



PUNTO DE VISTA

Nuevas recomendaciones sobre la utilización de soluciones de albúmina humana en pacientes con sepsis grave y shock séptico. Una evaluación crítica de la literatura

J. Latour-Pérez

Hospital General Universitario de Elche, Elche, Alicante, España

PALABRAS CLAVE

Sepsis;
Shock séptico;
Albúmina;
Revisión sistemática;
Guías de práctica
clínica

Resumen La tercera edición de las guías de la *Surviving Sepsis Campaign* de 2012 abre las puertas a la utilización de albúmina en el soporte hemodinámico de los pacientes con sepsis grave y shock séptico. Estas recomendaciones se apoyan en un reciente metaanálisis que incluye estudios con indicios de una insuficiente expansión plasmática en el grupo control y estudios realizados en niños con malaria con clara heterogeneidad estadística (p de interacción = 0,02). Al excluir estos últimos, el intervalo de confianza del estimador de efecto fue compatible con un exceso de mortalidad en el grupo tratado con albúmina (OR = 0,87 [IC 95%: 0,71-1,07]). Tras la publicación del metaanálisis se han comunicado los resultados de nuevos estudios aleatorizados que no han encontrado beneficio en los pacientes tratados con albúmina. Dada la incertidumbre acerca del verdadero efecto de la albúmina (debido a la existencia de datos indirectos y a imprecisión) y el coste de la albúmina, se sugiere *no utilizar* albúmina en la reanimación inicial de pacientes con sepsis grave y shock séptico (GRADE 2C).

© 2013 Elsevier España, S.L. y SEMICYUC. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Sepsis;
Septic shock;
Albumin;
Systematic review;
Clinical practice
guidelines

New recommendations on the use of human albumin solutions in patients with severe sepsis and septic shock. A critical evaluation of the literature

Abstract The third edition of the *Surviving Sepsis Campaign* guidelines opens the door to the use of albumin for fluid resuscitation in patients with severe sepsis and septic shock. This recommendation is based on a recent meta-analysis that included studies with evidence of insufficient plasma expansion in the control group and studies performed in children with malaria with clear statistical heterogeneity (P for interaction = .02). After excluding pediatric studies, the confidence interval of the effect estimate was consistent with a mortality excess in the group treated with albumin (OR = .87 [95%CI: .71 to 1.07]). Two new randomized studies reported after publication of the meta-analysis found no benefit in patients treated with albumin. Given the uncertainty about the true effect of albumin (due to the existence of indirectness and imprecision) and its cost considerations, it is suggested *not to use* albumin in the initial resuscitation of patients with severe sepsis and septic shock (GRADE 2C).

© 2013 Elsevier España, S.L. and SEMICYUC. All rights reserved.

Correo electrónico: jlatour@coma.es

Introducción

La utilización de soluciones de albúmina humana en pacientes críticos es controvertida^{1,2}. El estudio SAFE³ —un ensayo multicéntrico bien diseñado que comparaba la administración de albúmina frente a suero salino en 6.997 pacientes críticos— no encontró diferencias en la mortalidad. Sin embargo, el análisis de subgrupos encontró una tendencia a una menor mortalidad en los pacientes con sepsis tratados con albúmina (OR = 0,87 [IC 95%: 0,74-1,02]), que se hizo estadísticamente significativa tras controlar el efecto de las diferencias pronósticas basales mediante regresión logística (OR ajustada = 0,71 [IC 95%: 0,52-0,97]; p = 0,03)⁴. Asimismo, en un metaanálisis de 17 ensayos clínicos (dominado por el estudio SAFE) la administración de albúmina en pacientes con sepsis se asoció a una reducción de la mortalidad (OR = 0,82 [IC 95%: 0,67-1,0]; p = 0,047)⁵.

Estos hallazgos propiciaron que un Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cuidados Intensivos (ESICM) sugiriera incluir albúmina en la reanimación inicial de los pacientes con sepsis grave (GRADE 2B)⁶. Asimismo las guías de 2012 de la *Surviving Sepsis Campaign* sugieren la utilización de albúmina en la reanimación hemodinámica de la sepsis grave y shock séptico cuando los pacientes requieren cantidades sustanciales de cristaloides (GRADE 2C)⁷. Las importantes limitaciones del metaanálisis (tabla 1) y las serias repercusiones económicas del uso generalizado de la albúmina aconsejan, sin embargo, una revisión crítica de la evidencia que sustenta estas recomendaciones.

El objetivo de este documento es evaluar críticamente la calidad de la evidencia y establecer recomendaciones acerca del uso de soluciones de albúmina en pacientes adultos con sepsis grave y shock séptico, siguiendo la aproximación GRADE⁸.

El sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) propone 4 grados de evidencia (A: alta; B: moderada; C: débil, y D: muy débil). Los ensayos aleatorizados parten de un nivel de evidencia A, que se reduce en uno o 2 escalones en función de unos criterios explícitos relacionados con el riesgo de sesgo de los estudios, precisión de los resultados, consistencia entre los estudios, presencia de datos indirectos o existencia de sesgo de publicación.

Aunque GRADE propugna la evaluación de la calidad de la evidencia por separado para cada uno de los desenlaces clínicos relevantes, los datos sobre otros desenlaces

distintos de la mortalidad son escasos, y estudios recientes sugieren que el uso de albúmina en pacientes críticos es seguro^{3,4,9,10}. En consecuencia, nos limitaremos a valorar la calidad de la evidencia acerca de la mortalidad por todas las causas (tabla 2). La estrategia de búsqueda de la literatura se presenta en el suplemento online.

Riesgo de sesgo

Ante todo, conviene aclarar que 9 de los 17 estudios incluidos en el metaanálisis de Delaney et al.⁵ (entre ellos el sub-estudio del SAFE⁴) no eran verdaderos ensayos aleatorizados sino subgrupos de pacientes con sepsis incluidos en ensayos de pacientes heterogéneos^{3,11-18}. Un criterio básico para decidir si un análisis de subgrupos es adecuado es la existencia de una «p de interacción» significativa (el efecto del tratamiento debe ser estadísticamente diferente entre los distintos subgrupos)¹⁹. En el estudio SAFE, la p de interacción fue límite (p = 0,06) y no se encontró interacción significativa albúmina-sepsis entre los 9 estudios con subgrupos (p de interacción ponderada = 0,67)⁴. Tampoco se encontraron diferencias en el efecto de la albúmina entre pacientes sépticos con o sin hipoalbuminemia incluidos en el estudio SAFE⁴ (pacientes con hipoalbuminemia: OR = 0,79 [IC 95%: 0,57-1,11]; pacientes sin hipoalbuminemia: OR = 0,74 [IC 95%: 0,50-1,10]; p de interacción = 0,80).

En la revisión⁵ se incluyeron 6 estudios de dudosa credibilidad firmados por el Dr. Joaquim Boldt^{13-17,20}, un autor incluido en la web *Retraction Watch* por falsificación de datos²¹. Sin embargo, la exclusión de estos 6 estudios no alteró las conclusiones del análisis (OR = 0,76 [IC 95%: 0,62-0,95]; p = 0,015).

Los demás estudios incluidos en el metaanálisis eran estudios pequeños con limitaciones metodológicas importantes^{11,12,18,22-28}. Solo 5 estudios (además del SAFE) realizaban ocultación de la secuencia de aleatorización^{18,22,23,25,27}, y alguno de ellos no era un verdadero ensayo aleatorizado²⁶. Las limitaciones metodológicas clásicas, sin embargo, no explican el efecto beneficioso detectado en el metaanálisis, ya que el beneficio estimado a partir de los estudios que realizaban una correcta ocultación de la secuencia de aleatorización fue mayor que el de los estudios que no lo hacían (OR relativa de estudios con/sin ocultación = 0,85).

En nuestra opinión, estas limitaciones no reducen por sí mismas de forma clara la confianza en la estimación del efecto, por lo que parece razonable no reducir la calidad de la evidencia debido a riesgo de sesgo (tabla 2).

Inconsistencia

La I² en el metaanálisis de la albúmina (fig. 1) fue de 0%, lo que podría interpretarse inapropiadamente como ausencia de heterogeneidad estadística. Sin embargo, se puede identificar un grupo de 3 estudios realizados en niños con malaria^{22,25,26} que aparentemente se beneficiaron del tratamiento con albúmina en mayor grado que los adultos (estudios en niños: OR = 0,29 [IC 95%: 0,12-0,72]; adultos: OR = 0,87 [IC 95%: 0,71-1,07]; I² para diferencia entre subgrupos = 81,2%; p de interacción = 0,02). Asimismo conviene destacar el pequeño número de episodios observados en el conjunto de los estudios pediátricos (28 fallecimientos, muy

Tabla 1 Principales factores que comprometen la calidad de la evidencia

1. Evidencia procedente de «subgrupos» sin interacción estadísticamente significativa intra o entre estudios
2. Desequilibrio entre el grupo experimental y el control en la intensidad de la expansión plasmática (posible «infra-tratamiento» del grupo control)
3. Resultado sensible a la exclusión de estudios en niños con malaria, de baja calidad metodológica y con probable sobreestimación del efecto
4. Imprecisión en la medición del efecto del tratamiento
5. Estudios más recientes, no incluidos en el metaanálisis, no confirman la efectividad del tratamiento

Tabla 2 Perfil de evidencia

Determinantes	Necesidad de ajuste ^a	Justificación
Riesgo de sesgo	No (0)	Solo 5/17 estudios realizan ocultación de la secuencia de aleatorización (pero OR de estudios con ocultación menor que estudios sin ocultación). Nueve de 17 estudios (incluido el más influyente) eran subgrupos de pacientes con sepsis sin interacción significativa intra/entre-grupos. Sin embargo, características basales en el estudio más influyente balanceadas, por lo que no se realizó ajuste a la baja por riesgo de sesgo
Inconsistencia	No (0)	Tres estudios pediátricos (malaria) mostraron gran efecto de la albúmina (OR = 0,29 [0,12-0,72]; OR adultos = 0,87 [0,71-1,07]), con interacción estadística (p niños frente adultos = 0,02). Se decidió no ajustar a la baja por inconsistencia y excluir estos estudios en la valoración de la imprecisión
Datos indirectos	Importante problema de datos indirectos (-1)	Desequilibrio en la expansión de volumen intravascular a favor del grupo experimental en estudios antiguos (incluido el estudio SAFE)
Imprecisión	Importante problema de imprecisión (-1)	Reducción absoluta del riesgo para los 14 estudios (excluidos pediátricos) asumiendo mortalidad basal del grupo control: -2,9% [IC 95%: -7,2% a +1,4%]. RAR para los 17 estudios (misma mortalidad basal): -4,3% (-8,2% a -0,00072), sobrepasando el umbral de decisión de -0,5%
Sesgo de publicación	No (0)	Tres estudios aleatorizados (Maitland 2011, EARSS, ALBIOS) presentados después de la publicación del metaanálisis no muestran beneficio de la albúmina. Su impacto en la OR ponderada (OR = 0,90 [0,80 a 1,01]) está capturado por la valoración de la imprecisión, por tanto no se realiza ajuste adicional a la baja

^a Ajuste a la baja desde el punto de partida de los ensayos clínicos (evidencia A o alta) de un escalón (evidencia B o moderada) o 2 escalones (evidencia C o baja).

por debajo del nivel óptimo de información²⁹), lo que sugiere fuertemente que la reducción significativa de la mortalidad en estos estudios responde a un «efecto de estudios pequeños»^{29,30}.

Esta situación plantea un dilema sobre la forma más adecuada de considerar los estudios pediátricos: si se mantienen en el metaanálisis se debería reducir la calidad de la evidencia en al menos un escalón debido a inconsistencia entre estudios; y si se excluyen, entonces el intervalo de confianza de la OR sobrepasa la unidad, con lo cual se crea un problema grave de imprecisión. En consecuencia, se decidió no reducir la calidad de la evidencia por inconsistencia y valorar la precisión con y sin exclusión de los estudios pediátricos (ver más adelante).

Datos indirectos

Desde la perspectiva de esta revisión (efectividad de la albúmina en adultos con sepsis grave), la evidencia aportada por los referidos estudios en niños con malaria —que resulta finalmente determinante de la significación estadística de la OR ponderada— se debe considerar como evidencia indirecta, cuya aplicabilidad a la población diana es cuando menos cuestionable. Sin embargo, dado que el impacto de los pacientes pediátricos se contempla dentro del apartado de imprecisión, no se hizo ningún ajuste adicional a la baja por este concepto.

Por otro lado, algunos estudios incluidos en el metaanálisis comparan el tratamiento con albúmina (en distintas concentraciones) con otros coloides^{11,13-18,20,22-24,27,28}, lo que constituye evidencia indirecta respecto al tratamiento. La valoración del impacto de esta evidencia indirecta parece oportuna, dada la posible toxicidad de algunos de los

coloides⁶. Sin embargo, la OR en estudios que comparaban con cristaloides fue igualmente favorable a la albúmina (OR = 0,78 [IC 95%: 0,62-0,99]; p = 0,04).

Un punto de especial interés es la intensidad de la expansión plasmática en el grupo control. En el sub-estudio del SAFE⁴, que representa el 64% del peso del metaanálisis, el grupo tratado con albúmina presentó a lo largo de los primeros días de evolución una mayor presión venosa central y una menor frecuencia cardiaca que los enfermos tratados con cristaloides, lo que sugería una mayor expansión plasmática en el grupo experimental. Sin embargo, el objetivo hemodinámico en este estudio se dejó a la discreción del clínico. Por lo tanto, la aplicabilidad de estos resultados a la práctica actual de reanimación hemodinámica basada en objetivos³¹ es cuestionable, y sugiere que el aparente beneficio observado en el grupo tratado con albúmina pudiera ser en realidad la consecuencia de una insuficiente expansión plasmática en el grupo control. Por otro lado, la insuficiente expansión plasmática perjudicaría al grupo control de los pacientes con sepsis pero no al grupo control de los pacientes sin sepsis en los que la expansión plasmática es menos relevante, lo que podría explicar los indicios de interacción albúmina-sepsis (p de interacción = 0,06).

Se consideró que estos indicios de una insuficiente expansión plasmática en el grupo control comprometían seriamente la credibilidad de la estimación del efecto y, en consecuencia, se decidió reducir en un grado la calidad de la evidencia debido a datos indirectos.

Imprecisión

En el ámbito de una guía de práctica clínica se considera que existe imprecisión cuando el intervalo de confianza de

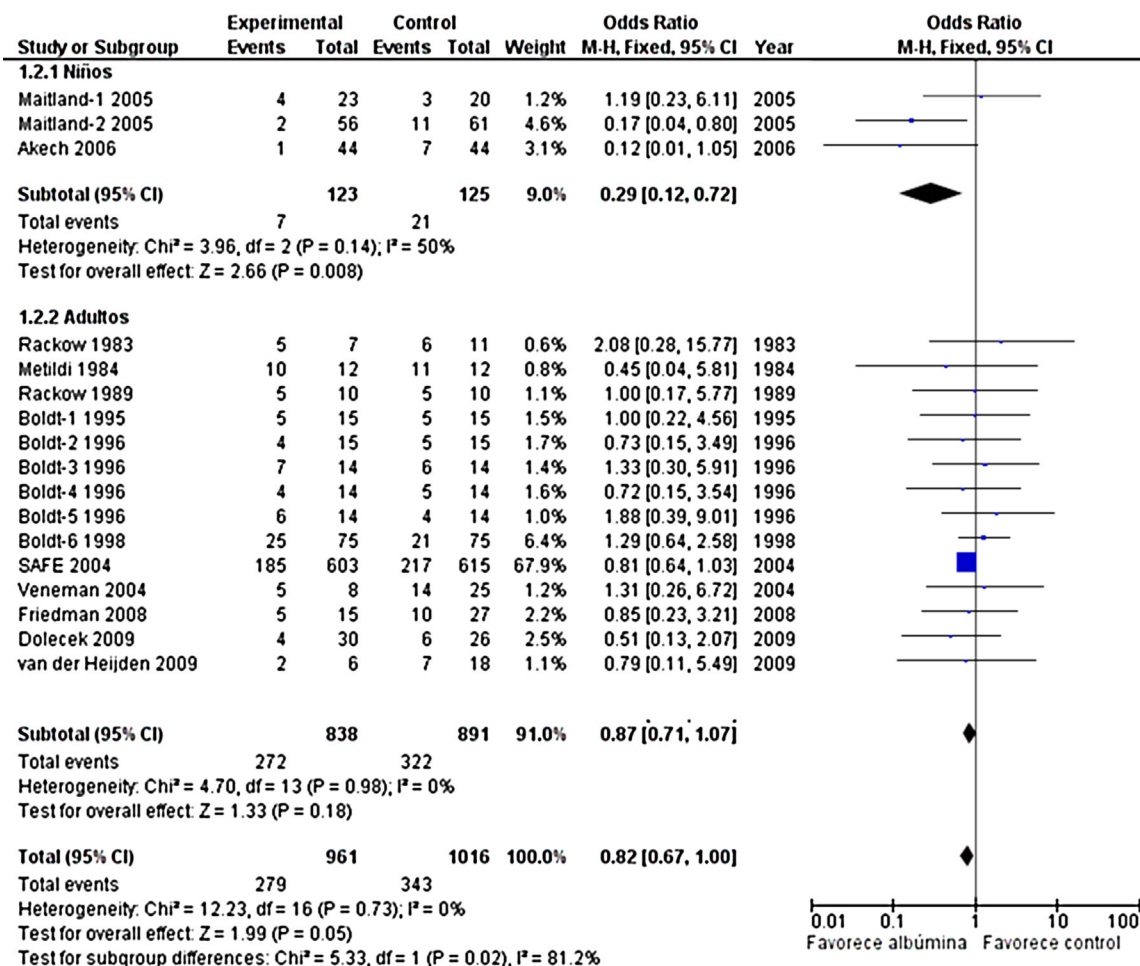


Figura 1 Metaanálisis de Delaney et al [5]: Diagrama de árbol por subgrupos de edad.

la medida de efecto rebasa el umbral de decisión clínica entre recomendar y no recomendar un tratamiento²⁹. Los límites de ese umbral dependen de los efectos adversos, de la toxicidad y del coste del tratamiento. Dado el coste de la albúmina en comparación con los cristaloides, en caso de que las 2 intervenciones fueran igualmente eficaces elegiríamos los cristaloides. Este razonamiento lleva implícita la existencia de un cierto umbral de decisión, que fijaremos *provisionalmente* en una reducción absoluta del riesgo del 0,5% (es decir, un número necesario a tratar [NNT] de 200).

La precisión de la estimación en relación a este umbral se presenta en la figura 2, en la que se asume una mortalidad basal del 36% (similar a la del grupo control del metaanálisis). Si se excluyen los estudios pediátricos (línea horizontal inferior), la reducción *absoluta* del riesgo es de -2,9% y su intervalo de confianza es compatible con un aumento de la mortalidad [IC 95%: -7,2% a +1,4%]. Si se incluyen los estudios pediátricos (línea horizontal superior), el intervalo de confianza cruzaría al umbral de decisión clínica (reducción absoluta del riesgo de -4,3% [IC 95%: -8,2% a 0,0%]).

En cualquiera de los 2 casos, la amplitud del intervalo de confianza cuestiona seriamente la adecuación de la evidencia para establecer recomendaciones sobre la utilización de la albúmina³². En consecuencia, se decidió reducir

la calidad de la evidencia en un grado adicional debido a imprecisión.

Sesgo de publicación

En el metaanálisis de Delaney et al.⁵ no encontramos indicios gráficos ni estadísticos de sesgo de publicación. Sin

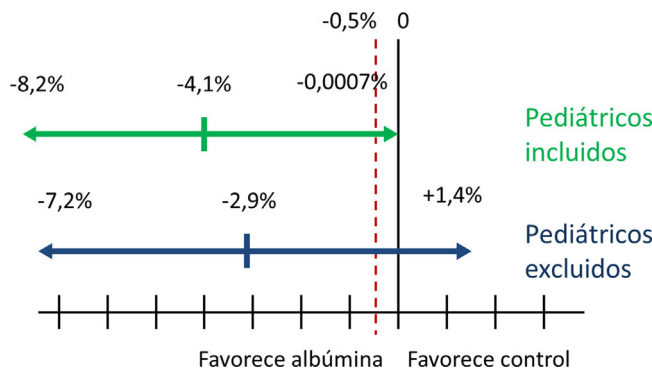


Figura 2 Precisión de la estimación del efecto de la albúmina.

embargo, con posterioridad a su publicación se han conocido los resultados de 3 nuevos estudios aleatorizados.

Maitland et al.³³ han publicado los resultados del estudio FEAST, un ensayo aleatorizado de mayor calidad metodológica que los estudios previos de su grupo, que compara la administración de bolos de albúmina (n = 1.050) contra cristaloides (n = 1.047) en niños con malaria con fiebre alta e hipoperfusión. La mortalidad a las 48 h fue prácticamente idéntica (10,6% en el grupo de albúmina y 10,5% en el grupo de cristaloides), lo que apoya la hipótesis de que la llamativa OR observada en los estudios pediátricos era atribuible a un efecto de estudios pequeños.

En 2011 se presentaron los resultados (todavía no publicados en el momento de redactar este manuscrito) del estudio *Early Albumin Resuscitation during Septic Shock* (EARSS)^{6,34}, un estudio aleatorizado multicéntrico abierto cuyo objetivo era investigar la eficacia y la seguridad de la administración precoz de albúmina hiperconcótica (n = 399) frente a suero salino (n = 393) en pacientes con shock séptico. No hubo diferencias entre los grupos en cuanto a mortalidad (24,1% frente al 26,3%), incidencia de infecciones nosocomiales, duración de la estancia en la UCI o en el hospital, ni insuficiencia renal.

Finalmente, en 2012 se presentaron los resultados preliminares del ensayo *ALBumin Italian Outcome Sepsis* (ALBIOS)³⁵ (todavía no publicados en el momento de redactar este manuscrito), en el que se comparaba la administración de albúmina frente a cristaloides en pacientes sépticos, y que incluyó alrededor de 1.800 pacientes. La mortalidad hospitalaria fue del 35,9% en el grupo tratado con albúmina y del 37,7% en el grupo tratado con cristaloides (p = 0,43) (Voigt, comunicación personal)³⁶. Los investigadores del estudio ALBIOS³⁷ han sugerido en declaraciones posteriores que, a la espera de los resultados definitivos a los 90 días, la albúmina podría ser efectiva en los pacientes más graves con shock séptico (un nuevo subgrupo no predefinido en el protocolo del ensayo).

El metaanálisis realizado tras la inclusión de los nuevos estudios (total de 20 estudios, con 6.666 pacientes) muestra una I² del 0% y una OR ponderada (efectos fijos) de 0,90 (IC 95%: 0,80-1,01; p = 0,07) (ver suplemento online). Por tanto, la inclusión de los nuevos estudios en el metaanálisis no cambió sustancialmente la valoración ya descontada de la imprecisión. En consecuencia, se decidió no reducir la calidad de la evidencia en un grado adicional debido a sesgo de publicación.

De acuerdo con esta valoración (tabla 2), la evidencia de que la inclusión de albúmina en la reanimación hemodinámica inicial de los pacientes con sepsis grave y shock séptico reduce la mortalidad es de baja calidad (grado C). Esto significa que nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada, y el efecto verdadero de la albúmina puede ser sustancialmente diferente del estimado por el metaanálisis (reducción de la mortalidad del 18%).

Fuerza de la recomendación

La fuerza de la recomendación depende básicamente de la relación riesgo-beneficio, de las preferencias y, ocasionalmente, de los costes de la intervención^{24,25}. El sistema GRADE establece 2 grados de recomendación (1:

fuerte; 2: débil) a favor o en contra de la intervención. Una relación riesgo-beneficio claramente favorable debería acompañarse de una recomendación fuerte a favor, ya que la mayoría de los pacientes bien informados optarían por dicha alternativa. Cuando la relación riesgo-beneficio es menos clara (debido a la baja calidad de la evidencia o a la existencia de efectos adversos importantes), la fuerza de la recomendación es débil y obliga frecuentemente a considerar las preferencias del paciente y los costes de la intervención.

Dada la baja calidad de la evidencia sobre la efectividad de la albúmina en la sepsis, cualquier estimación de su coste-efectividad resulta elucubrativa. Sí podemos estimar, sin embargo, el coste unitario del tratamiento. El precio de venta de laboratorio (PVL) de 100 cc de albúmina humana al 20% es de unos 57 €, mientras que el PVL aproximado de 100 cc de suero salino es de 1 €. Con la pauta de tratamiento del estudio EARSS (100 cc de albúmina al 20% cada 8 h durante 3 días) el coste unitario por tratamiento ascendería por tanto a unos 510 €. Asumiendo una reducción del riesgo de mortalidad con albúmina del 2,9% (equivalente a la estimada tras excluir los estudios pediátricos), habría que tratar a 35 pacientes con albúmina para evitar una muerte adicional. Por lo tanto, ello supondría un coste farmacológico de unos 17.850 € por caso evitado. Y si asumimos una reducción de la mortalidad del 0,5% (equivalente al umbral que nos habíamos fijado provisionalmente al discutir la imprecisión), el coste se elevaría a 102.000 € por caso evitado.

Esta información fue discutida por un grupo de expertos clínicos y metodólogos que propusieron mayoritariamente una recomendación débil en contra de la utilización de albúmina en adultos con sepsis grave y shock séptico (GRADE 2C) (ver detalles en el suplemento online).

Esta conclusión contrasta con las últimas recomendaciones de las guías de la *Surviving Sepsis Campaign*, que sugieren la utilización de albúmina en la reanimación hemodinámica de pacientes con sepsis grave y shock séptico que requieren cantidades sustanciales de cristaloides (GRADE 2C)⁷. Desgraciadamente, los autores de las guías no aportan el «perfil de evidencia» explícito en que basan sus conclusiones, por lo que solo podemos hacer unas consideraciones generales sobre estas discrepancias. En primer lugar, las recomendaciones finalmente publicadas suponen una rectificación de anteriores declaraciones de los portavoces de la *Sepsis Campaign* que anunciaban para las nuevas guías una recomendación GRADE 2B a favor de la utilización de albúmina en los pacientes con sepsis grave y shock séptico con hipoalbuminemia confirmada o probable^{6,38}. Esta rectificación supone un cambio en la población específica a la que se aplica la recomendación (pacientes con hipoalbuminemia frente a pacientes que requieren grandes cantidades de cristaloides) que resulta difícil de explicar si tenemos en cuenta que las nuevas guías no aportan ninguna evidencia específica para el grupo de pacientes con altos requerimientos de fluidos³⁹. En segundo lugar, las nuevas guías ignoran una parte importante de la evidencia como el estudio FEAST (que desacredita los resultados de estudios en niños, cuyo efecto es determinante para las conclusiones del metaanálisis) o el estudio ALBIOS (cuyos resultados fueron presentados junto a los del EARSS en el xxv Congreso Europeo de la ESICM, pero que no es citado en el documento final). En tercer lugar, las nuevas recomendaciones ignoran el coste de la albúmina,

un aspecto que resulta esencial en una situación como la actual en la que la relación riesgo-beneficio es incierta.

Conclusiones

La calidad de la evidencia sobre la efectividad de la albúmina en pacientes con sepsis grave y shock séptico es baja. A la espera de la publicación de los resultados definitivos de los estudios en marcha^{34,35}, dado su elevado coste y la incertidumbre existente sobre la relación riesgo-beneficio de la albúmina se sugiere no utilizar soluciones de albúmina en pacientes con sepsis grave y shock séptico (GRADE 2C).

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

A los miembros del panel de expertos que participaron en la votación sobre la fuerza de la recomendación de la albúmina: Drs. Manuel Cervera Montes, José Ignacio Emparanza Knörr, Vicente Ruiz García, Eduardo López Briz, José Ignacio Pijoan Zubizarreta y Roberto Reig Valero (ver suplemento online). Al Dr. Ingo Voigt (Elisabeth Krankenhaus Essen) por facilitar los resultados provisionales del estudio ALBIOS.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2013.03.007>.

Bibliografía

1. Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers. Human albumin administration in critically ill patients: Systematic review of randomised controlled trials. *BMJ*. 1998;317:235-40.
2. Roberts I, Blackhall K, Alderson P, Bunn F, Schierhout G. Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;CD001208.
3. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J, Norton R. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med*. 2004;350:2247-56.
4. Finfer S, McEvoy S, Bellomo R, McArthur C, Myburgh J, Norton R. Impact of albumin compared to saline on organ function and mortality of patients with severe sepsis. *Intensive Care Med*. 2011;37:86-96.
5. Delaney AP, Dan A, McCaffrey J, Finfer S. The role of albumin as a resuscitation fluid for patients with sepsis: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2011;39:386-91.
6. Reinhart K, Perner A, Sprung CL, Jaeschke R, Schortgen F, Johan Groeneveld AB, et al. Consensus statement of the ESICM task force on colloid volume therapy in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2012;38:368-83.
7. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012. *Crit Care Med*. 2013;41:58.
8. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: An emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336:924-6.
9. Groeneveld AB, Navickis RJ, Wilkes MM. Update on the comparative safety of colloids: A systematic review of clinical studies. *Ann Surg*. 2011;253:470-83.
10. Vincent JL, Navickis RJ, Wilkes MM. Morbidity in hospitalized patients receiving human albumin: A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Crit Care Med*. 2004;32:2029-38.
11. Rackow EC, Falk JL, Fein IA, Siegel JS, Packman MI, Haupt MT, et al. Fluid resuscitation in circulatory shock: A comparison of the cardiorespiratory effects of albumin, hetastarch, and saline solutions in patients with hypovolemic and septic shock. *Crit Care Med*. 1983;11:839-50.
12. Metildi LA, Shackford SR, Virgilio RW, Peters RM. Crystalloid versus colloid in fluid resuscitation of patients with severe pulmonary insufficiency. *Surg Gynecol Obstet*. 1984;158:207-12.
13. Boldt J, Heesen M, Welters I, Padberg W, Martin K, Hempelmann G. Does the type of volume therapy influence endothelial-related coagulation in the critically ill? *Br J Anaesth*. 1995;75:740-6.
14. Boldt J, Heesen M, Muller M, Papsdorf M, Hempelmann G. The effects of albumin versus hydroxyethyl starch solution on cardiorespiratory and circulatory variables in critically ill patients. *Anesth Analg*. 1996;83:254-61.
15. Boldt J, Mueller M, Menges T, Papsdorf M, Hempelmann G. Influence of different volume therapy regimens on regulators of the circulation in the critically ill. *Br J Anaesth*. 1996;77:480-7.
16. Boldt J, Muller M, Heesen M, Heyn O, Hempelmann G. Influence of different volume therapies on platelet function in the critically ill. *Intensive Care Med*. 1996;22:1075-81.
17. Boldt J, Muller M, Mentges D, Papsdorf M, Hempelmann G. Volume therapy in the critically ill: Is there a difference? *Intensive Care Med*. 1998;24:28-36.
18. Van der Heijden M, Verheij J, van Nieuw Amerongen GP, Groeneveld AB. Crystalloid or colloid fluid loading and pulmonary permeability, edema, and injury in septic and nonseptic critically ill patients with hypovolemia. *Crit Care Med*. 2009;37:1275-81.
19. Sun X, Briel M, Walter SD, Guyatt GH. Is a subgroup effect believable? Updating criteria to evaluate the credibility of subgroup analyses. *BMJ*. 2010;340:c117.
20. Boldt J, Heesen M, Padberg W, Martin K, Hempelmann G. The influence of volume therapy and pentoxifylline infusion on circulating adhesion molecules in trauma patients. *Anaesthesia*. 1996;51:529-35.
21. Boldt inquiry concludes: False findings in at least 10 studies, but no harm to patients. [cited 26 Diciembre 2012]. Disponible en: <http://retractionwatch.wordpress.com/category/by-author/joachim-boldt-retractions>
22. Maitland K, Pamba A, English M, Peshu N, Marsh K, Newton C, et al. Randomized trial of volume expansion with albumin or saline in children with severe malaria: Preliminary evidence of albumin benefit. *Clin Infect Dis*. 2005;40:538-45.
23. Veneman TF, Oude Nijhuis J, Woittiez AJ. Human albumin and starch administration in critically ill patients: A prospective randomized clinical trial. *Wien Klin Wochenschr*. 2004;116:305-9.
24. Rackow EC, Mecher C, Astiz ME, Griffel M, Falk JL, Weil MH. Effects of pentastarch and albumin infusion on cardiorespiratory function and coagulation in patients with severe sepsis and systemic hypoperfusion. *Crit Care Med*. 1989;17:394-8.
25. Maitland K, Pamba A, English M, Peshu N, Levin M, Marsh K, et al. Pre-transfusion management of children with severe malarial anaemia: A randomised controlled trial of intravascular volume expansion. *Br J Haematol*. 2005;128:393-400.
26. Akech S, Gwer S, Idro R, Fegan G, Eziefula AC, Newton CR, et al. Volume expansion with albumin compared to gelofusine in children with severe malaria: Results of a controlled trial. *PLoS Clin Trials*. 2006;1:e21.

27. Friedman G, Jankowski S, Shahla M, Gomez J, Vincent JL. Hemodynamic effects of 6% and 10% hydroxyethyl starch solutions versus 4% albumin solution in septic patients. *J Clin Anesth.* 2008;20:528–33.
28. Dolecek M, Svoboda P, Kantorova I, Scheer P, Sas I, Bibrova J, et al. Therapeutic influence of 20% albumin versus 6% hydroxyethylstarch on extravascular lung water in septic patients: A randomized controlled trial. *Hepatogastroenterology.* 2009;56:1622–8.
29. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Rind D, et al. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence—imprecision. *J Clin Epidemiol.* 2011;64:1283–93.
30. Pogue JM, Yusuf S. Cumulating evidence from randomized trials: Utilizing sequential monitoring boundaries for cumulative meta-analysis. *Control Clin Trials.* 1997;18:580–93, discussion 661–666.
31. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2001;345:1368–77.
32. Balshem H, Helfand M, Schunemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol.* 2011;64:401–6.
33. Maitland K, Kiguli S, Opoka RO, Engoru C, Olupot-Olupot P, Akech SO, et al. Mortality after fluid bolus in African children with severe infection. *N Engl J Med.* 2011;364:2483–95.
34. Kleppe C. Congress of the European Society of Intensive Care Medicine Berlin 2011: Hot Topics Session. *Neth J Crit Care.* 2012;16:63–4.
35. Caironi P, Gattinoni L. The clinical use of albumin: The point of view of a specialist in intensive care. *Blood Transfus.* 2009;7:259–67.
36. Voigt I. 2012 [consultado 29 Dic 2012]. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Ingo_Voigt/answers/?ev=brs_ans
37. Scharff S. The ALBIOS Trial: Albumin in Severe Sepsis? [ESICM News] 2013. [consultado 23 Abr 2013]. Disponible en: <http://www.esicm.org/news-article/icTV-video-ALBIOS-Trial-Albumin-Severe-Sepsis-Gattinoni>
38. Artigas A, Niederman MS, Torres A, Carlet J. What is next in sepsis: Current trials in sepsis. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2012;10:859–62.
39. Latour-Perez J. New recommendations for the use of serum albumin in patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med.* 2013; en prensa.