

11227
32



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

ALBUMINA. APLICACIONES TERAPEUTICAS

SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
ORGANISMO FISCALIZADO

E S I N A

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA



R E S E N T A:

DR. AMERICA ANABEL JIMENEZ PEÑA

DIRECCION DE ENSEÑANZA

TUTOR DE TESIS: DR. CESAR RIVERA BENITEZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO
DE MEDICINA INTERNA H.G.M.



HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
2000

MEXICO, D. F.

2000

285940



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

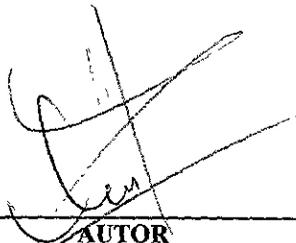
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ALBÚMINA. APLICACIONES TERAPÉUTICAS

El contenido y presentación del presente trabajo son responsabilidad exclusiva del autor y tutor del mismo, por lo que su reproducción total o parcial, necesita de la autorización escrita de ambos.



AUTOR

DRA. AMÉRICA ANABEL JIMÉNEZ PEÑA
RESIDENTE DE MEDICINA INTERNA
FECHA: OCTUBRE 2000



TUTOR DE TESIS

DR. CÉSAR RIVERA BENÍTEZ
MÉDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA
FECHA: OCTUBRE 2000



RECIBIDA

DR. CÉSAR RIVERA BENITEZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE
ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA
INTERNA CON SEDE EN HGM
FECHA: _____

AGRADECIMIENTOS

A Dios por las bendiciones que me ha dado, siendo mi carrera como médico una de ellas, agradeciéndole todos los momentos de satisfacción, pero muy en especial por los momentos de prueba, levantándome cuando he caído

A mis amigos que siempre me apoyaron y compartieron los momentos difíciles de la residencia,

A mi maestra la Dra. Josefina Tejera Lagunas de Lozano que contribuyó en gran medida a mi formación como médico y al gusto por la Medicina Interna

A mis profesores del curso: Dr. César Rivera Benítez por su interés y entusiasmo para apoyarnos como residentes, Dr. Antonio Cruz Estrada por su enseñanza y amistad tanto en pregrado como en posgrado y al Dr. Julián Espinosa Rey por la disciplina e interés en la superación que como residentes requerimos.

DEDICATORIAS

A mis padres que me enseñaron el significado del amor y el respeto a los demás, apoyándome en todo lo que he realizado en mi vida, teniéndome paciencia en mis momentos de impaciencia.

A mis amados hermanos Julio César y Josué por su comprensión y ayuda, incluso cuando por situaciones de estudio o trabajo nos hemos separado

*“Bienaventurado el hombre que halla
la sabiduría, y que obedece a la inteligencia;
porque su ganancia es mejor que la ganancia
de la plata y sus frutos más que el oro fino”*
PROVERBIOS 3:13-14

INDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
2. FISIOLOGÍA	3
PROTEÍNAS	
SÍNTESIS DE ALBÚMINA	
PRESIÓN COLOIDSMÓTICA DEL PLASMA	
3. EFECTOS ADVERSOS DE LA ADMINISTRACIÓN DE ALBÚMINA	12
4. APLICACIONES TERAPÉUTICAS	13
5. SÍNDROME NEFRÓTICO	20
6. CIRROSIS Y ASCITIS	26
7. PLASMAFÉRESIS	36
8. TRANSPLANTE DE ÓRGANOS	38
9. PACIENTES EN ESTADO CRÍTICO	39
10. SÍNDROME DE HIPERESTIMULACIÓN OVÁRICA	41
11. CONCLUSIONES	43
12. BIBLIOGRAFÍA	45

INTRODUCCION

La albúmina fue el primer coloide natural para uso clínico como expansor de volumen, también se ha utilizado para incrementar la presión oncótica intravascular en pacientes con choque hipovolémico, lesiones severas por quemaduras, síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA), ascitis, falla hepática, pancreatitis y en pacientes sometidos a cirugía cardiopulmonar ^(1,2). Otros usos de la albúmina han sido en el tratamiento de la hiperbilirrubinemia, hipoproteinemía y síndrome nefrótico. Sin embargo, el alto costo de la albúmina comparada con los coloides no proteicos y las soluciones cristaloides ha creado controversias dividiendo las opiniones de los clínicos por años.

La indicación clínica para el uso de la albúmina ha sido objeto de debate desde su creación (década de los 40) y además de su alto costo que ha intensificado el debate de sus indicaciones, principalmente cuando en la actualidad se cuenta con otras alternativas tales como los coloides no proteicos (hetarstarch, dextran) y cristaloides (Ringer lactato y diversas soluciones de cloruro de sodio). En respuesta a esta controversia el Instituto Nacional de Salud (INS), en Bethesda, realiza un consenso en 1975, desarrollando una guía para el uso apropiado de la albúmina ^(2,3)

Aunque en 1975 el INS establece recomendaciones para el uso de la albúmina (publicadas en 1977), y sienta las bases para nuevas publicaciones, es hasta 1993 en que el Consorcio Hospital Universitario (CHU), de Oak Brook, Ill, US, desarrolla las últimas guías con el uso apropiado y eficiente de albúmina, coloides no proteicos y soluciones cristaloides ⁽²⁾.

Sin embargo aunque la albúmina tiene efectos favorables cuando su uso está justificado, es importante tener en cuenta que puede ocasionar efectos adversos como hipocalcemia y reacciones anafilácticas, además de su alto costo, de ahí que se prefiera la utilización de otros coloides. La literatura describe como el coloide ideal al que produce un incremento sustancial en el volumen plasmático sin riesgo de anafilaxia, edema o infección ^(4,5). Desafortunadamente el coloide ideal no existe, por el momento; pero la albúmina sérica humana (ASH) ha demostrado que proporciona eficacia y seguridad cuando su uso es adecuado ^(4,5)

En base a lo anterior el objetivo de esta revisión es conocer las características de la albúmina sérica y la justificación de su utilidad en base a lo propuesto en la guía del CHU. En la actualidad se han establecido como indicaciones para utilizar albúmina: síndrome nefrótico, cirrosis y paracentesis, plasmaféresis y trasplante de órganos.

FISIOLOGIA

PROTEINAS

Casi tres cuartas partes de sólidos del cuerpo son proteínas. Entre estas se incluyen proteínas estructurales, enzimas, proteínas transportadoras de oxígeno, proteínas para la contracción muscular y muchas más que se encargan de ejecutar funciones específicas tanto dentro como fuera de la célula a través de todo el cuerpo ^(6,7).

AMINOACIDOS

Los principales constituyentes de las proteínas son los aminoácidos, 20 de los cuales se encuentran en el cuerpo en cantidad significativa. Cada aminoácido tiene un grupo ácido (-COOH) y un radical nitrogenado estrechamente unido con el radical ácido, que suele estar representado por un grupo amino (NH₂) ^(6,7).

Enlace peptídico y cadenas de péptidos. En las proteínas los aminoácidos se unen en largas cadenas por medio de la llamada unión peptídica, una de las cuales se ilustra en la figura 1: ⁽⁷⁾

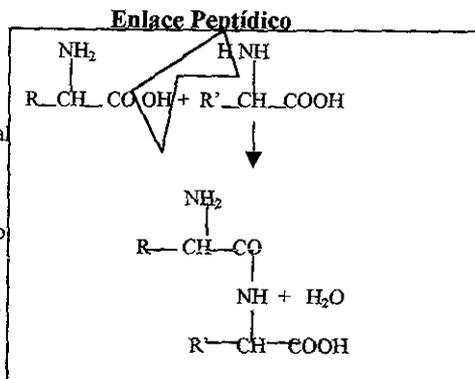


Fig 1. Reacción en que el radical amino de uno de los aminoácidos se combina con el radical carboxilo del otro aminoácido, el radical amino libera un átomo de hidrógeno y el carboxilo un radical hidroxilo, luego se combinan para formar una molécula de agua ⁽⁷⁾

En esta reacción se observa que el radical amino de uno de los aminoácidos se combina con el radical carboxilo del otro aminoácido; el radical amino libera un átomo de hidrógeno y el carboxilo un radical hidroxilo, luego se combinan para formar una molécula de agua. Nótese que una vez que la unión peptídica se forma aún persisten un radical amino y un radical carboxilo en la nueva molécula; ambos tienen capacidad para combinarse con aminoácidos adicionales para formar una cadena de péptidos. Algunas moléculas proteicas complicadas tienen cientos de miles de aminoácidos unidos principalmente a base de uniones peptídicas, pero incluso las proteínas más pequeñas tienen en general más de 20 aminoácidos enlazados por este tipo de unión ⁽⁷⁾.

Las proteínas simples proporcionan aminoácidos por hidrólisis de proteínas conjugadas. No sólo dan aminoácidos, sino también componentes orgánicos que se denominan grupos prostéticos ⁽⁶⁾.

Cada proteína tiene una forma tridimensional característica, o conformación, que permite clasificarla. La estructura primaria de una proteína se refiere a la secuencia básica de aminoácidos en enlace covalente. La estructura secundaria se refiere a la disposición a lo largo de una dimensión de la cadena polipeptídica. Está formada por enlaces de disulfuro o de hidrógeno. Los enlaces de hidrógeno se forman al compartir un átomo de hidrógeno el nitrógeno y el oxígeno carboxílico de péptidos separados. Una conformación secundaria frecuente es la hélice alfa, consistente en una columna vertebral de unidades peptídicas desarrolladas. Esto permite una máxima producción de enlaces de hidrógeno en la cadena entre las vueltas de la hélice. La hélice tiene aproximadamente 3.6 aminoácidos por vuelta y los enlaces de hidrógeno se producen cada cuatro aminoácidos. La estructura terciaria se refiere a la forma como las cadenas de polipéptidos se incurvan y fruncen en tres dimensiones para formar proteínas globulares. A las asociaciones o enlaces débiles les

corresponde estabilizar esta conformación. La estructura cuaternaria se refiere a la configuración que se desarrolla cuando las diversas cadenas de polipéptidos se agrupan una alrededor de la otra ⁽⁶⁾.

Las proteínas pueden clasificarse siguiendo varios métodos. Los más comunes agrupan a las proteínas en fibrosas o globulares, simples o conjugadas, y por sus propiedades antigénicas y de solubilidad relativa. Son ejemplos de proteínas fibrosas la queratina, la colágena y la elastina. En clínica la solubilidad se utiliza para separar las proteínas en albúminas y globulinas. Tienen mayor importancia las propiedades iónicas de los aminoácidos en las proteínas que permiten su separación electroforética en gran número de fracciones. Para fines clínicos se agrupan en cinco clases: albúmina, globulinas α_1 , globulinas α_2 , globulinas beta y globulinas gama. La albúmina está formada por una sola cadena polipeptídica de forma globular. Funciona como transporte inespecífico y proporciona considerable presión osmótica. Las principales globulinas α_1 son glucoproteínas y lipoproteínas de gran densidad, las principales globulinas α_2 son haptoglobina, ceruloplasmina, protrombina, glucoproteínas y VLDL. Las principales globulinas beta son transferrina y la LDL. Las globulinas gama representan las inmunoglobulinas ⁽⁶⁾.

En el cuerpo constantemente se desintegran y resintetizan proteínas. Este recambio se mide por la semidesintegración (media vida) de las proteínas, que es de aproximadamente 80 días para la proteína corporal media. El hombre promedio de peso estable desintegra y sintetiza unos 400 gr de proteína al día. La mayor parte del nitrógeno metabolizado en el cuerpo está contenido en la proteína.

SINTESIS DE ALBUMINA

El hígado es un lugar importante para la síntesis y degradación de proteínas. Aunque el conjunto de la masa muscular es responsable de la mayor parte de la producción global de proteínas, el hígado posee la tasa de síntesis más alta por gramo de tejido. El hígado no sólo sintetiza las proteínas que necesita, sino que produce numerosas proteínas que exporta. Entre estas últimas, la albúmina es la más importante y es producida con una tasa de 12 gr/día, aproximadamente, lo que representa el 25% de la síntesis total de proteínas en el hígado y la mitad de las que se exportan. La hemivida normal de la albúmina oscila entre 17 y 20 días. La proporción de hepatocitos involucrados en la síntesis de albúmina varía entre el 10 y el 60%, en función de las necesidades del organismo. Cerca del 60% de la albúmina se encuentra en los espacios extravasculares, pero la albúmina plasmática figura como la proteína circulante más abundante ^(6,7,8).

La albúmina contribuye de forma decisiva a mantener la presión oncótica del plasma. Además, es la principal proteína de unión y transporte para numerosas sustancias, como algunas hormonas, ácidos grasos, oligoelementos metálicos, triptófano, bilirrubina y otros aniones tanto endógenos como exógenos. A pesar de las diversas e importantes funciones de la albúmina, los escasos individuos con analbuminemia congénita no parecen tener alteraciones fisiológicas importantes, al margen de una acumulación excesiva de líquido en el espacio extravascular. Así como muchos de los ligandos menos hidrófobos pueden transportarse en forma no ligada, sin duda otras proteínas séricas también intervienen en los procesos de unión y transporte.

Los polirribosomas involucrados unidos al retículo endoplasmático rugoso (RER) del hepatocito son el lugar principal de traducción del ARN mensajero que codifica la síntesis de las proteínas destinadas a la exportación; las proteínas destinadas al uso

intracelular, como la ferritina, se sintetizan en ribosomas libres en el citoplasma y no en ribosomas fijados. La albúmina lo mismo que otras proteínas de secreción producidas en otros órganos, parece sintetizarse inicialmente como un precursor más grande, la preproalbúmina. Esta molécula precursora contiene 24 aminoácidos extra en extremo *N*, que constituyen el denominado péptido señalizador, que sufre dos rupturas sucesivas (o “procesamiento”). La porción “pre” de la preproalbúmina, se desprende en el RER, antes incluso de que termine la síntesis de la proteína, el segmento “pro” es eliminado dentro de la luz del RER. A continuación la molécula es transportada al aparato de Golgi como paso previo a su secreción. Una vez finalizada su síntesis y procesamiento, la albúmina es transportada desde las vesículas del aparato de Golgi a la superficie del hepatocito por mecanismos no bien conocidos pero que sin duda intervienen los microfilamentos y el aparato de microtúbulos de la célula. El espacio linfático de Disse del hígado ofrece una ruta potencial para la albúmina recién excretada, pero la mayoría de las proteínas de secreción, como la albúmina, pasa al plasma.

La síntesis de albúmina está sujeta a una serie de influencias reguladoras, entre ellas figuran la tasa de transcripción de ARN mensajeros específicos y la disponibilidad de ARN de transferencia del sustrato. Durante la traducción, la integridad de los polirribosomas y su capacidad de síntesis se ven modificadas por factores que afectan la iniciación, elongación y liberación de péptidos y proteínas, así como por la disponibilidad de ATP, GTP e iones magnesio. La tasa de síntesis de albúmina también depende de la disponibilidad de aminoácidos precursores, especialmente de triptofano, que es el más escaso de los aminoácidos esenciales. En este sentido, en pacientes con tumores carcinoides de gran tamaño, la síntesis de albúmina puede verse reducida de forma espectacular porque el triptofano es consumido por las células carcinoides para producir 5-hidroxitriptofano

(serotonina). La tasa de síntesis de albúmina también resulta afectada por la presión oncótica coloidal, y cuando esta disminuye, la producción de albúmina se incrementa ^(7,8).

PRESION COLOIDOSMOTICA DEL PLASMA

Presión coloidosmótica causada por proteínas plasmáticas. Las proteínas son las únicas sustancias disueltas en el plasma y en el líquido intersticial que no se difunden fácilmente a través de la membrana capilar. Más aún, cuando pequeñas cantidades de proteínas se difunden hacia el líquido intersticial son removidas con rapidez de los espacios intersticiales mediante los vasos linfáticos. Por tanto, la concentración de proteínas en el plasma es el doble o triple del líquido intersticial: 7.3 g/100 ml en el plasma contra 2 a 3 g/100 ml en el líquido intersticial.

Puesto que las proteínas son los únicos constituyentes disueltos que no penetran con facilidad los poros de la membrana capilar, las proteínas disueltas del plasma y las de los líquidos intersticiales son las causantes de la presión osmótica en la membrana capilar; para distinguir esta presión osmótica de la que ocurre en la membrana celular se designa como presión coloidosmótica o presión oncótica ⁽⁷⁾.

Valores normales para la presión osmótica coloidal del plasma. La presión coloidosmótica promedio del plasma humano normal es de aproximadamente 28 mmHg. Es importante resaltar que este valor es apenas 1/200 de la presión osmótica total (alrededor de 5000 mmHg) que se desarrollaría en una membrana celular si ésta tuviera líquido intersticial normal en un lado y agua pura en el otro. Así, la presión coloidosmótica del

plasma es una fuerza osmótica débil, pero desempeña una función de gran importancia en el mantenimiento de los volúmenes normales ⁽⁷⁾.

Efecto de las diferentes proteínas plasmáticas sobre la presión coloidosmótica.

Las proteínas del plasma son una mezcla de las siguientes proteínas: albúmina, con un peso molecular promedio de 69000, globulinas, 140000, y fibrinógeno, 400 000. Así, 1 g de globulina contienen sólo la mitad de moléculas que 1 g de albúmina y 1 g de fibrinógeno contienen sólo la sexta parte de moléculas que 1 g de albúmina. Las concentraciones promedio relativas de diferentes tipos de proteínas en el plasma y sus respectivas presiones coloidosmóticas se muestran en el cuadro 1 ⁽⁷⁾:

Cuadro 1 Concentraciones de proteínas plasmática y presiones coloidosmóticas

Proteínas plasmáticas	g/ml	Pcp (mmHg)
Albúmina	4.5	21.8
Globulinas	2.5	6.0
Fibrinógeno	0.3	0.2
Total	7.3	28.0

Pcp: presión coloidosmótica del plasma

De este modo, alrededor de 80% de la presión coloidosmótica total del plasma es consecuencia de la fracción de albúmina, 20% de las globulinas y casi nada de fibrinógeno.

Así, desde el punto de vista de dinámica capilar la fracción más importante es la albúmina (2,9).

Una de las alteraciones del metabolismo de las proteínas que tiene mayor trascendencia clínica es la hipoalbuminemia, que se debe sobre todo a la disminución de la actividad de síntesis. La disminución de la síntesis puede deberse a una reducción tanto en el número como de la capacidad funcional de los hepatocitos. También puede colaborar a esta síntesis deficiente una disminución en el aporte dietético de aminoácidos. Hasta cierto punto el organismo trata de compensar la disminución de la capacidad de síntesis de la albúmina disminuyendo su tasa de degradación. Los intentos de elevar las concentraciones séricas de albúmina mediante infusiones intravenosas resultan con frecuencia vanos porque este mecanismo compensador puede ser neutralizado y no se reduce la degradación de la albúmina. En los enfermos con ascitis el grado de hipoalbuminemia empeora por el paso de grandes cantidades de la albúmina corporal al líquido ascítico. Cuando aumenta la presión venosa hepática (como ocurre en el bloqueo postsinusoidal o a la altura de la vena hepática) puede haber un aumento de la producción de linfa por el hígado que se extravasa a la cavidad peritoneal. Al contrario de lo que sucede con la linfa intestinal, el contenido protéico de la linfa hepática apenas se relaciona con la presión oncótica de la ascitis, lo que refleja probablemente una ausencia de uniones estrechas entre las células endoteliales de los sinusoides (7,8).

La albúmina para uso comercial es obtenida de fuentes como sangre, plasma o del suero de donadores sanos por fraccionamiento a través del proceso de enfriamiento con etanol de Cohn (10). La albúmina es pasteurizada por 10 horas a 60° C para inactivar el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y virus de la hepatitis. Son tres las presentaciones disponibles en el comercio (albúmina al 5%, albúmina al 25% y fracción de proteína

plasmática (FPP) al 5%. Almacenada correctamente a 30° C, estos productos tienen una vida media de 3 años. La solución al 25% de albúmina es hipertónica con una osmolaridad de 1,500 mOsm/L, y producen un incremento de 4 a 5 veces el volumen intravascular. Las soluciones al 5% son isotónicas con la sangre. La albúmina sérica humana contiene por lo menos 96% de albúmina, mientras que la FPP contienen un 83%. La albúmina sérica humana (ASH) y FPP están libres de factores de coagulación.

EFFECTOS ADVERSOS DE LA ADMINISTRACION DE ALBUMINA

No obstante que la albúmina es un producto de la sangre, menos del 2% de su administración resulta en diversas reacciones muchas de las cuales pueden ser debidas a los efectos de vasodepresión por la contaminación de bradisininas. Las reacciones alérgicas a la albúmina son raras y frecuentemente se deben a la contaminación de la solución o a polímeros que se utilizan en el almacenamiento de la albúmina ⁽¹¹⁾.

La frecuencia de transmisión viral por la administración de albúmina es baja, las soluciones de albúmina se someten a tratamientos prolongados de calor como inactivadores de virus. El almacenamiento de soluciones de albúmina, que resulta en polimerización y cambios conformacionales en las moléculas puede alterar *in vivo* las características de la molécula. Reacciones de hipersensibilidad pueden ocurrir cuando se insertan sustancias inmunológicas inertes que actúan como haptenos después de combinarse con la albúmina ⁽¹¹⁾.

Las infusiones de albúmina no son inocuas en el sistema cardiovascular. La albúmina puede tener un efecto inotrópico negativo, posiblemente porque se une al calcio. Las infusiones de albúmina pueden alterar la excreción renal de sodio y agua; y pueden contribuir a la disfunción tubular que no se aprecia con la utilización de cristaloides ⁽¹¹⁾.

La hipocalcemia puede incrementarse cuando la terapia de albúmina es utilizada como fluido en la resucitación. La albúmina tiene mucha avidez para ligar calcio y reducir la fracción de calcio ionizado. La reducción del calcio ionizado produce depresión miocárdica ⁽¹²⁾.

APLICACIONES TERAPEUTICAS

En 1975 el Instituto Nacional de Salud (NIH) desarrolló una guía para el uso apropiado de la albúmina, sin embargo desde 1977 se han publicado muchos estudios controlados sobre el uso de la albúmina y sus alternativas. Más recientemente Vermeulen y colaboradores revisaron la literatura biomédica en el uso clínico de la albúmina, coloides no proteicos y soluciones cristaloides en un periodo comprendido entre 1977 y 1993, utilizando el método Delphi para establecer un consenso, en el cual participaron 31 miembros que representaban a 26 de 65 instituciones miembros del consorcio hospital universitario. Como resultado de dicho consenso se establece la guía para el uso de albúmina, coloides no proteicos y soluciones cristaloides (tabla 1) ^(2,3).

Choque hemorrágico	Los cristaloides deben ser considerados el fluido de elección en la resucitación inicial; los coloides son apropiados para la resucitación en conjunto con los cristaloides cuando los productos de la sangre no estén inmediatamente disponibles; en base a las consideraciones costo-efectividad, los coloides no proteicos son preferidos a la albúmina, excepto en los siguientes casos: En que se requiera restricción de sodio, el
--------------------	---

	<p>uso de albúmina al 25%, diluida al 5% con solución de dextrosa al 5% esta recomendada.</p> <p>En caso de que los coloides no proteicos estén contraindicados, el uso de albúmina al 5% está recomendado.</p> <p>Las soluciones de cristaloides y coloides no deben ser considerados sustitutos de la sangre o derivados de la misma cuando la capacidad transportadora de oxígeno esté disminuida y/o cuando se requiera de factores de coagulación o plaquetas, los pacientes que presenten síntomas de choque mientras se someten a hemodiálisis se incluyen en esta guía y deben recibir soluciones cristaloides como elección.</p>
Choque no hemorrágico	<p>Los cristaloides deben ser considerados como la terapéutica de primera línea para el choque no hemorrágico; la efectividad del coloide en el tratamiento de la sepsis no ha sido bien demostrada en diversos estudios; sin embargo, la presencia de fuga capilar con edema pulmonar y/o periférico, o siguiendo a la administración de por lo menos 2 L de soluciones cristaloides sin efecto, los coloides no proteicos pueden ser utilizados, en caso de que los coloides no proteicos estén contraindicados, la albúmina puede utilizarse.</p>
Resección hepática	<p>El uso de cristaloides para mantener un volumen circulatorio efectivo después de la</p>

	<p>resección hepática mayor (>40%) es recomendable; el uso de coloides no proteicos y albúmina es también apropiado, dependiendo de la función residual del hígado y el estado hemodinámico; en caso de que los cristaloides no se utilicen, los coloides no proteicos son recomendados como la mejor alternativa por costo-efectividad.</p>
<p>Daño térmico</p>	<p>Las soluciones cristaloides deben ser utilizadas como el fluido inicial de resucitación (dentro de las primeras 24 horas); los coloides deben ser administrados en conjunto con cristaloides cuando las siguientes situaciones se presenten:</p> <p>Quemaduras de más del 50% de la superficie corporal.</p> <p>Cuando han pasado más de 24 hr del inicio de la lesión.</p> <p>Cuando la terapia con cristaloides ha fallado para corregir la hipovolemia.</p> <p>Basándose en consideraciones costo-efectividad, los coloides no proteicos son recomendados, en caso de que los coloides no proteicos estén contraindicados, la albúmina puede ser utilizada.</p>
<p>Isquemia cerebral</p>	<p>Las soluciones coloides no han demostrado su valor y no deben ser utilizadas en el tratamiento del EVC isquémico o en la hemorragia subaracnoidea; su uso en estas indicaciones debe ser disuadido, excepto en</p>

	<p>pacientes con niveles de hematócrito menores del 40% a su ingreso; pacientes con hematócrito elevado a su ingreso deben recibir soluciones cristaloides para incrementar el volumen intravascular, creando un estado de hipervolemia y hemodilución (los niveles de hematócrito aproximados al 30% mejoran la perfusión cerebral); las soluciones coloides (tanto albúmina como no protéicas) no deben administrarse en base a consideraciones costo-efectividad.</p>
Intervención nutricional	<p>La albúmina no debe ser usada como fuente de suplemento calórico-proteico, en pacientes que requieren intervención nutricional; sin embargo, pacientes con diarrea asociada a intolerancia alimenticia pueden beneficiarse de la administración de albúmina en caso de que se presenten las siguientes condiciones:</p> <p>Diarrea significativa (>2L/d).</p> <p>Albúmina sérica menor de 20g/L (2.0 g/dL).</p> <p>Diarrea continua que ocurra a partir de estudios a base de formulas de péptidos de cadena corta y elementales.</p>
Cirugía cardíaca	<p>Las soluciones cristaloides deben ser el líquido de elección para el bypass cardiopulmonar; el uso de coloides no proteicos además de los cristaloides puede ser preferible en casos de que sea extremadamente importante evitar la</p>

	<p>acumulación de líquido intersticial pulmonar; para expansión de volumen postoperatorio, los cristaloides deben ser considerados como la solución de primera línea, seguidos de los coloides no proteicos, y finalmente de la albúmina; los coloides no proteicos pueden ser de utilidad en caso de que se requiera reducir el edema sistémico.</p>
<p>Hiperbilirrubinemia del neonato</p>	<p>La albúmina no debe ser administrada junto con la fototerapia, la albúmina no debe ser utilizada antes que la exanguinotransfusión; la albúmina ha sido utilizada con resultados variables como un adyuvante de la exanguinotransfusión y debe ser utilizada con la conjunta transfusión sanguínea; los cristaloides y los coloides no proteicos no tienen propiedades de unirse con la bilirrubina y no deben ser consideradas como alternativas de la albúmina.</p>
<p>Cirrosis y paracentesis</p>	<p>La albúmina, administrada sola o en conjunto con la modificación de la dieta y diuréticos, debe ser evitada para el tratamiento de la cirrosis cuando la cantidad de ascitis drenada es menor de 4 L, los cristaloides deben ser considerados la solución de elección para prevenir las complicaciones asociadas con grandes volúmenes de paracentesis, tales como reducción del volumen plasmático efectivo, disfunción renal entre otras; los coloides no proteicos y la albúmina deben ser</p>

	considerados como agentes de segunda línea para la prevención de complicaciones que siguen al drenaje de más de 4 o más litros de ascitis.
Síndrome nefrótico	El uso de albúmina por corto tiempo, en conjunto con diuréticos, es apropiado para pacientes con edema periférico o pulmonar agudo y severo.
Transplante de órganos	<p>La administración de albúmina y coloides no proteicos no ha demostrado concluyentemente su efectividad durante y/o después de la cirugía de transplante; la albúmina puede ser útil para el postoperatorio de pacientes con transplante de hígado en el control de la ascitis y el edema periférico en caso de que se presenten las siguientes situaciones:</p> <p>Albúmina sérica menor de 25 g/L (2.5g/dL).</p> <p>Presión pulmonar en cuña menor de 12 mmHg.</p> <p>Hematócrito de más de 30%.</p> <p>En estos casos, la albúmina también puede ser usada en el reemplazo de la pérdida de ascitis a través del catéter de drenaje después del transplante hepático; el uso de albúmina en el transplante hepático no ha sido bien documentado por la literatura médica.</p>
Plasmaféresis	La albúmina en conjunto con una gran cantidad de recambio de plasma, es apropiada; grandes recambios de volumen

	<p>plasmático se definen como más de 20 mL/kg en una sesión, o más de 20 mL/kg de peso en sesiones repetidas; soluciones cristaloides y combinaciones de cristaloides y albúmina deben ser consideradas como alternativas en cuanto a costo-efectividad para pequeños recambios de volumen</p>
<p>Indicaciones con evidencia a favor publicada limitada o inconclusa</p>	<p>Granulocitaféresis: las soluciones coloides no proteicas son apropiadas como un agente de sedimentación para la donación de granulocitos y para la citoreducción aguda en la leucemia granulocítica crónica.</p> <p>Conservación de células madre; las soluciones de coloides no proteicos son apropiadas como parte de una solución para la crioconservación de células madre hematopoyéticas:</p> <p>Pretratamiento del injerto de Dacrón aórtico: la albúmina es apropiada.</p> <p>La separación de células rojas sanguíneas para el principal tipo de sangre incompatible a trasplante de médula ósea: los coloides no proteicos son apropiados.</p> <p>En pancreatitis necrotizante severa, la albúmina es apropiada.</p>
<p>Indicaciones con evidencia a favor publicada limitada o inconclusa, considerada inapropiada basada en resultados del consenso.</p>	<p>Hipoalbuminemia severa; síndrome hepatorenal inminente; pancreatitis no complicada.</p>

SINDROME NEFROTICO

El síndrome nefrótico se define como la consecuencia clínica del aumento de la permeabilidad de la pared celular glomerular, que se traduce en proteinuria masiva e hipoalbuminemia y se acompaña de grados variables de edema, lipiduria e hiperlipidemia. De forma arbitraria, se considera proteinuria capaz de producir síndrome nefrótico a aquella superior a $3.5 \text{ g}/24 \text{ h}/1,73 \text{ m}^2$ en adultos o $40 \text{ mg}/\text{h}/\text{m}^2$ en niños. Sin embargo las manifestaciones clínicas del síndrome nefrótico pueden no aparecer con cifras superiores a este valor o, por otra parte, ser muy aparentes con cifras menores a $3.5\text{g}/24 \text{ h}$. Es por ello por lo que hoy día se prefiere denominar como proteinuria nefrótica a aquella capaz de producir hipoalbuminemia ^(13,14).

La importancia del síndrome nefrótico no esta en la cifra de proteinuria, variable de un momento a otro por diversos factores endógenos (grado de hipoalbuminemia, aparición de insuficiencia renal, mejoría de la lesión renal) y exógenos (ingesta protéica, fármacos hipotensores y/o inmunosupresores). La trascendencia radica en que implica la presencia de una lesión glomerular importante y, en muchas ocasiones, representa un factor de mal pronóstico evolutivo de la lesión renal. Por otra parte, el síndrome nefrótico constituye un trastorno bioquímico sistémico de importantísimas consecuencias y que tiene un abordaje terapéutico global, independiente de la nefropatía que lo originó ^(13,15).

La albúmina es la proteína plasmática más abundante y representa el 70 a 90% de la proteinuria detectada en el síndrome nefrótico. La tasa catabólica fraccional de la albúmina en el túbulo renal también está aumentada, de forma que la albúmina catabolizada puede representar hasta el 20% de la albúmina filtrada ⁽¹³⁾.

Para compensar las pérdidas, el hígado aumenta la tasa de síntesis de albúmina hasta un 300% por mecanismo transcripcionales. Este incremento se correlaciona con la albuminuria, pero no con la presión oncótica del plasma o con la concentración sérica de albúmina, y se abole si la ingesta proteica se reduce, lo que explica porque las dietas hipoproteicas disminuyen la proteinuria pero no aumentan la concentración de albúmina en el plasma ⁽¹³⁾.

Cuando la tasa de síntesis hepática de albúmina no compensa las pérdidas urinarias y el catabolismo renal de la albúmina, se produce hipoalbuminemia (albúmina sérica inferior a 3 g/dl). El grado de hipoalbuminemia se correlaciona con la magnitud de la proteinuria, aunque no de forma constante, ya que otros factores como la edad y el estado nutricional pueden modificar la tasa de síntesis hepática, lo que justifica que haya pacientes con proteinurias muy elevadas sin hipoalbuminemia ⁽¹³⁾.

Los mecanismos por los cuales los pacientes con síndrome nefrótico desarrollan edemas no están completamente claros. En contraposición con la teoría clásica, según la cual la hipoalbuminemia es el único factor responsable de la aparición de edemas, están aumentando las pruebas de la importante participación de una alteración primaria en la excreción de sodio y agua por parte del riñón nefrótico ⁽¹³⁾.

Según la teoría clásica, la retención de agua y sal es una consecuencia directa de la hipoalbuminemia causada por la proteinuria masiva. La disminución de la presión oncótica plasmática resultante favorecería la extravasación de líquido del compartimento intravascular al intersticial, que se manifestaría en forma de edemas. El consiguiente descenso del volumen plasmático efectivo (hipovolemia) estimularía los mecanismos renales de retención de agua y sal (sistema renina-angiotensina-aldosterona, liberación de hormona antidiurética y aumento del tono simpático). Gradualmente el volumen plasmático

podría normalizarse a expensas de un aumento del espacio extracelular y de un incremento importante del edema visible ⁽¹³⁾.

Sin embargo este enfoque clásico no se correlaciona con lo observado en pacientes con síndrome nefrótico y en los modelos experimentales con animales. En este sentido se establece:

- No existe correlación clara entre el grado de hipoalbuminemia y la aparición e intensidad de los edemas.
- En la mayoría de los pacientes no se demuestra hipovolemia. Al contrario, diferentes métodos de determinación del volumen plasmático han demostrado que al menos un 70% de los pacientes presentan un volumen plasmático efectivo normal o ligeramente elevado.
- En la analbuminemia congénita no aparecen edemas, manteniéndose un volumen plasmático normal en todo momento.
- Especialmente interesante es la observación que la retención de sodio y agua precede al desarrollo de la hipoalbuminemia, cesando antes de que esta se haya corregido.
- En modelos experimentales de nefrosis unilateral inducida por puromicina se demuestra, en ausencia de hipoalbuminemia, una ávida retención de sodio por parte del riñón afecto, manteniéndose normal la excreción de sodio y agua por parte del riñón contralateral sano.

Todas estas observaciones apoyan la existencia de un trastorno renal primario en la excreción de agua y sodio como componente fisiopatológico fundamental de la génesis de los edemas del síndrome nefrótico, lo que se conoce como teoría de la expansión de

volumen (figura 2B). Parece ser que este aumento de la reabsorción de sodio se localizaría en los túbulos colectores y estaría regulada por una resistencia relativa a la acción del péptido natriurético atrial y a un incremento de la actividad de la bomba Na-K-ATP-asa de túbulo colector cortical ⁽¹³⁾.

Esta última hipótesis hoy día parece más aceptada. Únicamente en los casos poco frecuentes con hipoproteinemias muy graves se daría la situación de hipovolemia efectiva y tendrían más trascendencia los mecanismos propuestos por la teoría clásica.

El edema del síndrome nefrótico no suele tener especial trascendencia clínica, aunque resulte molesto y motivo de gran preocupación para el paciente. Sin embargo ocasionalmente puede ser importante y acompañarse de derrame pleural y pericárdico. El objetivo del tratamiento no es tanto el conseguir la desaparición completa de los edemas, sino reducirlos hasta un nivel tolerable. Este tratamiento incluye medidas higiénico-dietéticas y diversas pautas farmacológicas que se mencionan en la tabla 2.

Algunos pacientes con hipoalbuminemia grave son resistentes a los diuréticos de asa y a sus asociaciones. Para restaurar la respuesta diurética, algunos autores recomiendan la asociación de 40-120 mg de furosemida en 6,25-12.5 g de albúmina concentrada pobre en sal. Los estudios realizados en este sentido no han demostrado uniformemente una mayor respuesta natriurética a la obtenida con furosemida sola, por lo que aún no es totalmente aceptada esta asociación dado el costo que su utilización implica ^(15,16,17,18,19).

PATOGENIA DE LA FORMACION DE EDEMA EN EL SINDROME NEFROTICO

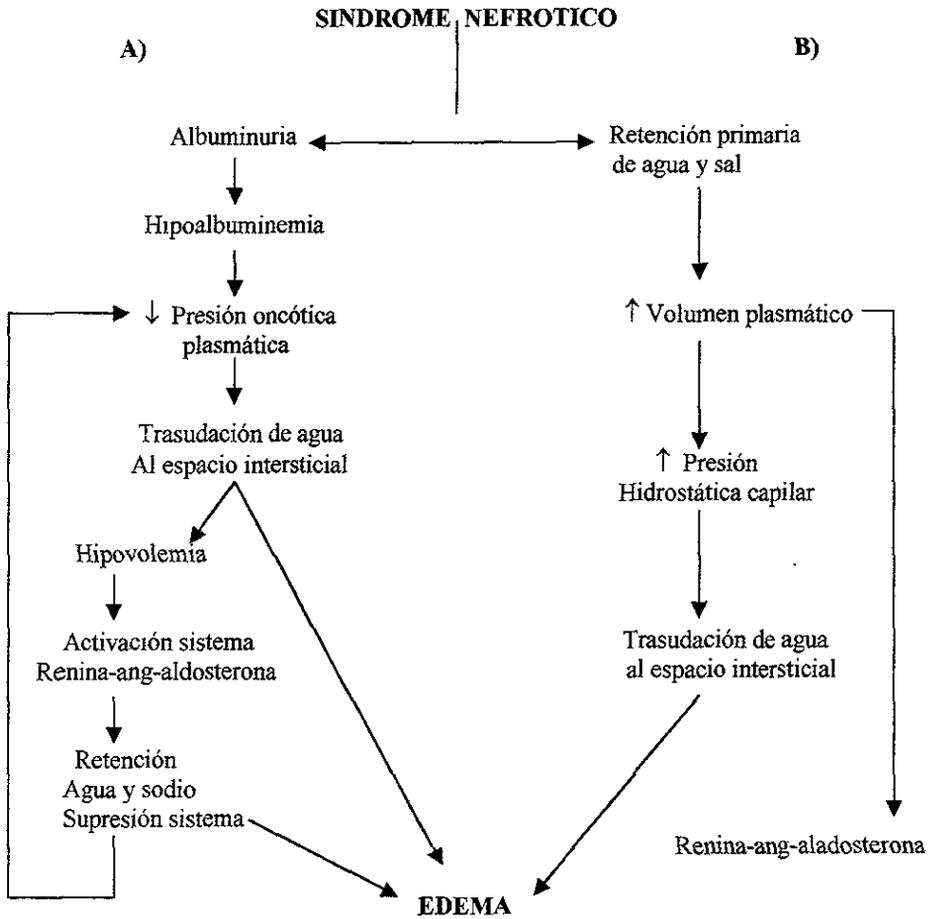


Figura 2⁽¹³⁾

- A) Enfoque clásico según el cual el descenso de la presión oncótica por hipoalbuminemia favorecería una situación de hipovolemia y la retención de agua y sodio a través del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Esta situación sólo tiene trascendencia clínica en circunstancias de hipoalbuminemia grave (albúmina < 2 g/dL).
- B) Teoría de la expansión de volumen, según la cual el edema sería resultado de la retención de agua y sodio por el propio riñón enfermo, el cual produciría una expansión del volumen plasmático y un aumento en la presión hidrostática capilar que, junto a la hipoalbuminemia, favorecería la trasudación de líquido al espacio intersticial.

CIRROSIS Y ASCITIS.

La ascitis es la acumulación excesiva de líquidos dentro de la cavidad peritoneal. Se da con mayor frecuencia en pacientes con cirrosis y otras formas graves de hepatopatía, pero hay una serie de trastornos que pueden producir ascitis trasudativa o exudativa ⁽²⁰⁾.

La acumulación de líquido ascítico representa una situación de exceso corporal total de sodio y agua, pero no se conoce con exactitud el acontecimiento que pone en marcha este desequilibrio. Se han propuesto tres teorías (Fig 3). La teoría del “llenado insuficiente” sugiere que el trastorno inicial es la retención inadecuada de líquido dentro del lecho vascular esplácnico debido a la hipertensión portal, con un descenso subsiguiente del volumen sanguíneo circulante eficaz. De acuerdo con esta teoría, el riñón detecta la aparente disminución del volumen intravascular (llenado insuficiente) y responde reteniendo sal y agua. La teoría del “flujo aumentado” sugiere que el trastorno primario es una retención inadecuada de agua y sal por el riñón en ausencia de reducción de volumen. Se ha propuesto una tercera teoría, la hipótesis de la vasodilatación arterial periférica, con el objetivo de compaginar la coincidencia de hipotensión arterial y aumento del gasto cardiaco con las elevadas concentraciones de sustancias vasoconstrictoras que se detectan sistemáticamente en pacientes con cirrosis y ascitis. También aquí la retención de sodio se considera secundaria al llenado arterial insuficiente, consecuencia de un aumento desproporcionado del compartimento intravascular, debido a vasodilatación arteriolar más que a una disminución del volumen intravascular. Según esta teoría, la hipertensión portal origina una vasodilatación arteriolar esplácnica, mediada posiblemente por el óxido nítrico, que determina un llenado insuficiente del espacio vascular arterial y provoca un estímulo

mediado por barorreceptores del sistema renina-angiotensina, del tono simpático y de la liberación de hormona antidiurética ⁽²⁰⁾.

TEORIAS PATOGENICAS DE LA ASCITIS

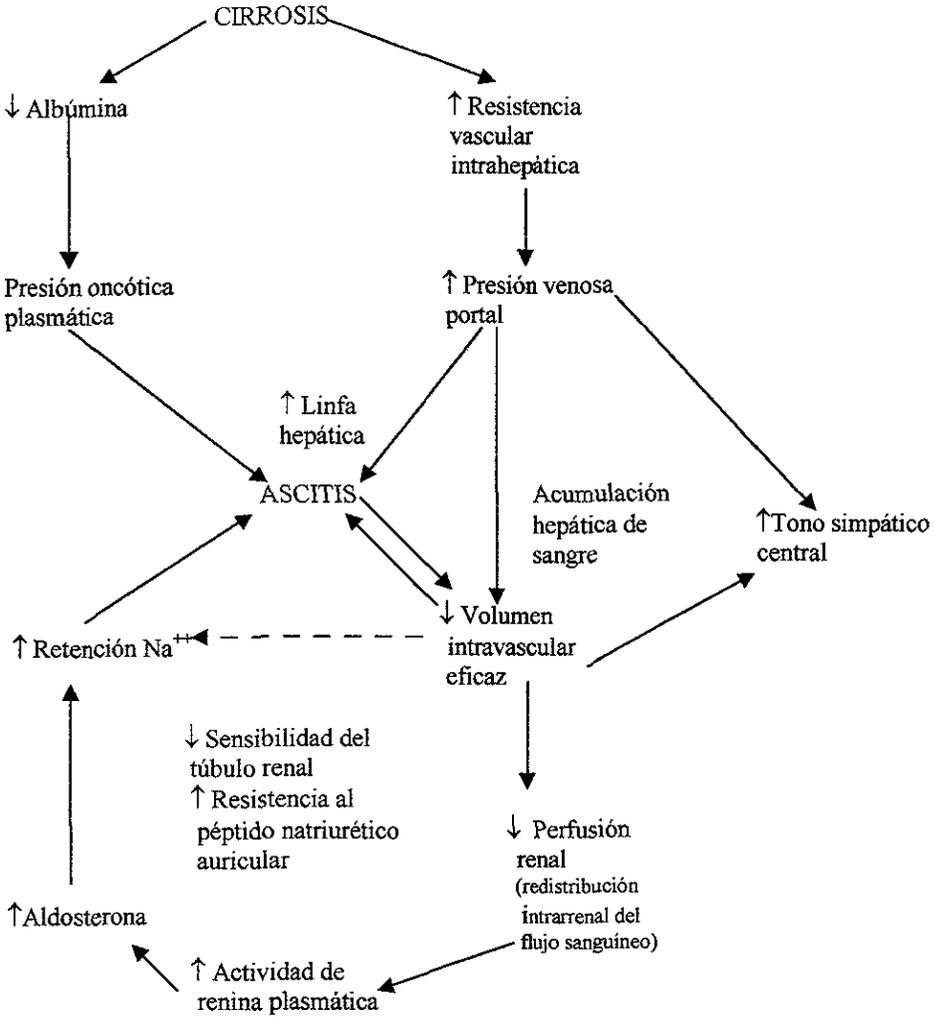


Figura 3 Los conceptos actuales sugieren que el factor desencadenante puede ser la retención de sodio (“flujo aumentado”), la reducción del volumen intravascular (“llenado insuficiente”) o la vasodilatación arteriolar.⁽²⁰⁾

Con independencia del acontecimiento desencadenante, hay una serie de factores que colaboran a la acumulación de líquidos en la cavidad abdominal. Ha quedado bien documentada la existencia de concentraciones elevadas de adrenalina y noradrenalina. Se produce un aumento del estímulo simpático central en los pacientes con cirrosis y ascitis, pero no en los que solo tienen cirrosis. El aumento del tono simpático reduce la natriuresis al activar el sistema renina-angiotensina y reducir la sensibilidad del péptido atrial natriurético. La hipertensión portal participa de forma protagonista en la formación de ascitis al incrementar la presión hidrostática dentro del lecho capilar esplácnico. La hipoalbuminemia y la disminución de la presión oncótica plasmática también favorece la salida del líquido desde el plasma a la cavidad peritoneal, por lo cual la ascitis no es habitual en los pacientes cirróticos salvo que coincidan la hipertensión arterial y la hipoalbuminemia. La linfa hepática puede exudar libremente en la superficie del hígado cirrótico, debido a la distorsión y a la obstrucción de los sinusoides y de los linfáticos hepáticos, contribuyendo de este modo a la formación de ascitis. Al contrario de lo señalado acerca de la trasudación de líquido desde el lecho vascular portal, la linfa hepática puede verterse a la cavidad peritoneal incluso aunque no haya hipoproteïnemia marcada, porque el revestimiento endotelial de los sinusoides hepáticos es discontinuo ⁽²⁰⁾.

Los factores renales también desempeñan un papel importante en la perpetuación de la ascitis. Los enfermos con ascitis no son capaces de eliminar una sobrecarga hídrica de manera normal, presentan un incremento de la reabsorción renal de sodio tanto en el túbulo proximal como en el distal, en este último como consecuencia del incremento de la actividad de renina plasmática y el consiguiente hiperaldosteronismo secundario. En muchos pacientes puede colaborar de forma importante la pérdida de sensibilidad frente al factor natriurético auricular, cuyas concentraciones circulantes suelen estar elevadas en los

enfermos con cirrosis y ascitis. Esta pérdida de sensibilidad se ha puesto de manifiesto en los pacientes con mayor reducción de la excreción de sodio, que también muestran cifras tensionales bajas y una hiperactividad marcada del eje renina-aldosterona. La vasoconstricción renal, posiblemente debida a un aumento de las concentraciones plasmáticas de prostaglandinas o catecolaminas, puede contribuir también a la retención de sodio ⁽²⁰⁾.

Generalmente el paciente se da cuenta que tiene ascitis al observar aumento del perímetro abdominal. Una acumulación más acentuada puede producir dificultad respiratoria por la elevación del diafragma. Cuando el volumen de líquido acumulado supera los 500 mL, la ascitis puede ponerse de manifiesto en la exploración física ante la demostración de matidez cambiante y de oleada ascítica. La exploración ecográfica, preferiblemente con Doppler, puede detectar cantidades menores de ascitis, desde 100 mL y debe realizarse cuando la exploración física es equívoca o cuando no hay certeza sobre el origen de una ascitis de aparición reciente (p. Ej.), para excluir síndrome de Budd-Chiari o trombosis de la vena porta ^(20,21)

En el paciente cuya ascitis haya aparecido o aumentado recientemente debe realizarse un estudio exhaustivo para identificar factores desencadenantes, consumo excesivo de sal, falta de cumplimiento del tratamiento farmacológico, infección sobreañadida, empeoramiento de la hepatopatía, trombosis de la vena porta o aparición de un carcinoma hepatocelular ⁽²⁰⁾.

El tratamiento del paciente con cirrosis y ascitis incluye: a) educación referente a la restricción de sodio y b) diuréticos orales. La pérdida de peso y líquido está directamente relacionada con el balance de sodio ⁽²²⁾.

Menos del 10% de los pacientes necesitan tratamiento de segunda línea, el cual incluye paracentesis de grandes volúmenes (PGV)⁽²³⁾, trasplante hepático, cortocircuito portosistémico intrahepático transyugular (TIPS en sus siglas inglesas: «transyugular intrahepatic portosystemic shunt») y derivaciones peritoneovenosas⁽²⁰⁾. El más popular es el PGV, el cual rápidamente alivia la ascitis a tensión. Estudios realizados hace más de dos décadas demuestran que las PGV son hemodinámicamente benéficas para el paciente; sin embargo la PGV no corrige la causa que condujo a la formación de ascitis. La PGV depleta opsoninas y otras proteínas que estos pacientes no fácilmente resintetizan, pero la albúmina posparacentesis no reemplaza opsoninas^(20,21,22,23,24,25).

Son pocas las complicaciones de la paracentesis. Aunque la coagulopatía es una potencial contraindicación, muchos pacientes con cirrosis y ascitis tienen coagulopatía. La coagulopatía debería excluir la paracentesis únicamente cuando haya evidencias clínicas de fibrinólisis o evidencias clínicas de coagulación intravascular diseminada^(21,26).

Grandes volúmenes de paracentesis rápidamente mejoran la ascitis a tensión, sin embargo para prevenir la reacumulación de líquido, la ingesta de sodio debe reducirse y la excreción urinaria debe incrementarse con diuréticos^(20,21).

El incremento en el interés de la PGV ha conducido a estudiar con detalle la paracentesis incluyendo investigaciones del uso apropiado de coloides después de la paracentesis. El resultado de dichos estudios es controversial. En un estudio, pacientes con ascitis a tensión recibieron al azar albúmina (10 g por litro de líquido removido) contra la no-administración de albúmina, después de una paracentesis terapéutica. La refractariedad a diuréticos no fue un requisito para entrar a este estudio; 31.4% de los pacientes no recibieron diuréticos. El grupo que no recibió albúmina desarrolló más cambios estadísticamente significativos, aunque asintomáticos, en electrolitos, renina plasmática y

creatinina sérica que el del grupo de la albúmina, pero no mayor morbilidad o mortalidad (27).

Se ha documentado que la paracentesis induce daño en la función circulatoria, predominantemente causada por vasodilatación arteriolar, y la estimulación del sistema renina-aldosterona y sistema nervioso simpático mantiene la homeostasis secundaria (28,29,30,31). Otros estudios han documentado que los pacientes que desarrollaron incremento de la renina plasmática posparacentesis, tuvieron disminución en la expectativa de vida, este estudio no es lo bastante largo para demostrar disminución de la sobrevida en pacientes que no recibieron ningún expansor de volumen comparado con pacientes que se les administra albúmina después de la paracentesis (27,32). Hay propuestas en cuanto a infundir la mitad de la albúmina inmediatamente después del procedimiento y el resto a las 6 horas del mismo (21,31). Este enfoque convierte rápidamente a pacientes externos a visitas hospitalarias prolongadas o incluso a su internamiento. La albúmina es demasiado cara y ha llegado a ser más cara conforme su utilización se ha incrementado. La decisión de sí administrar o no albúmina es importante desde un punto de vista logístico y financiero. El estudio de Peltekian et al, en este sentido proporciona bases para el uso apropiado de la albúmina después de 4 a 6 litros de paracentesis (29). Pacientes en el estudio Barcelona que no recibieron albúmina después del drenaje de 4 a 6 litros tuvieron un marcado incremento en la actividad de la renina plasmática, mientras que los que recibieron albúmina no la presentaron (22,31). En contraste el estudio de Peltekian et al, la actividad de renina plasmática no se incrementa después de un drenaje de 4 a 6 litros de ascitis (29). La clave que explica la diferencia entre estos estudios puede encontrarse en un reciente estudio publicado demostrándose que pacientes con cirrosis avanzada tienen “hiporreactividad circulatoria”, mientras que los pacientes con enfermedad menos avanzada son más

sensibles a los cambios en el volumen intravascular ⁽³³⁾. Es posible que pacientes con verdadera resistencia a los diuréticos no desarrollen cambios en estas hormonas. El grupo de pacientes que desarrollan un incremento en la renina plasmática después de la PGV ha demostrado que tienen un pobre pronóstico ⁽³²⁾. Sin embargo, no hay estudios que demuestren una mejoría en la sobrevida para pacientes que han recibido albúmina después de la PGV. Sólo hay evidencias indirectas que relacionen la infusión de albúmina con una mejoría en la sobrevida, PGV seriadas sin infusión de albúmina pueden conducir a un incremento en la renina plasmática en pacientes con ascitis a tensión (pero no necesariamente resistentes a diuréticos) y un incremento en la renina plasmática se ha asociado a pobre sobrevida ^(31,32). Estas evidencias indirectas no prueban la necesidad de usar albúmina después de la paracentesis. El estudio de Peltikian et al detecta disminuciones no significativas en el volumen total de sangre central y sin cambios de la actividad de la renina plasmática después de 4 a 6 L de PGV, y también proporciona algunas evidencias contra la necesidad de la administración después de la PGV en pacientes con resistencia a diuréticos ⁽²⁹⁾.

Las guías recientemente publicadas por el CHU recomienda no infundir coloides después de la paracentesis de < 4 L (21). Después de paracentesis de ≥ 4 L los coloides no proteicos y la albúmina se enlistan como agentes de segunda línea ⁽²⁾. En cuanto a la administración de albúmina o a coloides no proteicos (dextran 70 y poligelinas) un estudio reporta que la disfunción circulatoria después de la paracentesis fue mejor prevenida con la albúmina que con el dextran 70 o poligelinas. Cuando el volumen de ascitis removido fue < 5 L, se observó una incidencia similar en ambos grupos (14.2% albúmina y 16.6% para coloides no proteicos). En contraste cuando el volumen de ascitis drenada fue > 5 L, la

incidencia de disfunción circulatoria posparacentesis se incrementó paralelamente con la cantidad de líquido drenado únicamente en pacientes tratados con dextran 70 o poligelinas (31.2% y 55.7%, cuando el volumen de ascitis drenado fue de 5-9 L y > 9 L respectivamente). Estos datos sugieren que la albúmina es el expansor de volumen de elección en pacientes cirróticos en quienes la cantidad de ascitis drenada es > 5 L. En pacientes tratados con pequeños volúmenes de paracentesis, la albúmina puede ser sustituida con expansores de volúmenes menos caros. La razón por la que la albúmina es más efectiva que el dextran 70 y las poligelinas en la prevención de disfunción circulatoria posparacentesis probablemente se relacione con la persistencia intravascular más larga de la albúmina, que la de los coloides artificiales. La vida media de los coloides artificiales es < 24 horas (5 horas de las poligelinas y de 12 a 24 del dextran 70), mientras que la vida media de la albúmina en pacientes con cirrosis es de aproximadamente 21 días^(32,33,34,35,36).

Los pacientes con ascitis y cirrosis pueden sufrir una peritonitis bacteriana aguda sin que haya un foco infeccioso causal evidente. Los pacientes con hepatopatía avanzada son particularmente susceptibles a presentar una peritonitis bacteriana espontánea (PBE). Es característico que el líquido ascítico de estos pacientes tenga concentraciones especialmente bajas de albúmina y de otras proteínas conocidas como opsonizantes, que en condiciones normales confieren cierto grado de protección contra las bacterias. Aunque todavía no se conocen bien las etapas patogénicas esenciales de la PBE, está comprobado que la mayor parte de las bacterias que originan la PBE provienen del intestino y pasan al líquido ascítico por vía hematogena tras emigrar a través de la pared intestinal y de los linfáticos. A pesar de que la concentración de bacterias en el líquido ascítico es baja, la respuesta inflamatoria es intensa, debida a la concentración de leucocitos PMN y citocinas (factor de necrosis

tumoral α y la interleucina 6) en el líquido ascítico y la sangre ^(20, 37,38,39). Los datos clínicos característicos consisten en fiebre de comienzo brusco con escalofríos y dolor abdominal con signo de rebote, junto con un líquido ascítico turbio cuyo recuento leucocitario está elevado y en el que suelen ser positivos los cultivos bacterianos. Sin embargo los síntomas clínicos pueden ser mínimos y en algunos pacientes solo se produce un incremento de la ictericia o de la encefalopatía sin que haya síntomas de localización peritoneal. El diagnóstico se basa en el estudio del líquido ascítico. Un recuento leucocitario superior a 500 células/ μ L (con una proporción de polimorfonucleares del 50% o más) o la presencia de más de 250 leucocitos PMN sugiere la posibilidad de PBE. ^(20,40) Más del 60% de los episodios de PBE son causados por bacterias entéricas gram-negativas. *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* son los organismos aislados más frecuentemente. Cuando se sospeche el diagnóstico debe instaurarse de inmediato el tratamiento empírico con antibiótico (cefotaxima, ampicilina y/o aminoglucósido), y al identificarse el microorganismo causal dar antibioticoterapia específica. En una tercera parte de los pacientes con PBE, el daño renal se desarrolla a partir del tratamiento de la infección con antibióticos no nefrotóxicos. Este deterioro en la función renal es el más sensible predictor de mortalidad hospitalaria ^(37,41). El daño renal ocurre en pacientes con elevación de concentración de citocinas en plasma y en el líquido ascítico ^(37,38) y se ha asociado con una marcada activación del sistema renina-angiotensina ^(37,38). Se ha considerado que el daño está relacionado con una disminución en el volumen arterial efectivo ^(37,38,41). En base a lo anterior se han realizado estudios utilizando antibióticos en combinación con albúmina a dosis de 1.5 g por kilogramo de peso durante las primeras 6 hr y 1 g por kilogramo de peso a los 3 días, los resultados fueron una reducción en la mortalidad, encontrándose que los

pacientes tratados únicamente con antibiótico tuvieron niveles más altos de actividad de renina. A pesar de estos resultados, no hay estudios que comparen la utilización de combinación de antibióticos con otros coloides que sean menos caros⁽³⁷⁾.

PLASMAFERESIS

Es el procedimiento en el cual el plasma es separado de las células sanguíneas, por un dispositivo conocido como separador celular. El separador trabaja al centrifugar la sangre a grandes velocidades para separar las células del líquido, o también por el paso de sangre a través de una membrana con poros pequeños que únicamente permite el paso de parte del líquido sanguíneo. Las células son devueltas al paciente, mientras que el plasma, el cual contiene los anticuerpos, es desechado y reemplazado con otros fluidos.

El tratamiento de plasmaféresis toma varias horas y puede hacerse en pacientes externos. No causa dolor. El número de sesiones depende del tipo de enfermedad y de las condiciones generales del paciente. En promedio los recambios plasmáticos son entre 6 y 10 tratamientos en un período de 2 a 10 semanas. El procedimiento tiene efectos secundarios, pero pueden ser controlados. El problema más común es un descenso de la presión sanguínea, pero puede haber debilidad, mareos, visión borrosa, escalofríos o dolor abdominal.

La plasmaféresis es un procedimiento extensamente realizado en diversas enfermedades. La eliminación de grandes volúmenes de plasma (usualmente 50 mL/kg) requiere reemplazo con una solución que mantenga la presión coloidosmótica. La solución que inicialmente se utilizó fue el plasma fresco congelado, pero fue progresivamente reemplazada por soluciones pasteurizadas de albúmina, cuando los pacientes no tenían problemas de coagulación⁽⁴²⁾. Sin embargo más recientemente los expansores artificiales del plasma son usados, en parte porque reducen el costo de los recambios terapéuticos⁽⁴³⁾.

En estudios iniciales se observó que los menores efectos colaterales se presentaban con la utilización de albúmina humana y estos se incrementaban al utilizar conservadores de proteínas séricas, seguidos por plasma liofilizada y eran muy elevados cuando se utilizaba plasma fresco congelado ⁽⁴⁴⁾. En estudios más recientes donde se compara la eficacia clínica de proteínas séricas humanas (PSH) contra el uso de albúmina humana (AH) en enfermedades autoinmunes, no se encontró diferencias estadísticamente significativas en el número de sesiones de plasmaféresis, pero se encontraron ventajas de PSH sobre AH en cuanto a los parámetros inmunológicos; los efectos adversos durante la plasmaféresis fueron similares, sin embargo el grupo de PSH presentó más complicaciones por la enfermedad autoinmune, y éstas se presentaron en un menor tiempo (6 días) que en el grupo de AH (11 días)⁽⁴⁵⁾.

Otro estudio cruzado, al azar, en el cual se compara la tolerancia, la presión coloidosmótica, la concentración de proteínas séricas y el costo de la plasmaféresis utilizando tres soluciones de reemplazo: albúmina 4% (100%), albúmina 4% (75%) y dextran 40 (25%), o albúmina 4% (75%) y hidroxietilstrach 6% (25%), reporta que los tres tratamientos no inducen efectos clínicos diferentes. Aunque se registró una disminución en la concentración sérica de proteínas, siendo menor en el grupo del hidroxietilstrach, no hubo diferencias en los tres grupos en cuanto a la presión coloidosmótica después del recambio. La tolerancia hemodinámica fue adecuada en los tres grupos; en cuanto a costo, este es menor cuando se utilizan soluciones artificiales ⁽⁴³⁾.

TRANSPLANTE DE ORGANOS

El uso de la albúmina en el transplante de órganos no está adecuadamente descrito y fundamentado. Aunque hay reportes de utilización de albúmina en el transplante de corazón, páncreas, riñón e hígado, en este último es donde se han registrado efectos favorables. En la disfunción después del transplante (aloinjerto) hepático la utilización de plasmaféresis con plasma fresco congelado y albúmina demostró éxito en el 80 % de los pacientes tratados evitando la necesidad de nuevo transplante sin embargo la muestra de pacientes es muy pequeña (5 pacientes) ^(2, 46, 47, 48, 49, 50, 51).

PACIENTES EN ESTADO CRITICO

La disminución de la albúmina se asocia a diversas enfermedades⁽⁵²⁾. Se ha reportado que en pacientes con enfermedades agudas y crónicas la concentración de albúmina sérica se relaciona inversamente con el riesgo de muerte. En una revisión sistemática de cohortes estima que por cada 2.5 g/L que disminuye la concentración de albúmina sérica el riesgo de muerte se incrementa entre 24 y 56%⁽⁵⁾. Esta asociación persiste después de ajustes en cuanto a otros factores de riesgo y daños preexistentes, incluso se ha sugerido la posibilidad de que la albúmina tenga un efecto protector^(5,1). En base a los datos anteriores se ha utilizado la albúmina para el manejo de diversos problemas quirúrgicos y médicos^(53, 54), a pesar de que se han establecido guías para su uso.

En estudios controlados doble ciego se ha revisado el efecto sobre la mortalidad que tiene la utilización de albúmina en pacientes en estado crítico (hipovolemia por trauma o cirugía, quemaduras o hipoalbuminemia). El riesgo de muerte en pacientes tratados con albúmina fue de 6% más alto que en los pacientes no tratados con albúmina⁽¹⁾.

La albúmina es utilizada en la hipovolemia e hipoalbuminemia porque se piensa que es muy efectiva para reemplazar volumen y mantener una presión oncótica adecuada⁽⁵⁵⁾. Sin embargo, también hay que pensar que tiene efectos anticoagulantes, inhibe la agregación plaquetaria y aumenta la inhibición del factor Xa por la antitrombina III⁽⁵⁵⁾. Estas actividades anticoagulantes pueden ser perjudiciales en pacientes críticos, particularmente en pacientes con hipovolemia por hemorragia. Además la albúmina en el

paciente crítico atraviesa en mayor proporción la pared capilar, esta fuga de albúmina hacia el espacio extravascular puede reducir la diferencia de presión oncótica contribuyendo a la formación de edema.

SINDROME DE HIPERESTIMULACION OVARICA

El tratamiento utilizado con más frecuencia para inducir la ovulación en las mujeres con síndrome de ovario poliquístico (SOP) es el clomifeno. Otras alternativas consisten en la administración de gonadotropina menopáusica humana (hMG) llamadas también menotropinas, estrógenos, glucocorticoides o gonadotropina coriónica humana (hCG).

Las gonadotropinas más utilizadas para inducir la ovulación son la hMG, la urofollitropina y la hCG. Estos agentes están indicados en las mujeres que no responden al clomifeno⁽⁵⁶⁾. La posibilidad de nacimientos múltiples debe ser aceptable para la persona. En mujeres en quienes se practica fertilización *in vitro*, se utilizan menotropinas para estimular el desarrollo de múltiples folículos grandes y aumentar la cantidad de óvulos disponibles⁽⁵⁷⁾.

El problema que se encuentra más a menudo es la estimulación excesiva de los ovarios y es necesario determinar de forma diaria los niveles de estrógeno y valorar con frecuencia el tamaño ovárico por ecografía. El síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO) se debe a una estimulación excesiva de los folículos ováricos y causa un aumento del tamaño del ovario pero además un movimiento masivo de líquido y proteínas al espacio extravascular, que en los casos severos ocasiona ascitis, hipotensión y shock.

El tratamiento disponible para el SHO severo (SHOS) consiste en la corrección de líquidos y electrolitos, la paracentesis contribuye a la mejoría de los síntomas pero también se utiliza infusión de albúmina intravenosa⁽⁵⁸⁾. Hay diversos estudios publicados sobre la utilización de albúmina para prevenir el SHOS en pacientes con alto riesgo (número de óvulos y nivel de estradiol sérico). Existe una división en los reportes de los estudios pues

algunos justifican su utilización al haberse obtenido prevención del SHOS al utilizar albúmina^(58,59,60,61,62,63), pero otros no obtuvieron ninguna respuesta al utilizarla^(64,65,66,67). Lo que pudo apreciarse es que la administración de albúmina no previene el SHOS especialmente en casos asociados a embarazo, pero si lo hace en los casos en que el embarazo no ocurre^(59,64). Llama la atención que se justifica la utilización de la albúmina por su capacidad de incrementar la presión oncótica o para restaurar volumen en los casos de ascitis o shock que como se ha comentado previamente no son indicaciones para utilizar albúmina de primera instancia, además de que muchos de los estudios realizados tienen pocos pacientes.

CONCLUSIONES

La albúmina es importante ya que entre sus propiedades se encuentran: capacidad de unión y transporte de sustancias, contribuir al mantenimiento de la presión oncótica, anticoagulante y antitrombótico, mantener en equilibrio la permeabilidad capilar, etc. Diversas enfermedades agudas y crónicas se relacionan con hipoalbuminemia, siendo los niveles de albúmina en algunas ocasiones un indicador pronóstico de la severidad de algunas patologías, lo cual durante mucho tiempo ha llevado a la utilización injustificada de la administración de albúmina, sin tomar en cuenta los efectos secundarios que esto conlleva no solo en mayor daño o incluso la muerte, sino también el elevado costo de su uso. Se han establecido guías para el uso adecuado de la albúmina, la última es la del HCU, en la cual se ha establecido que muchas de las patologías que antes habían sido indicaciones de administración de albúmina hoy en día son contraindicaciones, pero sólo en cuatro entidades se ha comprobado la eficacia de la albúmina y por consiguiente se establecen como indicaciones: síndrome nefrótico, cirrosis y paracentesis, plasmaféresis y trasplante de órganos.

En pacientes con cirrosis y paracentesis la albúmina es una indicación de segunda línea y solo se justifica su uso en caso de paracentesis en las cuales el líquido extraído sea mayor de cuatro litros, aunque también se han reportado efectos favorables en los casos de PEB, no hay suficientes reportes que la establezcan como indicación por el momento. En el síndrome nefrótico puede ser utilizada en conjunto con el uso de diuréticos y por un corto tiempo, en casos de anasarca refractaria a diuréticos. En la plasmaféresis con grandes recambios de volumen (>20 mL/kg) y la combinación de albúmina con otros coloides reduce su costo sin alterar demasiado su efectividad. El trasplante de órganos es la menos

justificada de las cuatro indicaciones, siendo en el trasplante hepático los reportes más favorables.

Debe tenerse en cuenta que siempre hay que tratar de controlar la enfermedad que cursa con hipoalbuminemia, y el que un exitoso tratamiento de la enfermedad de base condiciona en muchos casos un *incremento de los niveles de albúmina* por lo que no hay indicaciones para el uso de la misma. Hay otras patologías en las que el tratar de elevar los niveles de albúmina con la infusión de la misma pueden contribuir a mayor deterioro, como es el caso de los pacientes en estado crítico, e incluso precipitar su muerte. En las situaciones en que se ha indicado el uso de la albúmina (síndrome nefrótico, cirrosis y paracentesis, plasmaféresis y trasplante de órganos), deberá primero iniciarse con otras medidas terapéuticas (diuréticos, dieta, coloides no proteícos) y si esto aún fuera insuficiente, se administrará albúmina, habiendo valorado su riesgo-beneficio

REFERENCIAS

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. Vermeulen LC Jr, Ratko TA, Erstad BL, Brecher ME, Matuszewski KA. A paradigm for consensus. The University Hospital Consortium guidelines for the use of albumin, nonprotein colloid, and crystalloid solutions. *Arch Intern Med* 1995 Feb 27;155(4):373-9.
3. Yim JM, Vermeulen LC, Erstad BL, Matuszewski KA, Burnett DA, Vlasses PH. Albumin and nonprotein colloid solution use in US academic health centers. *Arch Intern Med* 1995 Dec 11-25;155(22):2450-5.
4. Roberts JS, Bratton SL. Colloid volume expanders: Problems, pitfalls, and possibilities. *Drugs* 1998;55:621-30.
5. Goldwasser P, Feldman J. Association of serum albumin and mortality risk. *J Clin Epidemiol* 1997;50:693-703.
6. Sodeman TM. Bioquímica Metabólica. En Sodeman WA, Sodeman TM. Fisiopatología clínica de Sodeman. 7ª ed, 1985. México D.F. Interamericana McGraw-Hill:18-21.
7. Guyton AC. Fisiología y Fisiopatología. 7ª ed 1989. México D.F. Interamericana Mc Graw-Hill, pp356,822.
8. Rothschild MA, Oratz M. Albumin Metabolism: A brief Review. *The Mount Sinai Journal of Medicine* 1992;59(2):155-6.
9. Constanzo LS. Fisiología. Primera edición 2000. México D.F. Interamericana McGraw-Hill, pp159-61.
10. McClelland. Human albumin solutions. *BMJ* 1990;300(6):35-7.
11. Doweiko JP, Nompoggi DJ. Use of Albumin as a Volume Expander. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1991;15(4):484-7.
12. Kovalik SG, Ledgerwood AM, Lucas CE, et al. The cardiac effect of altered calcium hemostasis after albumin resuscitation. *J Trauma* 1981;21:275-9.
13. Alcázar R y Egido J. Síndrome nefrótico: fisiopatología y tratamiento general. En: Avendaño LH , et al. Nefrología clínica. 1997. España. Panamericana, pp245-54.
14. Carome MA, Moore J Jr. Nephrotic syndrome in adults. A diagnostic and management challenge. *Postgrad Med* 1992 Aug;92(2):209-15,218,220.
15. Kuhn K, Haas-Wohrle A, Lutz-Vorderbrugge A, Felten H. Treatment of severe nephrotic syndrome. *Kidney Int Suppl* 1998 Feb;64:S50-3.
16. Loghman-Adham M, Siegler RL, Pysker TJ. Acute renal failure in idiopathic nephrotic syndrome. *Clin Nephrol* 1997 Feb;47(2):76-80.
17. Kaysen GA. Albumin turnover in renal disease. *Miner Electrolyte Metab* 1998;24(1):55-63.
18. Rabelink TJ, Bijlsma JA, Koomans HA. Iso-oncotic volume expansion in the nephrotic syndrome. *Clin Sci (Colch)* 1993 Jun;84(6):627-32.

19. Fliser D, Zurbruggen I, Mtschler E, Bischoff I, Nussberger J, Franek E, Ritz E. Coadministration of albumin and furosemide in patients with the nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1999 Feb;55(2):629-34.
20. Podolsky DK, Isselbacher KJ. Principales complicaciones de la cirrosis. En: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, et al. Harrison. Principios de Medicina Interna, 14ª ed, México D.F. Interamericana McGraw-Hill pp1946-8.
21. Runyon BA. Management of Adult Patients With Ascites Caused by Cirrhosis. *Hepatology* 1998; 27:264-72.
22. Runyon BA. Patients selection is important in studying the impact of large-volume paracentesis on intravascular volume. *Am J Gastroenterol* 1997;92:371-73.
23. Sola R, Vila MC, Andreu M, et al. Total paracentesis with dextran-40 vs diuretics in the treatment of ascites in cirrhosis: A randomized controlled trial. *J Hepatol* 1994;20:282-8.
24. Ochs A, Rossle M, Haag K, Hauenstein K-H, Deibert P, Siegerstetter V, Huonker M, et al. The transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt procedure for refractory ascites. *N Engl J Med* 1995;332:1192-7.
25. Lebrec D, Giuily N, Hadengue A, Vilgrain V, Moreau R, Poynard T, Gadano A, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts: comparison with paracentesis in patients with cirrhosis and refractory ascites: a randomized trial. *J Hepatol* 1996;25:135-44.
26. McVay PA, Toy PTCY. Lack of increased bleeding after paracentesis and thoracentesis in patients with mild coagulation abnormalities. *Transfusion* 1991;13:164-71.
27. Gines P, Tito L, Arroyo V, Planas R, Panes J, Viver J, Torres M, et al. Randomized study of therapeutic paracentesis with and without intravenous albumin in cirrhosis. *Gastroenterology* 1988;94:1493-502.
28. Fassio E, Terg R, Landeira G, et al. Paracentesis with dextran 70 vs paracentesis with albumin in cirrhosis with tense ascites: Result of a randomized study. *J Hepatol* 1992;14:310-6.
29. Ruiz-del-Arbol L, Monescillo A, Jiménez W, García-Plaza A, Arroyo V, Rodes J. Paracentesis-Induced Circulatory Dysfunction: Mechanism and Effect on Hepatic Hemodynamics in Cirrhosis. *Gastroenterology* 1997;113:579-86.
30. Peltekian KM, Wong F, Liu PP, Logan AG, Sherman M, Blendis LM. Cardiovascular, renal and neurohumoral responses to single large-volume paracentesis in cirrhotic patients with diuretic-resistant ascites. *Am J Gastroenterol* 1997;92:394-9.
31. Luca A, García-Pagán JC, Bosch J, Feu F, Jiménez V, Ginés A, Fernández M, et al. Beneficial Effects of Intravenous Albumin Infusion on the Hemodynamic and Humoral Changes After Total Paracentesis. *Hepatology* 1995;22:753-758.
32. Gines A, Fernandez-Esparrach G, Monescillo A, Vila C, Domenich E, Abecassis R, Angeli P, et al. Randomized trial comparing albumin, dextran 70, and polygeline in cirrhotic patients with ascites treated by paracentesis. *Gastroenterology* 1996;111:1002-10.
33. Moller S, Bendisen F, Henriksen JH. Effect of volume expansion on systemic hemodynamics and central and arterial blood volume in cirrhosis. *Gastroenterology* 1995;109:1917-25.

34. Altman C, Bernard B, Roulot D, Vitte RL, Ink O. Randomized comparative multicenter study of hydroxyethyl starch versus albumin as plasma expander in cirrhotic patients with tense ascites treated with paracentesis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998 Jan;10(1):5-10.
35. Wilkinson SP. Treatment options for cirrhotic ascites. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998 Jan;10(1):1-3.
36. Pozzi M, Grassi G, Pecci V, Turri C, Bolla GB, Dell'Oro R, Massironi S, Roffi L, Mancina G. Early effects of total paracentesis and albumin infusion on muscle sympathetic nerve activity in cirrhotic patients with tense ascites. *J Hepatol* 1999 Jan;30(1):95-100.
37. Sort P, Navasa M, Arroyo V, et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 1999;341:403-9.
38. Navasa M, Folle A, Filella X, et al. Tumor necrosis factor and interleukin-6 in spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: relationship with the development of renal impairment and mortality. *Hepatology* 1998;27:1227-32.
39. Le Moine O, Devière J, Devaster JM, et al. Interleukin-6: an early marker of bacterial infection in decompensate cirrhosis. *J Hepatol* 1994;20:819-24.
40. Such J, Runyon BA. Spontaneous bacterial peritonitis. *Clin Infect Dis* 1998;27:669-76.
41. Follo A, Llovet JM, Navasa M, et al. Renal impairment after spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors and prognosis. *Hepatology* 1994;20:1495-501.
42. Reimann PM, Mason PD. Plasmapheresis: technique and complication. *Intensive Care Med* 1990;16:3-10.
43. Le Conte P, Nicolas F, Adjou C, N'Guyen JM, Billaud E, Moreau P. Replacement fluids in plasmapheresis: cross-over comparative study. *Int Care Med* 1997;23:342-4.
44. Bambauer R, Jutzler GA, Albrecht D, Keller HE, Kohler M. Indications of plasmapheresis and selection of different substitution solutions. *Biomater Artif Cells Artif Organs* 1989;17(1):9-26.
45. Bambauer R, Arnold A. Plasmapheresis with a substitution solution of human serum protein (5%) versus plasmapheresis with a substitution solution of human albumin (5%) in patients suffering from autoimmune diseases. *Artif Organs* 1999 Dec;23(12):1079-87.
46. Galatius S, Bent-Hansen L, Wroblewski H, Sorensen VB, Norgaard T, Kastrup J. Plasma disappearance of albumin and impact of capillary thickness in idiopathic dilated cardiomyopathy and after heart transplantation. *Circulation* 2000 Jul 18;102(3):319-25.
47. Mandal AK, King KE, Humphreys SL, Smaley WR, Burdick JF, Kleins AS. Plasmapheresis: an effective therapy for primary allograft nonfunction after liver transplantation. *Transplantation* 2000 Jul 15;70(1):216-20.
48. Becker BN, Becker YT, Heisey DM, Levenson GE, Collins BH, Odorico JS, D'Alessandro AM, Knechtle SJ, Pirsch JD, Sollinger HW. The impact of hypoalbuminemia in kidney-pancreas transplant recipients. *Transplantation* 1999 Jul 15;68(1):72-5.

49. Guijarro C, Massy ZA, Wiederkehr MR, Ma JZ, Kasiske BL. Serum albumin and mortality after renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 1996;27:117.
50. Kreymann B, Seige M, Schweigart U, Kopp, Classen M. Albumin dialysis: effective removal of copper in a patient with fulminant Wilson disease and successful bridging to liver transplantation: a new possibility for the elimination of protein-bound toxins. *J Hepatol* 1999 Dec;31(6):1080-5.
51. Reichheld JH, Katz E, Banner BF, Szymanski IO, Saltzman JR, Bonkovsky. The value of intravenous heme-albumin and plasmapheresis in reducing postoperative complications of orthotopic liver transplantation for erythropoietic protoporphyria. *Transplantation* 1999 Mar 27; 67(6):922-8.
52. Spiess A, Mikalunas V, Carlson S, Zimmer M, Craig R. Albumin Kinetics in Hypoalbuminemic Patients Receiving Total Parenteral Nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1996 Nov-Dec;20(6):424-8.
53. Golub R, Sorrento JJ Jr, Cantu R Jr, Nierman DM, Moideen A, Stein HD. Efficacy of albumin supplementation in the surgical intensive care unit: a prospective, randomized study. *Crit Care Med* 1994;22:613-9
54. Foley EF, Borlase BC, Dziel WH, Bistrrian BR, Benotti PN. Albumin supplementation in the critically ill, a prospective randomized trial. *Arch Surg* 1990;125:739-42.
55. Soni N. Wonderful albumin?. *BMJ* 1995;310:887-8
56. Carr BR, Bradshaw KD. Enfermedades del ovario y del aparato reproductor femenino. En: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, et al. Harrison. Principios de Medicina Interna, 14ª ed, México D.F. Interamericana McGraw-Hill, pp 2403-4.
57. Goldfien A, Monroe SE. Ovarios. En: Greenspan FS, Strewler GJ. Endocrinología básica y clínica, 4ª ed, México D.F. El Manual Moderno, pp 535-6.
58. Barrón VJ, Pereyra QR, Esparza IJA, Kably AA. Integral treatment of severe ovarian hyperstimulation syndrome by means of autotransfusion of ascitic fluid and intravenous infusion of albumin. *Ginecol Obstet Mex* 1998 Aug;66:347-9.
59. Chen CD, Wu MY, Yang JH, Chen SU, Ho HN, Yang YS. Intravenous albumin does not prevent the development of severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 1997 Aug;68(2):287-91
60. Aboulghar M, Evers JH, Al-Inany H. Intra-venous albumin for preventing severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD001302.
61. Shalev E, Giladi Y, Matilsky M, Ben-Ami M. Decreased incidence of severe ovarian hyperstimulation syndrome in high risk in-vitro fertilization patients receiving intravenous albumin: a prospective study. *Hum Reprod* 1995 Jun;10(6):1373-6
62. Asch RH, Ivery G, Goldsman M, Frederick JL, Stone SC, Balmaceda JP. The use of intravenous albumin in patients at risk for severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod* 1993 Jul;8(7):1015-20.
63. Isik AZ, Gokmen O, Zeyneloglu HB, Kara S, Keles G, Gulekli B. Intravenous albumin prevents moderate-severe ovarian hyperstimulation in in-vitro fertilization patients: a prospective, randomized and controlled study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996 Dec 27;70(2):179-83.

64. Ndukwe G, Thornton S, Fishel S, Dowell K, Aloum M. Severe ovarian hyperstimulation syndrome. is it really preventable by prophylactic intravenous albumin?. *Fertil Steril* 1997 Nov;68(5):851-4.
65. Orvieto R, Dekel A, Dicker D, Bar-Hava I, Ben-Rafael Z. *Fertil Steril* 1995 Oct;64(4):860-2.
66. Ng E, Leader A, Claman P, Domingo M, Spence JE. Intravenous albumin does not prevent the development of severe ovarian hyperstimulation syndrome in an in-vitro fertilization programme. *Hum Reprod* 1995 Apr;10(4):807-10.
67. Orvieto R, Abir R, Kaplan B, Bar-Hava I, Ben-Rafael Z. The role of intravenous albumin in the prevention of severe ovarian hyperstimulation syndrome. A pilot experimental study. *Clin Esp Obstet Gynecol* 1999;26(2):98-9.

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**