



LECTURA CRÍTICA DE ARTÍCULO

Uso de albúmina en la resucitación del paciente séptico. ¿En qué punto estamos?

Artículo original: Delaney AP, Dan A, McCffrey J, Finfer S. The role of albumine as a resuscitation fluid for patients with sepsis: A systematic review and meta-analysis. Crit Care Med 2011; 39: 386-390. ([PubMed](#)) (PMID: 21248514)

Monserrat C (1), Paz Martín D (2), Valdivia A (1).

(1)Hospital de Denia, Alicante.

(2)Complejo hospitalario de Toledo.

Resumen

Desde hace años existen controversias acerca del uso de albúmina en pacientes críticos, habiéndose realizado un gran número de estudios comparando la infusión de albúmina vs otras soluciones cristaloides sin objetivarse un claro beneficio en cuanto a la reducción de la mortalidad.

En la Surviving Sepsis Campaign de 2008 se recomendaba la reanimación inicial del paciente séptico con cristaloides o coloides. Esta recomendación se basa en un estudio comparativo sobre los efectos de la infusión de solución salina al 0,9% y la infusión de albúmina humana 4%, en el que no se encontraron beneficios de uno sobre otro. Sin embargo el análisis del subgrupo de pacientes sépticos sugería que el empleo de albúmina podría ser beneficiosa en cuanto a la mortalidad.

La mayoría de los estudios realizados sobre este tema incluyen un gran número de pacientes críticos y subgrupos que incluyen pacientes quemados o politraumatizados y pacientes con hipoalbuminemia, pero no existen estudios centrados en pacientes sépticos.

Introducción

Desde hace años existen controversias acerca del uso de albúmina en pacientes críticos, habiéndose realizado un gran número de estudios comparando la infusión de albúmina vs otras soluciones cristaloides sin objetivarse un claro beneficio en cuanto a la reducción de la mortalidad^{1,2}.

En la Surviving Sepsis Campaign de 2008 se recomendaba la reanimación inicial del paciente séptico con cristaloides o coloides³. Esta recomendación se basa en un estudio comparativo sobre los efectos de la infusión de solución salina al 0,9% y la infusión de albúmina humana 4%, en el que no se encontraron beneficios de uno sobre otro⁴. Sin embargo el análisis del

subgrupo de pacientes sépticos sugería que el empleo de albúmina podría ser beneficiosa en cuanto a la mortalidad.



La mayoría de los estudios realizados sobre este tema incluyen un gran número de pacientes críticos y subgrupos que incluyen pacientes quemados o politraumatizados y pacientes con hipoalbuminemia^{1, 2, 5},

pero no existen estudios centrados en pacientes sépticos.

Objetivo

Valorar si la resucitación inicial de la sepsis con soluciones de albúmina se asocia a una menor mortalidad en comparación con otros fluidos.

Material y métodos

Meta-análisis en el que se revisaron ensayos clínicos prospectivos randomizados que comparaban la reanimación con soluciones con albúmina y otros fluidos publicadas hasta Abril de 2.010. Entre los criterios de inclusión destacaba que fueran estudios que incluyeran un subgrupo numeroso de pacientes sépticos y en los que se analizara la mortalidad.

Resultados

La búsqueda inicial aportó 4029 artículos, de los cuales, tras examinar el título y abstracts y aplicar los criterios de inclusión quedaron 17 artículos que incluían a 1977 pacientes que habían recibido albúmina u otro fluido de control.

Los datos de mortalidad estaban disponibles en los 17 artículos.

De estos 17 artículos, 8 estudios incluían sólo pacientes sépticos, mientras que en los 9 restantes, los pacientes sépticos formaban un subgrupo de la población total.

No se objetivó evidencia de heterogenicidad significativa, siendo $X^2 = 0,73$ y la $I^2 = 0\%$.

El uso de albúmina para la reanimación de los paciente sépticos se asoció a una reducción en la mortalidad con una OR de 0,82 (intervalo de confianza del 95%, con límites 0,67 – 1,0, $p = 0,047$).

Los resultados de la evaluación de la concentración de la solución de albúmina y de la población incluida en el estudio se desarrollan en la tabla 1.

CONCENTRACIÓN DE ALBÚMINA			
	Nº estudios	Nº pacientes	OR (IC 95%) p
>20%	8	383	1,08 (0,7-1,68) 0,09
4-5%	9	1594	0,76 (0,61-0,95) 0,02
POBLACIÓN			
	Nº estudios	Nº pacientes	OR (IC 95%,p)
Pediátrica	3	248	0,29 (0,12-0,72) 0,008
Adulta	15	1729	0,87 (0,71-1,07) 0,18

Tabla 1.- Metarregresión covariada simple

Cuando se comparó el efecto sobre la mortalidad del uso de albúmina en pacientes con y sin sepsis no se encontraron diferencias significativas ($p=0,67$).

Conclusión

Las soluciones con albúmina podrían reducir la mortalidad cuando se usan en la resucitación inicial del paciente séptico.

Discusión

Existen varios mecanismos que podrían explicar por qué la albúmina aporta beneficios en estos pacientes en comparación con los cristaloides.

Varios de estos mecanismos se deben a las propiedades de la albúmina, como podría ser:

– el efecto de expansión del volumen intravascular: la albúmina es responsable aproximadamente del 80% de la presión oncótica. En el paciente crítico tiende a producirse un aumento de la presión hidrostática, lo que comporta paso de fluidos al espacio intersticial.

– por el papel de la albúmina como transportadora de moléculas. La hipoalbuminemia puede producir un aumento de la fracción libre de algunos medicamentos. En un estudio⁶, se detectó que los niveles de fenitoína estaban muy por encima del límite de seguridad en pacientes con hipoalbuminemia.

– se ha demostrado que la albúmina puede tener efecto antioxidante demostrándose en un estudio⁷ que la administración de albúmina en pacientes críticos con hipoalbuminemia se asoció a un aumento de grupos thiol, los cuales están relacionados con actividad antioxidante.

– modulación de la apoptosis; la albúmina puede inhibir la apoptosis actuando directamente sobre el endotelio de las células.

– la administración de albúmina se relaciona con efectos de protección sobre la microcirculación, disminuyendo la adherencia de leucocitos, aumentando el flujo sanguíneo mesentérico, lo que comporta una mejora en la hemodinámica y una disminución de la respuesta inflamatoria sistémica asociada a la reperfusión.

– el uso de albúmina en las hepatopatías crónicas también se ha demostrado útil.

De esta manera, restableciendo los niveles de albúmina se podría conseguir que estos efectos ejercieran beneficios sobre pacientes sépticos, ya que muchas de estas acciones juegan un papel fundamental en al fisiopatología de la sepsis.

Conviene hacer algunas reflexiones sobre este metaanálisis:

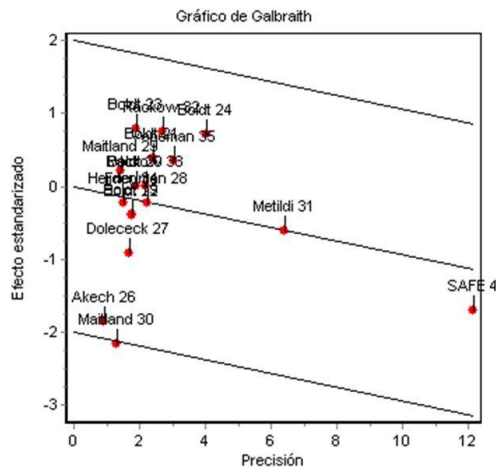
1.- Como en cualquier metaanálisis, las conclusiones dependerán en gran medida de la calidad de los estudios

originales. En este trabajo se evalúan estudios desde 1.983, y en algunos de ellos se realizaron intervenciones que hoy sabemos que son deletéreas como la ventilación mecánica con volúmenes tidal de 12 ml/kg, PEEP de 0, lo que podría limitar el efecto beneficioso de la albúmina.

Cuando se analizan los 9 estudios publicados antes de 2.000 no se encuentran diferencias significativas en cuanto a mortalidad. Sin embargo en los 8 estudios publicados a partir del 2.000 se observa una disminución de la mortalidad en el grupo de la albúmina que es del 26,5% frente al 32,8% del grupo control ($p=0,049$)

2.- Pudo producirse un sesgo de selección ya que algunos de los estudios a menudo incluían sólo un subgrupo de pacientes con sepsis. Del mismo modo, existen pacientes con patologías muy específicas y de muy baja incidencia en nuestro entorno, cuyos resultados tienen una relevancia dudosa y difícilmente pueden ser integrados con los resultados de otros. Éste es el caso de tres de los estudios, que analizan los resultados de la infusión de albúmina en niños con paludismo grave.

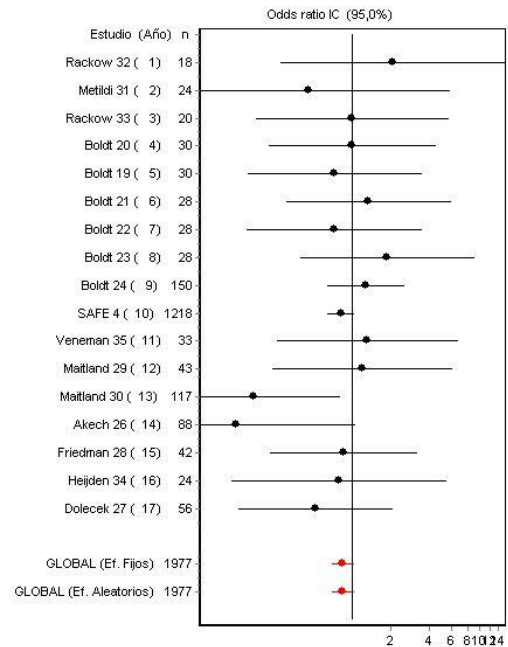
3.- Heterogenicidad: Otra posible limitación de los metaanálisis es la heterogeneidad entre los diferentes estudios. En este trabajo no se encontró heterogeneidad estadísticamente significativa. Al replicar los datos no se aprecia heterogeneidad estadísticamente significativa entre estudios (test de Dersimonian y Laird, $p=0,731$). El estimador de la varianza entre estudios es 0, al igual que el coeficiente de variación entre estudios. Sin embargo, este análisis debería haberse complementado con un análisis gráfico como el siguiente:



En el gráfico de Galbraith cada estudio se representa con un punto cuyas coordenadas corresponden al efecto estandarizado (eje y) y la precisión de los resultados (eje x). Se traza una línea de regresión sobre los puntos representados por los distintos estudios, y se establecen unos márgenes de confianza. Los estudios que se encuentran fuera de los márgenes presentan resultados heterogéneos respecto al resto de estudios.

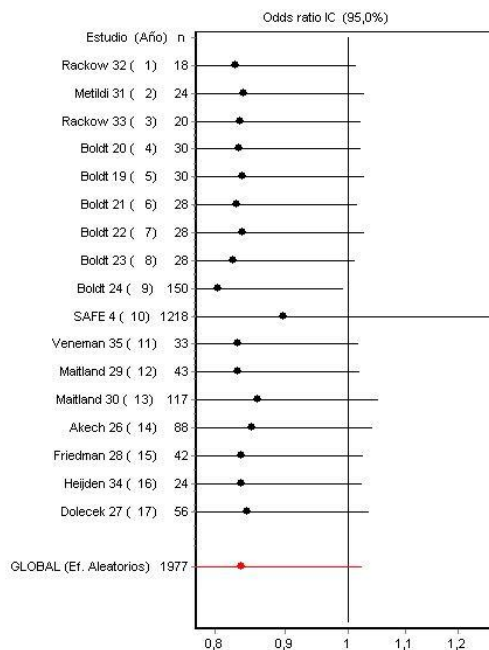
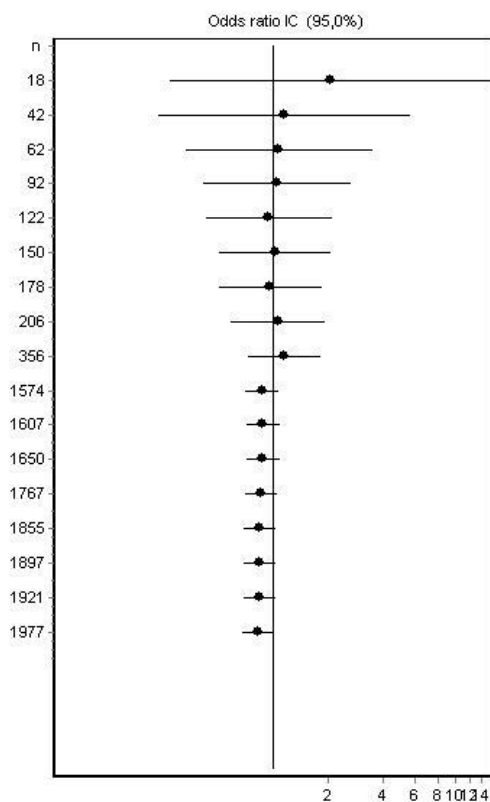
Como puede observarse, casi todos los estudios se distribuyen alrededor de la línea de regresión, pero dos estudios se separan de los demás quedando uno de ellos fuera de las bandas de confianza y el otro muy próximo al límite: estos dos estudios investigaron el efecto de la infusión de albúmina en niños con paludismo grave, y como hemos comentado en el apartado anterior esto supone a priori un problema para la combinación de sus resultados con los resultados generales. El análisis gráfico confirma resultados heterogéneos en este subgrupo respecto al resto de estudios, y obligaría a analizar por separado cada uno de los subgrupos (esto se hace, confirmando un efecto de la infusión de albúmina mucho más beneficioso en niños con paludismo respecto a lo que se observa en el resto de pacientes). La heterogeneidad de los estudios sobre paludismo en niños

respecto al resto de documentos puede observarse también en el forest plot:



4.- Por otra parte, no estaban disponibles otros datos para valorar otros resultados o la aparición de efectos adversos asociados a la administración de la albúmina, así como las implicaciones económicas del uso de la albúmina en todos los pacientes sépticos. Esto supone una limitación importante, al ser fundamental en un ensayo clínico sobre fármacos incluir la valoración de efectos adversos en cada tratamiento, además de la estimación y motivos de las pérdidas.

5.- La mayoría de los estudios incluidos en la síntesis estadística tienen un tamaño muestral pequeño. Esto hace que el estudio de mayor tamaño (*SAFE*), con más de la mitad de los pacientes incluidos en la síntesis, tenga un peso muy importante sobre los resultados finales (69,6% de peso tanto en el modelo de efectos fijos como en el de efectos aleatorios). El efecto de la inclusión de este ensayo se puede observar mejor en el gráfico de meta-análisis acumulado:



En este gráfico vemos los cambios en el efecto combinado cada vez que se añade un nuevo ensayo clínico a los resultados de los estudios precedentes: el efecto observado al tratar con albúmina es nulo al combinar todos los ensayos previos al SAFE, y es la inclusión de este ensayo la que produce un desplazamiento del efecto conjunto hacia valores de OR inferiores a 1. El análisis de sensibilidad permite observar mejor este efecto:

Al eliminar del efecto conjunto el estudio SAFE, se produce una desviación del efecto conjunto hacia valores nulos, con un límite de confianza superior claramente mayor de 1 (esto es, con resultados muy lejos de ser estadísticamente significativos). A destacar que, incluso con la valoración conjunta de todos los estudios incluyendo los realizados en niños con paludismo, el intervalo de confianza del efecto sigue abarcando el 1, por tanto siguen sin apreciarse efectos conjuntos estadísticamente significativos (OR 0,84; IC95% 0,69-1,02).

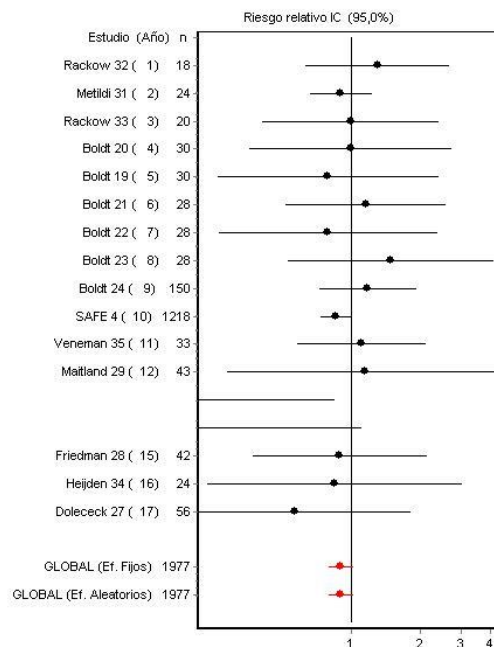
Merece una valoración adicional el estimador del efecto seleccionado para el análisis: siendo esta síntesis de resultados realizada a partir de ensayos clínicos, existe la posibilidad de utilizar como estimador conjunto el riesgo relativo en vez de la odds ratio; este último estimador no deja de ser una aproximación al riesgo relativo, tanto peor cuanto mayor es la frecuencia del efecto que se mide. La elección de la odds ratio como estimador de asociación debería haber sido justificada o discutida en este estudio, al ser

teóricamente preferible la utilización del riesgo relativo como medida de asociación. En el estudio que comentamos, se pueden realizar los cálculos para estimar los riesgos relativos asociados con el uso de la albúmina, con los siguientes resultados:

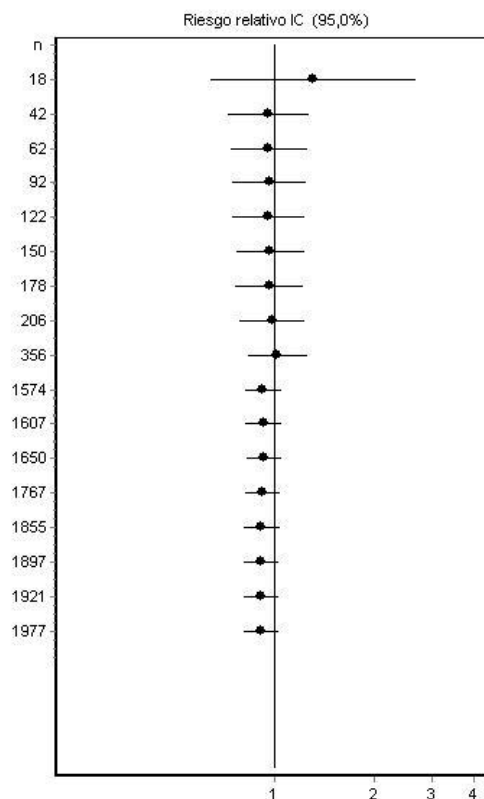
RESULTADOS INDIVIDUALES Y COMBINADOS					
Estudio	Año	n	RR	IC(95,0%)	Pesos(%)
			E. fijos		
			E. aleat.		
Rackow 32	1	18	1,3095	0,6409 2,6756	2,8597
Metildi 31	2	24	0,9091	0,6700 1,2335	15,6775
Rackow 33	3	20	1,0000	0,4162 2,4025	1,9003
Boldt 20	4	30	1,0000	0,3634 2,7514	1,4252
Boldt 19	5	30	0,8900	0,2655 2,4104	1,2002
Boldt 21	6	28	1,1667	0,5241 2,5969	2,2804
Boldt 22	7	28	0,8000	0,2700 2,3704	1,2374
Boldt 23	8	28	1,5000	0,5379 4,1931	1,3880
Boldt 24	9	150	1,1905	0,7338 1,9314	6,2354
SAFE 4	10	1218	0,8695	0,7404 1,0212	56,4782
Veneman 35	11	33	1,1161	0,5898 2,1154	3,5710
Maitland 29	12	43	1,1594	0,2941 4,5708	0,7759
Maitland 30	13	117	0,1981	0,0459 0,8548	0,6828
Akech 26	14	98	0,1429	0,0193 1,1133	0,3463
Friedman 28	15	42	0,9000	0,3777 2,1447	1,9362
Heijden 34	16	24	0,8571	0,2404 3,0557	0,9035
Dolececk 27	17	56	0,5778	0,1828 1,8266	1,1020
Efectos fijos		1977	0,9104	0,8068 1,0274	
Efectos aleatorios		1977	0,9104	0,8068 1,0274	

El efecto combinado de los estudios indica que el RR de morir es de 0,91 en los pacientes que reciben albúmina respecto a los que no la reciben, con un IC95% de 0,81 a 1,03 (abarca el valor de 1, por tanto no existen diferencias estadísticamente significativas entre tratamientos). El peso del estudio SAFE sobre el resultado general vuelve a ser muy importante (56,5%).

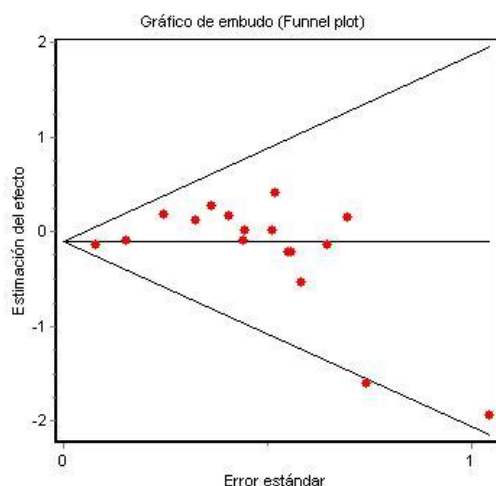
El cálculo del riesgo relativo permite observar diferencias todavía más importantes entre dos de los tres estudios realizados en niños con paludismo respecto al grupo general:



De nuevo, se observa un salto en la estimación del efecto a partir de la inclusión del estudio SAFE, muy evidente en el meta-análisis acumulado, pasando de la nulidad a una tendencia favorable al uso de albúmina:



En este caso, el gráfico de embudo muestra además la posibilidad de que exista un sesgo de publicación, muy evidente en el caso de dos de los estudios realizados sobre niños con paludismo (no existe simetría en el gráfico respecto a estos dos estudios):



A la vista de este metaanálisis existen dudas para recomendar la resucitación con albúmina, ya que aunque podría comportar un descenso en la mortalidad en pacientes sépticos, los resultados dependen excesivamente de las observaciones de un único estudio y existen problemas teóricos y estadísticos para incluir algunos de los estudios en la síntesis general de resultados, que no llegan a ser estadísticamente significativos. La baja calidad de la mayoría de los estudios (sólo el estudio SAFE alcanza una puntuación de 4/5 en la escala de Jadad, con la mayoría de estudios están por debajo de una puntuación de 3/5), y la falta de información sobre efectos adversos son otros factores que afectan de forma crítica a la validez y generalizabilidad de los resultados obtenidos. Las conclusiones de este trabajo deben ser verificadas con nuevos estudios randomizados y controlados.

Bibliografía

- 1.- Bunn F. Colloid Solutions for fluid resuscitation. Cochrane Database Syst Rev 2011; CD001319. ([PubMed](#)) (PMID: 21412871)
- 2.- Perel P. Colloids versus crystalloids dor fluid resuscitation in critically ill patients. Cochrane Database Syst rev 2011; CD000567. ([PubMed](#)) (PMID: 21412866)
- 3.- Dellinger RP. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. Intensive Care Med 2008; 34:17-60. ([PubMed](#)) (PMID: 18058085) ([pdf1](#)) ([pdf2](#))
- 4.- Finfer S, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J, Norton R; SAFE Study Investigators. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. N Eng J Med 2004; 350: 2247-2256. ([PubMed](#)) (PMID: 15163774) ([pdf](#))
- 5.- Wilkes MM: Patient survival after human albumin administration. A meta-analysis of randomized controlled trials. Ann Intern Med 2001; 135: 149-164. ([PubMed](#)) (PMID: 11487482) ([pdf](#))
- 6.- Burt M. Evidence-based implementation of free pheynoin therapeutic drug monitorin. Clin Chem 2000, 46: 1132-1135. ([PubMed](#)) (PMID: 10926893) ([pdf](#))
- 7.- Quinlan GJ. Administration of albumin to patients with sepsis syndrome: a possible beneficial role in plasma thiol repletion. Cli Sci 1998, 95: 459-465. ([PubMed](#)) (PMID: 9748422) ([pdf](#))

Correspondencia al autor

Carmen Monserrat Ripoll

autor@anestesiario.org

*Servicio de Anestesiología y Cuidados Críticos.
Hospital de Denia, Alicante.*

[Publicado en AnestesiaR el 21 de julio de 2011](#)