

Importancia de la implementación de protocolos institucionales para el uso de albúmina

Rafael Pineda L.⁽¹⁾, Marcela Jirón A.⁽²⁾, Paz Sánchez I.⁽²⁾

⁽¹⁾Servicio de Farmacia, HCUCH.

⁽²⁾Departamento de Ciencias y Tecnología Farmacéuticas, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas, U. de Chile.

Financiamiento: Proyecto OAIC 2011/010: Adherencia a la norma de uso restringido de albúmina en un hospital universitario.

SUMMARY

Intravenous fluid administration to maintain or restore fluid balance is a common intervention within a hospital. The choice between crystalloids or colloids affects patient outcome. Albumin is an important and expensive therapeutic tool, with as many clinical advantages as controversial costs associated. Evidence indicates that only in certain indications, albumin is cost-effective and its effects in many treatments are equally effective than crystalloids, an alternative much less expensive. The SAFE study, a large, multi-centre, randomized blind trial, in intensive care units (ICU) units, suggests that use of albumin or saline solution gives similar outcomes, regardless patient's baseline serum albumin concentration. Since firsts attempts to implement protocols in albumin use, hospitals have seen many cases of unproper albumin utilization, decrease in albumin utilization, and savings in medication costs, with no effects on mortality in ICU patients. At Clinical Hospital of Universidad de Chile, an albumin protocol has been developed and has been developed an implemented since 2008. Its effects in level and use tendencies before and after protocol, costs shifts, and albumin utilization, are subjects of research.

INTRODUCCIÓN

La albúmina es una proteína formada por una cadena simple de 585 aminoácidos, que tiene un peso molecular de 66458 Da y posee 17 puentes disulfuro que forman 8 anillos dobles y uno simple. Contribuye con un 75 al 85% de la presión oncótica plasmática, a pesar de que sólo representa un 50 a 60% de la concentración proteica plasmá-

tica⁽¹⁻³⁾. El centro de la molécula está formado por radicales hidrófobos que constituyen puntos de fijación para numerosos ligandos, mientras que la parte externa está constituida por radicales hidrófilos. Su estructura proteica cuaternaria, aunque sufra modificaciones según el pH, la temperatura o bajo la influencia de ligandos, presenta un obstáculo espacial restringido de 141x42Å que limita su paso a través de la membrana capilar y permite

garantizar su poder oncótico. En condiciones fisiológicas, su punto isoeléctrico está comprendido entre 4,0 y 5,6 y es una molécula electronegativa que puede llegar a retener hasta 14 cationes monovalentes, lo cual aumenta significativamente su poder coloidosmótico y dificulta su paso a través de la membrana capilar, fundamentalmente en el riñón⁽¹⁾.

En condiciones fisiológicas, existe en el plasma humano un estado estacionario entre su síntesis y su metabolismo, su concentración varía de 3,5 a 4,5 g/dL⁽³⁾, su velocidad normal de síntesis es de aproximadamente 0,2 g/Kg de peso corporal al día y su vida media de eliminación es de 17 a 18 días, siendo la presión coloido-oncótica en el hígado el factor regulador de su síntesis⁽¹⁾. Para mantener la concentración sanguínea de albúmina cuando ocurre catabolismo, diariamente el 90% de la albúmina retorna por la circulación linfática al espacio vascular, lo cual es definido por diversas variables entre las que se destacan la presión hidrostática intersticial y la presión venosa⁽¹⁾.

La síntesis de esta molécula ocurre exclusivamente en los hepatocitos y no se almacena en ellos, sino que es inmediatamente excretada al sistema linfático hepático o pasa a la circulación sanguínea a través de los sinusoides⁽²⁾ y luego permanece en la sangre debido a que no cruza la mayoría de los capilares, por lo que contribuye a la presión oncótica plasmática, inhibiendo la salida de fluidos del compartimento intravascular al tejido intersticial y promoviendo su reabsorción desde el espacio intersticial⁽⁴⁾.

El modelo farmacocinético que mejor explica la distribución de albúmina es el bicompartimental, en el cual el espacio intersticial es dos veces más grande que el espacio intravascular, encontrándose entre un tercio y el 40% de la albúmina se encuentra en el espacio intersticial y el resto en el espacio intravascular⁽¹⁻³⁾.

Entre sus múltiples funciones, albúmina permite el transporte de compuestos químicos tales como ácidos grasos libres, sales biliares, bilirrubina, aminoácidos y hormonas como cortisol y tiroxina; permite regular la fracción ionizada de ciertos cationes como el calcio y magnesio; tiene un efecto neutralizante, por ejemplo, de xenobióticos tóxicos para el sistema nervioso central como la bilirrubina; fija medicamentos circulantes en el plasma bajo su forma ionizada y permite establecer un equilibrio entre su forma activa e inactiva. Adicionalmente ayuda a regular niveles de óxido nítrico con lo que podría tener participación en la génesis del *shock séptico*⁽¹⁾, además de posibles efectos inmunomoduladores e inmunosupresores⁽⁵⁾, entre otras.

Se ha visto que albúmina también actúa como un captador de radicales libres, liberados en sepsis, inflamación o isquemia, evitando la peroxidación lipídica y la lesión de las membranas celulares. El mecanismo sugerido se basa en que dentro de su estructura incluye un grupo tiol que contiene un radical sulfhidrilo (-SH) con propiedades antioxidantes que han sido demostradas en el contexto de un daño pulmonar agudo⁽⁵⁾.

Comercialmente, albúmina es preparada a partir de un *pool* de plasma humano por precipitación alcohólica, que luego es pasteurizada por lo menos 10 horas a +60°C. Las especialidades farmacéuticas deben contener <200µl de aluminio, y no contener isoagutininas⁽³⁾. Las preparaciones habitualmente encontradas de albúmina purificada pueden ser hipooncóticas (soluciones al 4%), isooncóticas (soluciones al 5%), o hiperoncóticas (al 20 o 25%)⁽³⁾. Ellas, por su alta carga neta, poseen una excelente capacidad de unirse a moléculas, tales como el agua, con un tiempo medio de residencia de ~4 horas y un poder de expansión volémica teórica de 18 a 20 mL por gramo de albúmina administrado.

ALBÚMINA COMO EXPANSOR PLASMÁTICO

El mercado farmacéutico ofrece una gran cantidad de soluciones intravenosas para el reemplazo de fluidos, que principalmente se dividen en dos categorías: coloides y cristaloides, y la diferencia fisiológica principal es que los primeros generan una presión osmótica coloidal (COP, en inglés). Las indicaciones apropiadas de uso para cada una de estas soluciones han sido debatidas por décadas⁽⁶⁾.

Entre los coloides se encuentran los sintéticos (gelatinas, dextrans y almidones) y los no sintéticos (derivados del plasma, refiriéndose en este caso a la albúmina)⁽⁶⁾. Los factores que pueden influenciar la elección del fluido en pacientes enfermos incluyen las preferencias clínicas individuales, la tolerancia al tratamiento, su seguridad y su costo⁽⁷⁾.

Las técnicas actuales de purificación, considerando el origen de la albúmina, hacen que los efectos secundarios sean raros y, de acuerdo a la fabricación, son teóricamente improbables las complicaciones infecciosas, bacterianas y virales. Cuando ocurren, se observan escalofríos y reacciones febriles que se producen principalmente en el transcurso de los intercambios plasmáticos, tal vez por la utilización de grandes volúmenes. Además no tendrían efectos adversos en la hemostasia, ya que no se cuentan con reportes clínicos de una tendencia aumentada al sangrado. Solamente se han escrito como complicaciones potenciales de su infusión, la disminución de los niveles de calcio ionizado que pueden conducir a alteraciones de la función miocárdica⁽¹⁾.

En cambio, los coloides sintéticos modernos se mantienen como alternativa más económica para mantener la presión coloidosmótica a pesar de que han sido asociados con coagulopatía, reacciones anafilácticas y a daño de órganos^(3,6). No obstante, los coloides presentan ventajas con respecto a los cristaloides de acuerdo a la Ley de Starling que explica el flujo de fluidos a través de la membrana

capilar con respecto a las presiones hidrostáticas y oncóticas⁽⁸⁾, ya que producen una mayor expansión de volumen plasmático por unidad infundida y una mejor mantención de la COP⁽⁶⁾.

Por décadas, la administración de albúmina ha sido uno de los tratamientos más frecuentemente usados en pacientes con cirrosis hepática descompensada. Inicialmente, la principal indicación fue para el manejo de la ascitis a tensión, donde se consideró que la hipoalbuminemia era el factor clave en la generación de este desorden, además de que la expansión del volumen plasmático mejora el efecto de furosemida y espironolactona. Actualmente, las principales indicaciones de la albúmina son el tratamiento y la prevención de la disfunción circulatoria severa y el síndrome hepatorenal que usualmente aparece en pacientes cirróticos junto con infecciones bacterianas, particularmente peritonitis bacteriana espontánea⁽⁴⁾; en tales situaciones se ha visto que el uso de albúmina asociada a un tratamiento antibiótico reduce significativamente la mortalidad⁽⁹⁾. Además, se han descrito beneficios en la prevención de la disfunción circulatoria asociada a paracentesis terapéutica⁽⁴⁾, donde ha mostrado ser más efectivo que otros expansores⁽⁹⁾.

Los beneficios del uso intravenoso de albúmina en el manejo de pacientes con enfermedades hepáticas avanzadas no se limitan a uso efecto expansor, sino que también mejoran la función circulatoria, debido a su capacidad antioxidante y a su habilidad de unirse y bloquear las citoquinas circulantes. Asimismo la diálisis con albúmina es usada en el procedimiento de soporte hepático MARS® (*Molecular Adsorbent Recirculating System*), que no solo ha mostrado mejorar la encefalopatía hepática, sino que también es efectivo en ciertos pacientes con falla hepática aguda⁽⁴⁾.

En muchos casos, la expansión volémica real no se comporta como se espera teóricamente, como ocu-

re cuando hay pérdida de sangre o en cirugía mayor, ya que a la disminución del volumen plasmático se acompaña a una disminución de agua intersticial intercambiable y una reducción del 20 al 30% del gasto linfático que limita la movilización de la albúmina extravascular⁽¹⁾. En los casos en que existe una permeabilidad microvascular aumentada o fuga capilar como en sepsis, quemados y otras enfermedades agudas, no se refleja el principio de Starling⁽⁸⁾, ya que puede provocar un exceso de albúmina en la zona extravascular, provocando una expansión excesiva de volumen donde no se desea. Adicionalmente la aceleración del catabolismo de la albúmina durante procesos inflamatorios o sépticos, puede ser causa de hipoalbuminemia, por lo tanto, la velocidad de administración debiera considerarse como un factor a tener en cuenta⁽¹⁾. Por otro lado, se ha visto que la correlación entre la presión coloidsmótica y los niveles séricos de albúmina es pobre en pacientes críticos, encontrándose que la albúmina sérica contribuye solo con un 17% de la presión coloidsmótica en estos pacientes, lo que puede explicar por qué la suplementación de albúmina solamente para el tratamiento de hipoalbuminemia es inefectiva⁽²⁾.

Es importante considerar que la resucitación con fluidos en hipovolemia es un pilar del manejo médico en los pacientes críticos, especialmente en pacientes con trauma, quemaduras, cirugía mayor o sepsis, ya que pierden grandes cantidades de sangre, por lo que se usan para mantener la presión sanguínea y reducir el riesgo de muerte. En el caso de la albúmina, su concentración sérica es uno de los factores que tienen mayor relación con la mortalidad y se relaciona inversamente⁽¹⁰⁾. Se ha visto que por cada caída de 0,25 g/dL en los niveles de albúmina, el riesgo de prolongar la estadía en el hospital aumenta un 16%⁽⁵⁾ y el riesgo de mortalidad aumenta un entre 24 y 56%⁽¹¹⁾, otro estudio en neonatos menciona que por cada 1 g/dL de disminución de la albúmina sérica, aumentan las probabilidades de morbilidad y mortalidad en un 89 y 137% respectivamente⁽²⁾. Y

en pacientes ambulatorios, la morbimortalidad aumenta progresivamente con la reducción de 4.5 a 2.2 mg/dL⁽⁵⁾.

Numerosos estudios han planteado resultados controversiales con respecto al uso de la albúmina y las soluciones salinas. Algunos plantean que estos tratamientos deben considerarse clínicamente equivalentes para la resucitación a través de volumen intravascular en una población heterogénea de pacientes de la UCI, concluyendo también que la resucitación con fluidos que contienen albúmina no aumenta significativamente el riesgo de muerte⁽⁷⁾, sino que incluso provocaría una reducción del riesgo relativo de mortalidad, pero que no sería estadísticamente significativo⁽⁵⁾. Además, en pacientes bajo cirugía de *bypass* coronario, en tratamiento con coloides, la albúmina se asoció con un 25% menos de mortalidad comparando con otros⁽⁸⁾.

Por otro lado, se ha planteado que la administración de fluidos que contienen albúmina resulta con un 6% de aumento del riesgo absoluto de muerte cuando es comparado con la administración de cristaloides.

Además, numerosos estudios no han logrado establecer mejoría en la sobrevida de los pacientes con depleción de volumen, incluyendo sepsis con la administración de albumina para la expansión volémica. Otros autores han sugerido efectos beneficiosos en la hemodinamia global, los trastornos microcirculatorios e incluso la atenuación de la respuesta inflamatoria, con el empleo de albúmina como parte de la estrategia de reemplazo de volumen durante la fase inicial del *shock* hemorrágico, previo al desarrollo de la respuesta inflamatoria sistémica con el consiguiente aumento de la permeabilidad endotelial⁽¹⁾. Por otra parte, en estudios de resucitación de *shock* por quemaduras, se ha mostrado la falta de eficacia de la albúmina en la incidencia de la disfunción orgánica múltiple⁽⁸⁾.

EVIDENCIAS CLÍNICAS

Los resultados de investigaciones han dejado muchas inseguridades clínicas en el efecto de la albúmina en la sobrevida de pacientes críticos. El estudio multicéntrico SAFE (*Saline versus Albumin Fluid Evaluation*)⁽¹²⁾, que incluyó 6.997 pacientes ingresados a unidades de cuidado intensivo que requerían fluidoterapia, los siguió durante 28 días y concluyó que no hubo diferencias en la mortalidad general, durante el periodo de tiempo estudiado, entre los que recibieron albúmina y los que recibieron solución salina. Tampoco hubo diferencias en el tiempo de estadía en la UCI ni de hospitalización, el tiempo de duración de la ventilación mecánica o terapia de reemplazo renal. Este estudio además documentó que la albúmina no tiene beneficios claros en la resucitación con fluidos en la mayoría de los pacientes críticamente enfermos⁽⁸⁾, solamente se encontró una pequeña diferencia en los pacientes que tenían diferentes concentraciones de albúmina sérica: los que tenían una concentración mayor a 2,5g/dL y resucitados con albúmina presentaron una estadía más corta (diferencia promedio de 0,6 días)⁽¹²⁾.

Un análisis de subgrupos en este mismo estudio dio como resultado que en pacientes con trauma, la administración de albúmina fue asociada con una tendencia a aumentar la mortalidad⁽¹³⁾, especialmente en aquellos pacientes con daño cerebral traumático. En pacientes con sepsis severa se encontró que el uso de albúmina se asociaba con una tendencia a reducir la mortalidad⁽⁸⁾. Luego otro estudio del mismo grupo se publicó en el año 2004 en pacientes quemados e hipoproteinéuticos, donde se vio que la administración de albúmina podría aumentar la mortalidad al comparar con alternativas más baratas como la solución salina⁽¹¹⁾.

Un metaanálisis de 55 estudios controlados en los cuales se incluyen pacientes con trauma, cirugía, hipoalbuminemia, ascitis y pacientes neonatos,

encontró que la suplementación con albúmina no aumenta la mortalidad y aunque sugiere que la suplementación es segura, este análisis no muestra que mejora los resultados de los pacientes⁽²⁾.

En pacientes pediátricos quemados con niveles de albúmina sérica sobre 2.5 g/dL comparado con pacientes con niveles sobre 1.5 g/dL se encontró que su uso no está relacionado con un mejoramiento en el requerimiento de fluidos, requerimiento de ventilación, tratamiento de antibióticos, requerimiento de alimentación, tiempo de estadía, mortalidad, etc.⁽²⁾. En los pocos estudios relacionados con el uso de albúmina en neonatos y niños, la mayoría muestra que no hay beneficio consistente comparado con el uso de soluciones de cristaloideos. Asimismo la administración de albúmina no estaría indicada en neonatos para el tratamiento inicial de hipotensión, distrés respiratorio o transfusiones parciales, injuria por quemaduras o suplementación alimentaria⁽²⁾. Basado en la evidencia, la albúmina debe ser usada rara vez en los neonatos de la UCI y debiera ser indicada en el tratamiento de hipovolemia sólo luego que la infusión de cristaloideos haya fallado⁽²⁾.

Al estudiar el efecto de la resucitación con fluidos en la función pulmonar en adultos críticos y cuando se compara con cristaloideos, el uso de albúmina no es más efectivo en la disfunción pulmonar en pacientes con trauma, luego de cirugías y en aquellos que presenten *shock* hipovolémico. Así también en estudios con animales hipoproteinéuticos en tratamiento con cristaloideos, se ha visto una asociación con edema pulmonar y sistémico⁽²⁾.

Revisiones de Cochrane realizadas en el 2003 y 2008 demostraron que no hay evidencia de que la resucitación con coloides reduce el riesgo de muerte, comparado con los cristaloideos en pacientes con trauma, quemaduras o luego de una cirugía^(13,14). Considerando estos antecedentes, los autores plantean que es difícil entender que aún se justifique

su uso en esos pacientes⁽¹⁴⁾. Posteriormente, otra revisión de Cochrane del año 2011 que incluyó 38 estudios y 10.842 pacientes, concluyó que en pacientes con hipovolemia no hay evidencia que albúmina reduzca la mortalidad cuando se compara con alternativas más económicas (solución salina), y que tampoco reduzca la mortalidad en pacientes críticos con hipoalbuminemia y quemaduras⁽¹⁵⁾.

IMPLEMENTACIÓN DE GUÍAS CLÍNICAS

La elección de los fluidos tiene implicaciones considerables en el costo⁽¹⁴⁾, ya que la albúmina es el coloide más caro disponible. Es dos veces más costosa que el almidón hidroxietílico (HES) y más de 30 veces que los cristaloides como el cloruro de sodio o el Ringer lactato⁽¹¹⁾, incluso se menciona que en el estudio SAFE el costo de tratamiento para cada paciente tratado con albúmina es 75 veces el costo de la solución isotónica de cloruro de sodio⁽⁸⁾. Estadísticas indican que a nivel mundial durante el año 1998 fueron administradas 300 a 400 toneladas de albúmina y que este producto llega a significar el 30% del presupuesto de farmacia en muchos hospitales. Y a pesar de varias advertencias de restringir el uso de albúmina, hay datos que indican que la industria de productos del plasma habría puesto en marcha un programa internacional de 1.4 millones de libras británicas para promoverla⁽¹⁶⁾.

Entonces, a pesar de ser la solución de llenado vascular más fisiológica, su alto costo, delicado transporte y almacenamiento, y la disponibilidad limitada, además de sus indicaciones controversiales en enfermos críticos, se vuelve imperativo que su uso sea restringido a las indicaciones por su eficacia⁽⁸⁾. Las primeras guías clínicas o protocolos de uso que se aplican datan de 1975, cuando el Instituto Nacional de Salud editó reglas para la prescripción de albúmina en Estados Unidos⁽¹⁷⁾. En la actualidad se encuentran disponibles en diversos países, en los que se ha permitido concluir que a pesar de contar

con guías clínicas de uso de albúmina, un 9,4% de los pacientes no tenían una indicación adecuada para su uso⁽⁸⁾. En Bélgica, en 1996 se decidió establecer un Estudio de Utilización de Albúmina que permitió iniciar una discusión con respecto a las prescripciones clínicas y se vio que hubo una disminución del 50% en cinco años en el consumo⁽¹⁸⁾. En Italia se estudió el uso de albúmina versus coloides no proteicos y se encontró que en un 24% de los casos el uso fue apropiado, en un 62% inapropiado y no se pudo evaluar en un 14%. Además se llegó a un acuerdo de que la implementación de guías clínicas permite reducir el inapropiado uso de albúmina⁽¹⁹⁾. En París, luego del consenso hubo una disminución del 10% mensual en promedio en el uso, hasta llegar un año después a un 70% de disminución. Además se llegó a la conclusión de que llegar a consensos en la prescripción prueba ser un método eficiente, con el que se crea un gran ahorro a la salud pública⁽²⁰⁾.

En ciertos países como Cuba, Estados Unidos y Brasil se han implementado protocolos, llegando a consenso y se han obtenido dosis recomendadas de uso que han conducido a una reducción significativa en un 54% del uso y los costos en un 56%. Por otra parte, esta restricción de uso no ha tenido un impacto en la mortalidad de los pacientes UCI, usando como indicador el índice APACHE (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*), ni hubo diferencias significativas en el tiempo de estadía en la UCI, y además se vio que en el tiempo estos resultados se mantenían⁽⁸⁾. Y en Brasil se concluye que el principio de las prescripciones restringidas es efectivo para la reducción de costos, ya que según las recomendaciones de la ANVISA (Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria), el 60% de las prescripciones no cumplen con los criterios establecidos, y la mitad de los pacientes tienen niveles séricos sobre 2 g/dL, lo que puede corresponder a 8000g de albúmina mal usados que implican 16 o 20 mil dólares gastados inapropiadamente⁽⁵⁾.

En Chile se desconoce la aplicación de protocolos en el uso de albúmina en pacientes hospitalizados. Desde el año 2008, en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile se ha implementado un programa de protocolo de uso para este medicamento, en el cual se llegó a consensos de diagnósticos en los que se aprueba su uso, la dosis y tiempo de tratamiento para muchos de ellos, además de las condiciones que debe presentar el paciente para acceder al medicamento. Un proyecto de investigación en curso permitirá evaluar los niveles y tendencias de utilización de albúmina antes y durante la implementación de la norma de uso, la variación

en los costos directos y eventualmente el posible efecto del protocolo de uso sobre la mortalidad de pacientes y duración de hospitalización en los servicios clínicos estudiados.

Albúmina es un producto usado como expansor plasmático desde hace mucho tiempo; sin embargo, su efectividad y su relación costo beneficio no permiten aconsejar su uso como medicamento de primera línea salvo en indicaciones muy específicas. La implementación de protocolos institucionales de uso permitirá un manejo más racional de este valioso recurso terapéutico.

REFERENCIAS

1. Lobaina Bárzaga Gladis A., Mena Miranda Vivian R., Vialat Soto Vivian, Rojo Cáceres Ibis, Pleguezuelos Rodríguez Eduardo. Reemplazo de volumen: Coloides (I). *Rev Cubana Pediatr* (on line) 2004;76.
2. Uhing MR. The albumin controversy. *Clin Perinatol* 2004;31:475-88.
3. Boldt J. Use of albumin: an update. *Brit J Anaesth* 2010;104:276-84.
4. Arroyo V, Fernández J. Pathophysiological basis of albumin use in cirrhosis. *Ann Hepatol* 2011;10 Suppl 1:S6-14.
5. Falcao H, Japiassu NM. Albumin in critically ill patients: controversies and recommendations. *Rev Bras Ter Intensiva* [online] 2011;23:87-95.
6. American Thoracic Society. Evidence-based colloid use in the critically ill: American Thoracic Society Consensus Statement. *Am J Respir Crit Care Med*;170:1247-59.
7. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J, Norton R *et al.* A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Eng J Med* 2004;350:2247-56.
8. Charles A, Purtil M, Dickinson S, Kraft M, Pleva M, Meldrum C *et al.* Albumin use guidelines and outcome in a surgical intensive care unit. *Arch Surg* 2008;143:935-9.
9. Terg R. Use of albumin in the treatment of cirrhosis: introduction. *Ann Hepatol* 2011;10 Suppl 1:S5.
10. Story D. Postoperative mortality and complications. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2011;25:319-27.
11. Alderson P, Bunn F, LiWan Po A, Li L, Roberts I, Schierhout G. Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(1):CD001208.
12. The SAFE Study Investigators. Effects of baseline serum albumin concentration on outcome of resuscitation with albumin or saline in patients in intensive care units: analysis of data from the saline versus albumin fluid evaluation (SAFE) study. *BMJ* 2006;333:1044.
13. Bunn F, Alderson P, Hawkins V. Colloid Solutions for Fluid Resuscitation. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;1:CD001319.
14. Perel P, Roberts I. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;6:CD000567.
15. Roberts I, Blackhall K, 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* 2004;18;CD000567.
16. Jain R, Chakravorty N, Chakravorty D, Bhattacharya PK, Yadava A, Agarwal RC. Albumin: an overview of its place in current clinical practice. *Indian J Anaesth* 2004;48:433-8.
17. Matos GC, Rozenfeld S, Martins M. Human albumin use at hospitals in the Metropolitan Region of Rio de Janeiro, Brazil. *Cad Saude Publica* 2010;26:981-90.
18. Somers A, Bauters T, Robays H, Bogaert M, Colardyn F. Evaluation of human albumin use in a university hospital in Belgium. *Pharm World Sci* 2002;24:111-6.

19. Martelli A, Strada P, Cagliani I, Brambilla G. Guidelines for the clinical use of albumin: comparison of use in two italian hospitals and a third hospital without guidelines. *Current Therapeutic Research* 2003;64:676-84.
20. Debrix I, Combeau D, Stephan F, Benomar A, Becker A. Clinical practice guidelines for the use of albumin: results of a drug use evaluation in a Paris hospital. *Pharm World Sci* 1999;21:11-6.

CORRESPONDENCIA



QF. Rafael Pineda López
Servicio de Farmacia
Hospital Clínico Universidad de Chile
Santos Dumont 999, Independencia, Santiago
Fono: 2978 8404
E-mail: rpineda@redclinicauchile.cl