTES CON HEPATOPATÍAS DESCOMPENSADAS

Paracentesis evacuadoras

Paracentesis >5 litros

6-8 g de albúmina por cada litro de líquido ascítico extraído.

Paracentesis <5 litros

No se recomienda la utilización de albúmina de forma rutinaria. Su utilización estaría justificada solo en pacientes de riesgo (Child Pugh ≥ 9 con bilirrubina ≥ 3 mg/dL, creatinina sérica $\geq 1,2$ mg/dL, nitrógeno ureico (BUN) ≥ 25 mg/dl, sodio sérico ≤ 130 mEq/L, infección activa).

Peritonitis bacteriana espontánea (PBE)

Pacientes de alto riesgo

Bilirrubina total >4 mg/dl, creatinina sérica >1 mg/dL y/o BUN >30 mg/dL: la administración de albúmina se encuentra justificada.

Pacientes de bajo riesgo

No cumplen las características anteriores: la utilización de albúmina será excepcional.

Infecciones bacterianas diferentes a PBE

No se recomienda la administración de albúmina de forma rutinaria.

La albúmina se reserva para pacientes con elevado riesgo de deterioro de la función renal o deterioro agudo en el curso evolutivo.

Encefalopatía hepática

No indicada la administración rutinaria de albúmina en pacientes ingresados por encefalopatía hepática.

Hiponatremia hipervolémica

Sólo se recomienda la administración de albúmina en pacientes con hiponatremia hipervolémica moderada-severa (sodio sérico <130 - 125 mEq/L) que no respondan a tratamiento convencional (suspensión diuréticos, restricción hídrica, suero salino hipertónico), principalmente los pacientes candidatos a trasplante.

Síndrome hepatorenal (SHR)

Las medias de primera línea serán el tratamiento del factor precipitante (infección, hemorragia, fármacos) y la retirada de fármacos nefrotóxicos.

Si estas medidas no se consideran suficiente se procederá a la administración de albúmina:

- AKI $\geq 1b$: 1 g/kg de albúmina hasta 100 g/día durante 2 días (puente al trasplante hepático).
- Si requiere ingreso en UCI: administrar albúmina 20-40 g/día junto con vasoconstrictor hasta creatinina sérica $<1,5$ mg/dL o un máximo de 14 días.



Paciente ingresado con anasarca/ edemas importantes

En los pacientes ingresados con cirrosis y ascitis que presenten edemas importantes se considerará administrar albúmina a una dosis máxima de 10 g/día y solo durante el tiempo necesario.

Tratamiento crónico preventivo con albúmina

Actualmente no se recomienda la administración de albúmina como tratamiento crónico preventivo de forma rutinaria.

Su uso se restringirá a pacientes seleccionados:

- Ascitis recidivante (3 ascitis a tensión /año) (se excluyen pacientes con cirrosis refractaria).
- Sin deterioro importante función hepática MELD Na \leq 18-21 mEq/L.
- Sin comorbilidad importante que limite pronóstico a corto plazo.

Se registrarán los datos y se estudiarán los resultados de estos pacientes.

Pacientes cirróticos con hipoalbuminemia

No se recomienda la administración de albúmina de manera rutinaria en estos pacientes fuera de las indicaciones previamente señaladas. En estos pacientes se valorará el soporte nutricional.

El Servicio de Digestivo realiza un protocolo de uso de albúmina que recoge estas recomendaciones.

PACIENTES CRÍTICOS

Sepsis y shock séptico

No administrar albúmina como primera opción en pacientes con sepsis/shock séptico. Sólo se empleará albúmina en caso de que el volumen de cristaloides administrado al paciente supere los 2,5-3 L (con el fin de evitar acidosis hiperclorémica).

Hipoalbuminemia sin shock séptico / hipovolémico

No administrar albúmina en pacientes con hipoalbuminemia sin shock séptico/hipovolémico.

Patología neurológica:

No administrar albúmina en pacientes críticos con patología neurológica.

Coagulopatía traumática (shock traumático hemorrágico)

No administrar albúmina como primera opción en pacientes con coagulopatía traumática.

El tratamiento de elección serán las soluciones cristaloides.

Pacientes con edemas e hipoalbuminemia:

No se administrará albúmina como primera opción en pacientes con edemas e hipoalbuminemia.

El tratamiento de primera línea serán los diuréticos. La albúmina se reservará para los casos refractarios al tratamiento con diuréticos.



PACIENTES QUIRÚRGICOS

Cirugía cardíaca durante el intraoperatorio

No administrar albúmina para el cebado del circuito extracorpóreo.

El circuito extracorpóreo se cebará con soluciones cristaloides como primera opción. En caso de que esta medida resulte insuficiente se administrarán coloides sintéticos.

Pacientes quirúrgicos durante el postoperatorio

No administrar albúmina de manera rutinaria en pacientes postquirúrgicos durante el postoperatorio

PACIENTES QUEMADOS

No administrar albúmina como primera opción en pacientes quemados.

El tratamiento de elección serán las soluciones cristaloides.

PACIENTES CON HIPOALBUMINEMIA

No administrar albúmina como primera opción en pacientes con hipoalbuminemia.

En estos casos se administrarán diuréticos como primera opción.

PACIENTES CON SÍNDROME NEFRÓTICO

No se dispone de evidencia acerca del uso de albúmina en esta situación, por lo que no es posible establecer recomendaciones al respecto.

RECAMBIO PLASMÁTICO

Se acuerda reducir la concentración de albúmina cuando se utiliza como líquido de reposición en plasmaféresis de 5% al 4%.



Bibliografía

1. Weaving, G., Batstone, G. F. & Jones, R. G. Age and sex variation in serum albumin concentration: an observational study. *Ann. Clin. Biochem.* 53, 106–11 (2016).
2. Padmanabhan, A. et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice - Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Eighth Special Issue. *J. Clin. Apher.* 34, 171–354 (2019).
3. Russi, G. & Marson, P. Urgent plasma exchange: How, where and when. *Blood Transfusion* 9, 356–361 (2011).
4. Pusey, C. et al. Experience of using human albumin solution 4-5% in 1195 therapeutic plasma exchange procedures. *Transfus. Med.* 20, 244–249 (2010).
5. Runowski, D., Prokurat, S., Rubik, J. & Grenda, R. Therapeutic Plasma Exchange in Pediatric Renal Transplantation Experience of One Decade and 389 Sessions. *Transplant. Proc.* 50, 3483–3486 (2018).
6. Ginés, P. et al. Compensated cirrhosis: Natural history and prognostic factors. *Hepatology* 7, 122–128 (1987).
7. Schrier, R. W. et al. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: A proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* 8, 1151–1157 (1988).
8. Bernardi, M., Moreau, R., Angeli, P., Schnabl, B. & Arroyo, V. Mechanisms of decompensation and organ failure in cirrhosis: From peripheral arterial vasodilation to systemic inflammation hypothesis. *J. Hepatol.* 63, 1272–84 (2015).
9. D'Amico, G., Garcia-Tsao, G. & Pagliaro, L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: A systematic review of 118 studies. *Journal of Hepatology* 44, 217–231 (2006).
10. Sola-Vera, J. & Such, J. Understanding the mechanisms of paracentesis-induced circulatory dysfunction. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology* 16, 295–298 (2004).
11. Follo, A. et al. Renal impairment after spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: Incidence, clinical course, predictive factors and prognosis. *Hepatology* 20, 1495–1501 (1994).
12. Ginès, A. et al. Incidence, predictive factors, and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites. *Gastroenterology* 105, 229–36 (1993).
13. Simonetti, R. G., Perricone, G., Nikolova, D., Bjelakovic, G. & Gluud, C. Plasma expanders for people with cirrhosis and large ascites treated with abdominal paracentesis. *Cochrane database Syst. Rev.* 6, CD004039 (2019).
14. Bernardi, M., Caraceni, P., Navickis, R. J. & Wilkes, M. M. Albumin infusion in patients undergoing large-volume paracentesis: a meta-analysis of randomized trials. *Hepatology* 55, 1172–81 (2012).
15. Alsebaey, A. et al. Prevention of paracentesis-induced circulatory dysfunction. *Egypt. Liver J.* 3, 118–125 (2013).
16. Hamdy, H., Elbaz, A. A., Hassan, A. & Hassanin, O. Comparison of midodrine and albumin in the prevention of paracentesis-induced circulatory dysfunction in cirrhotic patients: A randomized pilot study. *J. Clin. Gastroenterol.* 48, 184–188 (2014).
17. Yosry, A. et al. Oral midodrine is comparable to albumin infusion in cirrhotic patients with refractory ascites undergoing large-volume paracentesis: Results of a pilot study. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 31, 345–351 (2019).
18. Management of Adult Patients with Ascites due to Cirrhosis: Update 2012. The American Association for the Study of Liver Diseases 2012.
19. Angeli, P. et al. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J. Hepatol.* 69, 406–460 (2018).
20. Alessandria, C. et al. Prevention of paracentesis-induced circulatory dysfunction in cirrhosis: Standard vs half albumin doses. A prospective, randomized, unblinded pilot study. *Dig. Liver Dis.* 43, 881–886 (2011).
21. Salerno, F., Navickis, R. J. & Wilkes, M. M. Albumin Infusion Improves Outcomes of Patients With Spontaneous Bacterial Peritonitis: A Meta-analysis of Randomized Trials. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 11, (2013).
22. Sort, P. et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N. Engl. J. Med.* 341, 403–409 (1999).
23. Xue, H. P., Lin, B., Mo, J. Z. & Li, J. Q. Effect of albumin infusion on preventing the deterioration of renal function in patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Chin. J. Dig. Dis.* 3, 32–34 (2002).
24. Fernández, J. et al. A randomized unblinded pilot study comparing albumin versus hydroxyethyl starch in spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 42, 627–634 (2005).
25. Chen, T. A. et al. Effect of intravenous albumin on endotoxin removal, cytokines, and nitric oxide production in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *Scand. J. Gastroenterol.* 44, 619–625 (2009).
26. Sigal, S. H., Stanca, C. M., Fernandez, J., Arroyo, V. & Navasa, M. Restricted use of albumin for spontaneous bacterial peritonitis [5]. *Gut* 56, 597–599 (2007).
27. Terg, R. et al. Serum creatinine and bilirubin predict renal failure and mortality in patients with spontaneous bacterial peritonitis: A retrospective study. *Liver Int.* 29, 415–419 (2009).
28. Poca, M. et al. Role of albumin treatment in patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 10, 309–15 (2012).
29. McCormick, P. A., Mistry, P., Kaye, G., Burroughs, A. K. & McIntyre, N. Intra-



venous albumin infusion is an effective therapy for hyponatraemia in cirrhotic patients with ascites. *Gut* 31, 204-7 (1990).

30. Jalan, R., Mookerjee, R., Cheshire, L., Williams, R. & Davies, N. [232] Albumin infusion for severe hyponatremia in patients with refractory ascites: a randomized clinical trial. *J. Hepatol.* 46, S95 (2007).

31. Bajaj, J. S. et al. The Impact of Albumin Use on Resolution of Hyponatremia in Hospitalized Patients With Cirrhosis. *Am. J. Gastroenterol.* 113, 1339-1344 (2018).

32. Best, L. M. J. et al. Treatment for hepatorenal syndrome in people with decompensated liver cirrhosis: A network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019, (2019).

33. Nanda, A., Reddy, R., Safraz, H., Salameh, H. & Singal, A. K. Pharmacological Therapies for Hepatorenal Syndrome. *Journal of Clinical Gastroenterology* 52, 360-367 (2018).

34. Facciorusso, A. et al. Comparative efficacy of pharmacological strategies for management of type 1 hepatorenal syndrome: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2, 94-102 (2017).

35. Ortega, R. Terlipressin therapy with and without albumin for patients with hepatorenal syndrome: Results of a prospective, nonrandomized study. *Hepatology* 36, 941-948 (2002).

36. Salerno, F., Navickis, R. J. & Wilkes, M. M. Albumin treatment regimen for type 1 hepatorenal syndrome: A dose-response meta-analysis. *BMC Gastroenterol.* 15, (2015).

37. Gentilini, P. et al. Albumin improves the response to diuretics in patients with cirrhosis and ascites: Results of a randomized, controlled trial. *J. Hepatol.* 30, 639-645 (1999).

38. Wilkinson, P. & Sherlock, S. The effect of repeated albumin infusions in patients with cirrhosis. *Lancet* 280, 1125-1129 (1962).

39. Romanelli, R. G. et al. Long-term albumin infusion improves survival in patients with cirrhosis and ascites: An unblinded randomized trial. *World J. Gastroenterol.* 12, 1403-1407 (2006).

40. Solà, E. et al. Midodrine and albumin for prevention of complications in patients with cirrhosis awaiting liver transplantation. A randomized placebo-

controlled trial. *J. Hepatol.* 69, 1250-1259 (2018).

41. Caraceni, P. et al. Long-term albumin administration in decompensated cirrhosis (ANSWER): an open-label randomized trial. *Lancet* 391, 2417-2429 (2018).

42. Di Pascoli, M., Fasolato, S., Piano, S., Bolognesi, M. & Angeli, P. Long-term administration of human albumin improves survival in patients with cirrhosis and refractory ascites. *Liver Int.* 39, 98-105 (2019).

43. Martin, G. S. & Bassett, P. Crystalloids vs. colloids for fluid resuscitation in the Intensive Care Unit: A systematic review and meta-analysis. *J. Crit. Care* 50, 144-154 (2019).

44. Lewis, S. R. et al. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill people. *Cochrane database Syst. Rev.* 8, CD000567 (2018).

45. Heijden, M. Van Der, Verheij, J. & Amerongen, G. P. V. N. Crystalloid or colloid fluid loading and pulmonary permeability, edema, and injury in septic and nonseptic critically ill patients with hypovolemia*. *Crit. Care* 13, R109 (2009).

46. Zou, Y., Ma, K., Xiong, J.-B., Xi, C.-H. & Deng, X.-J. Comparison of the effects of albumin and crystalloid on mortality among patients with septic shock: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Sao Paulo Med. J.* 136, 421-432 (2018).

47. Li, B. et al. Resuscitation Fluids in Septic Shock. *SHOCK* 1 (2019). doi:10.1097/SHK.0000000000001468

48. Rhodes, A. et al. *Campaña para sobrevivir a la sepsis.: recomendaciones internacionales para el tratamiento de la sepsis y el choque séptico.* 2016. (2017). doi:10.1097/CCM.0000000000002255

49. Intraenous fluid therapy in adults in hospital. NICE clinical guideline [CG174] (2018).

50. Safe, T. & Investigators, S. A Comparison of Albumin and Saline for Fluid Resuscitation in the Intensive Care Unit. *Crit. Care* 8, R2247-2256 (2004).

51. Zealand, N. et al. Saline or Albumin for Fluid Resuscitation in Patients with Traumatic Brain Injury. *J. Neurotrauma* 24, 874-884 (2007).

52. Oddo, M. et al. Fluid therapy in neurointensive care patients.: ESICM consensus and clinical practice recommendations. *Intensive Care Med.* 44, 449-463 (2018).

53. Spahn, D. R. et al. Management of

bleeding and coagulopathy following major trauma: An updated European guideline. *Crit. Care* 17, R76 (2013).

54. Rasmussen, K. C., Secher, N. H. & Pedersen, T. Effect of perioperative crystalloid or colloid fluid therapy on hemorrhage, coagulation competence, and outcome. *Medicine (Baltimore)*. 95, e4498 (2016).

55. Kammerer, T. et al. No Differences in Renal Function between Balanced 6% Hydroxyethyl Starch (130/0.4) and 5% Albumin for Volume Replacement Therapy in Patients Undergoing Cystectomy: A Randomized Controlled Trial. *Anesthesiology* 128, 67-78 (2018).

56. Wahba, A. et al. 2019 EACTS/EACTA/EBCCP guidelines on cardiopulmonary bypass in adult cardiac surgery. *European journal of cardio-thoracic surgery.: official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 57, (2020).

57. Moret, E., Jacob, M. W., Ranucci, M. & Schramko, A. A. Albumin-beyond fluid replacement in cardiopulmonary bypass surgery: Why, how, and when? *Semin. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 18, 252-259 (2014).

58. Protsyk, V. et al. Fluid Management in Cardiac Surgery: Results of a Survey in European Cardiac Anesthesia Departments. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 31, 1624-1629 (2017).

59. Ghijselings, I., Himpe, D. & Rex, S. Safety of gelatin solutions for the priming of cardiopulmonary bypass in cardiac surgery: A systematic review and meta-analysis. *Perfus. (United Kingdom)* 32, 350-362 (2017).

60. Shi, X. Y. et al. Hydroxyethyl starch for cardiovascular surgery: A systematic review of randomized controlled trials. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 67, 767-782 (2011).

61. Skhirtladze, K. et al. Comparison of the effects of albumin 5 %, hydroxyethyl starch after cardiac surgery. *Br. J. Anaesth.* 112, 255-264 (2014).

62. Wigmore, G. J. et al. 20 % Human Albumin Solution Fluid Bolus Administration Therapy in Patients After Cardiac Surgery (the HAS FLAIR Study). *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 33, 2920-2927 (2019).

63. Rabin, J. et al. Restricted Albumin Utilization Is Safe and Cost Effective in a Cardiac Surgery Intensive Care Unit. *Ann. Thorac. Surg.* 104, 42-48 (2017).

64. Fink, R. J. et al. Cohort Study of



Albumin versus Lactated Ringer's for Postoperative Cardiac Surgery Fluid Resuscitation in the Intensive Care Unit. *Pharmacotherapy* 38, 1241-1249 (2018).

65. Eljaiek, R., Heylbroeck, C. & Dubois, M. ScienceDirect Albumin administration for fluid resuscitation in burn patients.: A systematic review and meta-analysis. 3, 1-8 (2016).

66. Doig, G. S. Letter to the Editor Albumin may significantly increase Letter to the Editor Response to Letter to the

Editor.: *Burns* 43, 449-450 (2017).

67. Navickis, R. J., Greenhalgh, D. G. & Wilkes, M. M. Albumin in Burn Shock Resuscitation.: A Meta-Analysis of Controlled Clinical Studies. 268-278 doi: 10.1097/BCR.0000000000000201

68. Kitsios, G. D., Mascari, P., Ettunsi, R. & Gray, A. W. Co-administration of furosemide with albumin for overcoming diuretic resistance in patients with hypoalbuminemia.: A meta-analysis. *J. Crit. Care* 29, 253-259 (2014).

69. Martin, G. S. et al. A randomized, controlled trial of furosemide with or without albumin in hypoproteinemic patients with acute lung injury*. 33, 1681-1687 (2005).

70. Ho, J. J. et al. Human albumin infusion for treating oedema in people with nephrotic syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019, CD009692 (2019).



Servicio Navarro de Salud
Osasunbidea

Sección de Innovación y Organización

ISSN 2695-9135. **Información** Servicio Navarro de Salud / Osasunbidea. Calle Tudela 20, planta 1. 31003 Pamplona. **Teléfono** +34 848428176 **E-mail** secinnorg@navarra.es **Web** www.sieci.navarra.es **Comité editorial** **Presidente** Juan Erviti López **Vocales** Jon Ariceta Iraola, M^a Carmen Bacaicoa Saralegui, Ana Barcos Urtiaga, Federico Bolado Concejo, M^a Concepción Celaya Lecea, Nuria Chivite Fernández, Victoria Duro Suárez, José Ignacio Elejalde Guerra, Nekane García Alcalde, Inmaculada Gimena Ramos, Helena Gómez Herrero, Francisco Javier González Arteaga, Javier Gorriño Mendivil, Marta Gutiérrez Valencia, Ainhoa Ieta Lizarraga, Jesús Jiménez Calvo, Javier Lafita Tejedor, Leire Leache Alegría, Óscar Lecea Juárez, Julián Librero López, Javier Martínez de Morentin Garraza, Nicolás Martínez Velilla, Ana María Mateo Cervera, Manuel Montesino Semper, M^a Ángeles Nuñ Villanueva, Ana Otamendi Murillo, Luisa Pérez Ayerra, Marta Ramos Zugasti, Adriana Rivero Marcotegui, Isabel Rodrigo Rincón, María Salinas Muñoz, Ángel Sampérez Legarre, Eva Turumbay Ramírez, Francisco Javier Turumbay Ranz, Jesús Zabaleta Jurío. **Editor** Luis Carlos Saiz Fernández.

