

REGIONE UMBRIA



AZIENDA OSPEDALIERA  
"S. MARIA"  
DI TERNI

**Comitato per il Buon Uso del Sangue**

## **RACCOMANDAZIONI PER L'USO DELL' ALBUMINA**

Versione n.1 del 10/11/08

## **RACCOMANDAZIONI PER L'USO DELLA ALBUMINA**

### **INTRODUZIONE**

L'albumina umana è un plasma-expander fisiologico; la disponibilità limitata e il costo elevato inducono a definire raccomandazioni d'uso appropriato, in alternativa ad altre strategie terapeutiche, rappresentate da soluzioni di cristalloidi e colloidi non proteici, e hanno stimolato nel tempo numerosi studi, i quali sono pervenuti a conclusioni talora contraddittorie<sup>1-8</sup>.

Nel 1998 una meta-analisi di 30 trial randomizzati suggeriva che l'uso dell'albumina era associato ad un incremento della mortalità nei pazienti critici<sup>9,10</sup>. Questi risultati, suggeriti anche da due successive revisioni Cochrane<sup>11,12</sup> non sono stati confermati in una meta-analisi del 2001 e da studi più recenti<sup>13-23</sup>. Una review del 2006 evidenzia il danno renale indotto da idrossietil-amido e gelatine in sepsi e chirurgia<sup>24</sup>. Il limite potenziale di tutti questi studi potrebbe risiedere nell'aver accorpato tipologie eterogenee di pazienti e differenti livelli di albuminemia basale<sup>25,26</sup>.

### **ELEMENTI DI FISIOLOGIA**

L'albumina rappresenta il principale fattore determinante della pressione oncotica del sangue e, quindi, della regolazione del volume plasmatico e del bilancio tissutale dei fluidi; interviene inoltre nel trasporto di numerose sostanze endogene, come la bilirubina non coniugata o gli ormoni, ed esogene, come i farmaci<sup>27-29</sup>.

Il patrimonio corporeo di albumina è pari 4-5 g/kg, distribuito in prevalenza nello spazio extracellulare; il 30-40% si trova in sede intravascolare (40-50 g/L di plasma) ed è responsabile di circa l'80% della pressione osmotica del plasma<sup>19</sup>.

Non è chiaramente definito se vi sia un livello soglia di concentrazione dell'albumina al di sotto del quale la sua funzione oncotica viene compromessa in misura clinicamente rilevante; vi è, tuttavia, consenso che l'attività oncotica si mantenga a livelli fisiologicamente adeguati per valori di albumina  $\geq 2$  g/dL e di proteine totali  $\geq 3,5$  g/dL. L'infusione di albumina umana determina, entro pochi minuti, il passaggio di fluidi dallo spazio interstiziale al circolo; questo passaggio però, in pazienti disidratati, è scarso o assente, se non viene corretta la disidratazione.

L'emivita dell'albumina endogena è di circa tre settimane, mentre quella dell'albumina emoderivata è di sole 12-16 ore ed è soggetta a notevole riduzione in presenza di condizioni di aumentata permeabilità capillare.

### **PREPARAZIONI DI ALBUMINA**

Le soluzioni di albumina vengono preparate da plasma di donatori sani. Essa è pastorizzata a 60 °C per 10 ore<sup>30</sup>. Può essere infusa indipendentemente dal gruppo sanguigno del ricevente. Sono registrate preparazioni al 5%, al 20% e al 25%. Le soluzioni di albumina umana al 5% hanno una pressione osmotica che è pressappoco equivalente a quella del plasma normale; quelle al 20-25% sono iperosmotiche. Tutte le preparazioni contengono 130 - 160 mEq di sodio per litro.

### **INDICAZIONI**

L'impiego dell'albumina, sulla base delle evidenze cliniche, può essere indicato in condizioni acute<sup>31</sup>, nelle quali è necessaria l'espansione di volume e il mantenimento del circolo, e in alcune condizioni croniche con bassa albuminemia; vi sono indicazioni appropriate all'uso dell'albumina umana, per le quali esiste ampio consenso e condivisione, e indicazioni appropriate occasionalmente, cioè quando sono soddisfatti ulteriori criteri<sup>32,33</sup>. Essa va utilizzata, inoltre, in tutti i casi in cui vi è controindicazione all'impiego dei colloidi non proteici.

### **CONDIZIONI ACUTE:**

### **PLASMAFERESI TERAPEUTICA (indicazione appropriata)**

L'impiego di albumina è appropriato solo nello scambio di grandi volumi di plasma, superiori a 20 mL/kg in unica seduta o 20 mL/kg/settimana in sedute successive. Nel caso siano scambiati piccoli volumi di plasma è bene considerare, per motivi di costo/efficacia, l'impiego di soluzioni cristalloidi o dell'associazione albumina/cristalloidi <sup>32,33,49-51</sup>.

### **SHOCK EMORRAGICO (indicazione occasionalmente appropriata)**

L'albumina va utilizzata come **seconda scelta** <sup>8-16,18,32-38</sup>, quando le soluzioni cristalloidi o i colloidi non proteici (trattamento di prima scelta) siano già stati impiegati a dosaggi massimali, senza aver ottenuto una risposta clinica adeguata, e laddove i colloidi non proteici siano controindicati:

- gravidanza e allattamento
- periodo perinatale e prima infanzia
- insufficienza epatica acuta, insufficienza renale di grado medio-elevato (specie oligoanurica)
- pazienti in trattamento dialitico, con gravi deficit dell'emostasi, con albuminemia basale inferiore a 2 - 2,5 g/dL
- emorragia intracranica
- ipersensibilità.

Deve essere utilizzata albumina al 5%.

### **INTERVENTI DI CHIRURGIA MAGGIORE (indicazione occasionalmente appropriata)**

L'uso di albumina può essere indicato in soggetti sottoposti a interventi di chirurgia maggiore (resezione epatica > 40%, ampie resezioni intestinali) qualora, dopo la normalizzazione della volemia, l'albuminemia < 2 g/dL <sup>14,15,17,18,31-33,39,40</sup>.

Per qualunque altro tipo di intervento, l'uso immediato di albumina nel post-operatorio è sempre sconsigliato.

### **USTIONI (indicazione occasionalmente appropriata)**

In fase rianimatoria non c'è indicazione all'uso dell'albumina nelle prime 24 ore, cioè durante la fase di elevata permeabilità capillare. La posologia va diversificata a seconda dell'entità di interessamento della superficie corporea (SC) <sup>7,15,18,38,41,42</sup>:

### **INTERVENTI DI CARDIOCHIRURGIA (indicazione occasionalmente appropriata)**

Negli interventi di cardiocirurgia l'albumina può essere utilizzata per l'espansione post-operatoria della volemia come trattamento di ultima scelta, dopo i cristalloidi e i colloidi non proteici.

I cristalloidi sono di prima scelta per il priming dei circuiti in caso di circolazione extracorporea<sup>43,44</sup>; l'associazione con colloidi non proteici può essere preferibile per evitare l'accumulo di liquidi nell'interstizio polmonare <sup>14,43-46</sup>.

### **IPERBILIRUBINEMIA NEL NEONATO (indicazione occasionalmente appropriata)**

Solo dopo la fototerapia e dopo l'exsanguino-trasfusione<sup>13,47</sup>.

## **CONDIZIONI CRONICHE CON BASSA ALBUMINEMIA**

### **CIRROSI EPATICA CON ASCITE REFRATTARIA**

Non esiste consenso sull'uso di albumina nella patologia epatica avanzata, ma alcune evidenze ne supportano l'impiego nelle seguenti condizioni:

#### **1) Paracentesi di grandi volumi (indicazione appropriata)**

La paracentesi di volume > 5L può comportare, in alcuni casi, ipovolemia e modificazioni emodinamiche particolarmente sfavorevoli.

In questi casi, allo scopo di ridurre questi rischi, va utilizzata albumina alla dose di 5 g/L di liquido rimosso. Vanno preferite preparazioni al 20 - 25% <sup>32,33,56,61-65</sup>.

#### **2) Ascite non responsiva ai diuretici (indicazione occasionalmente appropriata)**

Si tratta dell'indicazione più controversa. I pazienti che possono trarre beneficio dal trattamento, sono soprattutto quelli in condizioni cliniche più precarie, con ipovolemia ed ascite scarsamente responsiva ai diuretici: in questi casi l'albumina potrebbe essere utilizzata anche se l'albuminemia è

> 2,5 g/dL 52-60.

### **3) Sindrome Epatorenale (indicazione occasionalmente appropriata)**

Il trattamento medico è costituito da associazione di vasocostrittori e albumina ad alte dosi 32,33,66-69.

### **4) Peritonite batterica spontanea (indicazione appropriata)**

L'albumina al 20 - 25%, in associazione al trattamento antibiotico, può essere utilizzata nel trattamento della PBS e riduce la probabilità d'insorgenza di SER e la mortalità 70-75.

### **SINDROME NEFROSICA (indicazione occasionalmente appropriata)**

L'infusione a breve termine di albumina al 20 - 25%, in associazione ai diuretici, è appropriata nei pazienti con albuminemia < 2 g/dL, con ipovolemia marcata e/o edema polmonare acuto e/o insufficienza renale acuta 32,33,76-78.

### **SINDROMI DA IPONUTRIZIONE (indicazione occasionalmente appropriata)**

L'albumina non deve essere impiegata per fini nutrizionali.

Nei pazienti con diarrea in condizioni di intolleranza alla nutrizione enterale, la somministrazione di albumina può essere utile se coesistono tutte le seguenti condizioni: volume della diarrea > 2 L/die; albumina sierica < 2 g/dL; prosecuzione della diarrea nonostante la somministrazione di peptidi a catena corta e formulazioni di minerali; nessuna altra causa che giustifichi la diarrea 32,33.

### **DOSAGGIO**

La dose necessaria per ottenere un'albuminemia  $\geq 2,5$  g/dL viene calcolata applicando la seguente formula:

**DOSE (g) = [albuminemia desiderata (2,5 g/dL) – albuminemia attuale (g/dL)] x volume plasmatico (0,8 x kg)**

### **INDICAZIONI INAPPROPRIATE ALL'USO DELL'ALBUMINA**

- 1) Albuminemia > 2,5g/dL
- 2) Ipoalbuminemia cronica in assenza di edemi e/o ipotensione acuta
- 3) Malnutrizione
- 4) Cicatrizzazione delle ferite
- 5) Shock non emorragico
- 6) Ascite responsiva ai diuretici
- 7) Ustioni nelle prime 24 h
- 8) Enteropatie protido-disperdenti e malassorbimento
- 9) Pancreatici acute e croniche
- 10) Emodialisi
- 11) Ischemia cerebrale
- 12) Emodiluzione normovolemica acuta in chirurgia
- 13) Sindrome da iperstimolazione ovarica

### **EFFETTI COLLATERALI E REAZIONI AVVERSE**

L'albumina è di solito ben tollerata. Sono tuttavia possibili reazioni immediate di tipo allergico con febbre, brividi, nausea, vomito, orticaria, ipotensione, aumento della salivazione, effetto sulla respirazione e sulla frequenza cardiaca<sup>32,33,89</sup>. In caso di infusione molto rapida (20 - 50 mL/minuto) si può verificare un rapida caduta della pressione arteriosa e, nei soggetti anziani e in quelli a rischio di insufficienza cardiaca congestizia, è possibile indurre uno scompenso cardiaco congestizio, specie con l'impiego di soluzioni concentrate di albumina.

L'albumina è considerata un'emoderivato sicuro dal punto di vista infettivologico, con qualche interrogativo per la potenziale trasmissione di prioni.

### **RACCOMANDAZIONI**

Si raccomanda di registrare in cartella gli estremi del prodotto infuso, compreso il numero di lotto.

## **BIBLIOGRAFIA**

- 1) Virgilio RW, Rice CL, Smith DE, et al. Crystalloid vs. colloid resuscitation: is one better? A randomized clinical study. *Surgery* 1979; **85**: 129-39.
- 2) Goldwasser P, Feldman J. Association of serum albumin and mortality risk. *J Clin Epidemiol* 1997; **50**: 693-703.
- 3) No authors listed. Treatment of systematic capillary leak syndrome [letter]. *Lancet* 1988; **2**: 1946.
- 4) Dollery C. *Therapeutic Drugs*. Edinburgh, UK, Churchill Livingstone; 1991. Vol. 1, p. H27-H30.
- 5) Yim JM, Vermeulen LC, Erstad BL, et al. Albumin and protein colloid solution use in US academic health centers. *Arch Intern Med* 1995; **155**: 2450-5.
- 6) Vermeulen LC Jr, Ratko TA, Erstad BL, et al. A paradigm for consensus. The University Hospital Consortium guidelines for the use of albumin, non protein colloid and crystalloid solutions. *Arch Intern Med* 1995; **155**: 373-9.
- 7) Gore DC, Dalton JM, Gehr TW. Colloid infusions reduce glomerular filtration in resuscitated burn victims. *J Trauma* 1996; **40**: 356-60.
- 8) Schierhout G, Roberts I. Fluid resuscitation with colloid or crystalloid solutions in critically ill patients: a systematic review of randomized trials. *BMJ* 1998; **316**: 961-4.
- 9) Offringa M. Excess mortality after human albumin administration in critically ill patients. Clinical and pathophysiological evidence suggests albumin is harmful [editorial]. *BMJ* 1998; **317**: 223-4.
- 10) Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers: Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomized controlled trials. *BMJ* 1998; **317**: 235-40.
- 11) Bunn F, Lefebvre C, Li Wan Po A, Li L, et al. Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients: The albumin reviewers. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; **2**: CD001208.
- 12) Alderson P, Bunn F, Lefebvre C. et al. Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; **1**: CD001208.
- 13) Wilkes M, Navickis RJ. Patient survival after albumin administration. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2001; **135**: 149-64.
- 14) Haynes GR, Navickis RJ, Wilkes MM. Albumin administration: what is the evidence of clinical benefit? A systematic review of randomized controlled trials. *Eur J Anaesthesiol* 2003; **20**: 771-93.
- 15) Alderson P, Bunn F, Lefebvre C, et al. Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; **4**: CD001208.
- 16) Finfer S, Bellomo R, Boyce N, et al. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2004; **350**: 2247-56.
- 17) Vincent JL, Navickis RJ, Wilkes MM. Morbidity in hospitalized patients receiving human albumin: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Crit Care Med* 2004; **32**: 2029-38.
- 18) Liberati A, Moja L, Moschetti I, et al. Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients. *Intern Emerg Med* 2006; **1**: 243-5.
- 19) Dubois MJ, Vincent JL. Use of albumin in the intensive care unit. *Curr Opin Crit Care* 2002; **8**: 299-301.
- 20) Martin GS. A new twist on albumin therapy in the intensive care unit, again [editorial]. *Crit Care Med* 2006; **34**: 2677-8.
- 21) Dubois MJ, Orellana-Jimenez C, Melot C, et al. Albumin administration improves organ function in critically ill hypoalbuminemic patients: A prospective, randomized, controlled, pilot study. *Crit Care Med* 2006; **34**: 2536-40.
- 22) Barron ME, Wilkes MM, Navickis RJ. A Systematic review of the comparative safety of colloids. *Arch Surg* 2004; **139**: 552-63.
- 23) Bellomo R, Morimatsu H, French C, et al. The effects of saline or albumin resuscitation on acid-base status and serum electrolytes. *Crit Care Med* 2006; **34**: 2891-7.
- 24) Davidson IJ. Renal impact of fluid management with colloids: a comparative review. *Eur J Anaesthesiol* 2006; **23**: 721-38.
- 25) SAFE Study Investigators, Finfer S, Bellomo R, McEvoy S, et al. Effect of baseline serum albumin concentration on outcome of resuscitation with albumin or saline in patients in intensive care units: analysis of data from the saline versus albumin fluid evaluation (SAFE) study. *BMJ* 2006; **333**: 1044-1049.
- 26) Vincent JL, Sakr Y, Reinhart K, et al. Is albumin administration in the acutely ill associated with increased mortality? Results of the SOAP study. *Crit Care* 2005; **9**: 745-54.
- 27) Evans TW. Review article: albumin as a drug: biological effects of albumin unrelated to oncotic

- pressure. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; **16** (Suppl 5): 6-11.
- 28) Mendez CM, McClain CJ, Marsano LS. Albumin therapy in clinical practice. *Nutr Clin Pract* 2005; **20**: 314-20.
- 29) Quinlan GJ, Martin GS, Evans TW. Albumin: biochemical properties and therapeutic potential. *Hepatology* 2005; **41**: 1211-9.
- 30) Burnouf T. Modern plasma fractionation. *Transfus Med Rev* 2007; **21**: 101-17.
- 31) Vincent JL, Dubois MJ, Navickis RJ, Wilkes MM. Hypoalbuminemia in acute illness: is there a rationale for intervention? A meta-analysis of cohort studies and controlled trials. *Ann Surg* 2003; **237**: 319-34.
- 32) Prinoth O, Strada P. Proposta di linee guida al corretto uso dell'albumina. *Il Servizio Trasfusionale* 2002; **3**: 5-10.
- 33) Prinoth O. Servizio Interaziendale di Immunoematologia e Trasfusionale – Bolzano. Terapia con emocomponenti e plasmaderivati. Linee guida ed aspetti medico-legali. Settembre 2005. Available at: <http://www.asbz.it/portal/it/s-immunoematologia-01.xml>.
- 34) Pulimood TB, Park GR. Debate: albumin administration should be avoided in the critically ill. *Crit Care* 2000; **4**: 151-5.
- 35) Alderson P, Schierhout G, Roberts I, Bunn F. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; **4**: CD000567.
- 36) Bunn F, Alderson P, Hawkins V. Colloid solutions for resuscitation. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; **1**: CD001319.
- 37) Roberts I, Alderson P, Bunn F, et al. Colloids vs crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; **4**: CD000567.
- 38) Perel P, Roberts I. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; **4**: CD000567.
- 39) Martin GS, Mangialardi RJ, Wheeler AP, et al. Albumin and furosemide therapy in hypoproteinemic patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 2002; **30**: 2175-82.
- 40) Martin GS, Moss M, Wheeler AP, et al. A randomized controlled trial of furosemide with or without albumin in hypoproteinemic patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 2005; **33**: 1681-7.
- 41) Parving HH, Worm AM, Rossing N. Plasma volume, intravascular albumin and its transcapillary escape rate in patients with extensive skin disease. *Br J Dermatol* 1976; **95**: 519-24.
- 42) Worm AM, Taaning E, Rossing N, et al. Distribution and degradation of albumin in extensive skin disease. *Br J Dermatol* 1981; **104**: 389-96.
- 43) Riegger LQ, Voepel-Lewis T, Kulik TJ, et al. Albumin versus crystalloid prime solution for cardiopulmonary bypass in young children. *Crit Care Med* 2002; **30**: 2649-54.
- 44) Russell JA, Navickis RJ, Wilkes MM. Albumin versus crystalloid for pump priming in cardiac surgery: meta-analysis of controlled trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2004; **18**: 429-37.
- 45) Molter GP, Soltesz S, Larsen R, et al. Haemodynamic effects following preoperative hypervolemic haemodilution with hypertonic hyperoncotic colloid solutions in coronary artery bypass graft surgery. *Anaesthetist* 2003; **52**: 905-18.
- 46) Schroth M, Plank C, Meissner U, et al. Hypertonic-hyperoncotic solutions improve cardiac function in children after open-heart surgery. *Pediatrics* 2006; **118**: 76-84.
- 38
- 47) Jardine LA, Jenkins-Manning S, Davies MW. Albumin infusion for low serum albumin in preterm newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; **3**: CD004208.
- 48) Johnson PN, Romanelli F, Smith KM, et al. Analysis of morbidity in liver transplant recipients following human albumin supplementation: a retrospective pilot study. *Prog Transplant* 2006; **16**: 197-205.
- 49) Lasky LC, Finnerty EP, Genis L, Polesky HF. Protein and colloid osmotic pressure changes with albumin and/or saline replacement during plasma exchange. *Transfusion* 1984; **24**: 256-9.
- 50) Quillen K, Berkman EM. Introduction to therapeutic apheresis. In: McLeod BC, Price TH, Weinstein R, eds. *Apheresis: Principles and Practice*, 2nd ed, Bethesda, MD: AABB Press; 2003. p. 49-69.
- 51) Crookston K, Simon TL. Physiology of apheresis. In: McLeod BC, Price TH, Weinstein R, eds. *Apheresis: Principles and Practice*, 2nd ed, Bethesda, MD: AABB Press; 2003. p. 71-93.
- 52) Gentilini P, Casini-Raggi V, Di Fiore G, et al. Albumin improves the response to diuretics in patients with cirrhosis and ascites: results of a randomized, controlled trial. *J Hepatol* 1999; **30**: 639-45.
- 53) Chalasani N, Gorski JC, Horlander JC, et al. Effects of albumin/furosemide mixtures on responses to furosemide in hypoalbuminemic patients. *J Am Soc Nephrol* 2001; **12**: 1010-6.
- 54) Vizzuti F, Romanelli RG, Casini Raggi V, et al. Diuretic and natriuretic effects of long term albumin infusion in patients with cirrhosis and ascites. A randomized controlled study [abstract]. *J Hepatol* 2001; **34** (Suppl 1): S17.

- 55) Laffi G, Gentilini P, Romanelli RG, La Villa G. Is the use of albumin of value in the treatment of ascites in cirrhosis? The case in favour. *Dig Liver Dis* 2003; **35**: 660-3.
- 56) Gines P, Cardenas A, Arroyo V, Rodes J. Management of cirrhosis and ascites. *N Engl J Med* 2004; **350**: 1646-54.
- 57) Runyon BA; Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). Management of adult patients with ascites due to cirrhosis. *Hepatology* 2004; **39**: 841-56.
- 58) Gentilini P, Bernardi M, Bolondi L, et al. The rational use of albumin in patients with cirrhosis and ascites. A Delphi study for the attainment of a consensus on prescribing standards. *Dig Liver Dis* 2004; **36**: 539-46.
- 59) Moreau R, Valla DC, Durand-Zaleski I, et al. Comparison of outcome in patients with cirrhosis and ascites following treatment with albumin or a synthetic colloid: a randomised controlled pilot trial. *Liver Int* 2006; **26**: 46-54.
- 60) Romanelli RG, La Villa G, Barletta G, et al. Long-term albumin infusion improves survival in patients with cirrhosis and ascites: an unblinded randomized trial. *World J Gastroenterol* 2006; **12**: 1403-7.
- 61) Gines A, Fernandez-Esparrach G, Monescillo A, et al. Randomized trial comparing albumin, Dextran 70, and polygeline in cirrhotic patients with ascites treated by paracentesis. *Gastroenterology* 1996; **111**: 1002-10.
- 62) Gines P, Tito L, Arroyo V, et al. Randomized comparative study of therapeutic paracentesis with and without intravenous albumin in cirrhosis. *Gastroenterology* 1988; **94**: 1493-502.
- 63) Salerno F, Badalamenti S, Lorenzano E, et al. Randomized comparative study of hemagel vs albumin infusion after total paracentesis in cirrhotic patients with refractory ascites. *Hepatology* 1991; **13**: 707-13.
- 64) Fassio E, Terg R, Landeira G, et al. Paracentesis with dextran 70 vs. paracentesis with albumin in cirrhosis with tense ascites. Results of a randomized study. *J Hepatol* 1992; **14**: 310-6.
- 65) Planas R, Gines P, Arroyo V, et al. Dextran-70 vs albumin as plasma expanders in cirrhotic patients with tense ascites treated with total paracentesis. Results of a randomized study. *Gastroenterology* 1990; **99**: 1736-44.
- 66) Gines P, Guevara M, Arroyo V, Rodes J. Hepatorenal syndrome. *Lancet* 2003; **362**: 1819-27.
- 67) Cárdenas A, Arroyo V. Hepatorenal syndrome. *Ann Hepatol* 2003; **2**: 23-9.
- 68) Arroyo V, Terra C, Ginès P. New treatments of hepatorenal syndrome. *Semin Liver Dis* 2006; **26**: 254-64.
- 69) Cárdenas A, Ginès P. Therapy insight: management of hepatorenal syndrome. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006; **3**: 338-48.
- 70) 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.
- 71) Runyon BA. Albumin infusion for spontaneous bacterial peritonitis. *Lancet*. 1999; **354**: 1838-9.
- 72) Rimola A, Garcia-Tsao G, Navasa M, et al. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. International Ascites Club. *J Hepatol* 2000; **32**: 142-53.
- 73) Wong F, Bernardi M, Balk R, et al. Sepsis in cirrhosis: report on the 7th meeting of the International Ascites Club. *Gut* 2005; **54**: 718-25.
- 74) Fernandez J, Monteagudo J, Bargallo X, et al. Randomized unblinded pilot study comparing albumin versus hydroxyethyl starch in spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 2005; **42**: 627-34.
- 75) Wong F. Volume expanders for spontaneous bacterial peritonitis: are we comparing oranges with oranges? *Hepatology* 2005; **42**: 533-5.
- 76) Yoshimura A, Ideura T, Iwasaki S, et al. Aggravation of minimal change nephrotic syndrome by administration of human albumin. *Clin Nephrol* 1992; **37**: 109-14.
- 77) Akcicek F, Yalniz T, Basci A, et al. Diuretic effect of furosemide in patients with nephrotic syndrome: is it potentiated by intravenous albumin? *BMJ* 1995; **310**: 162-3.
- 78) Haller C. Hypoalbuminemia in renal failure: pathogenesis and therapeutic considerations. *Kidney Blood Press Res* 2005; **28**: 307-10.
- 79) Margaron MP, Soni NC. Effects of albumin supplementation on microvascular permeability in septic patients. *J Appl Physiol* 2002; **92**: 2139-45.
- 80) Margaron MP, Soni NC. Changes in serum albumin concentration and volume expanding effects following a bolus of albumin 20% in septic patients. *Br J Anaesth* 2004; **92**: 821-7.
- 81) Emili S, Black NA, Paul RV, et al. A protocol-based treatment for intradialytic hypotension in hospitalized hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999; **33**: 1107-14.
- 82) Knoll GA, Grabowski JA, Dervin GF, O'Rourke K. A randomized, controlled trial of albumin

- versus saline for the treatment of intradialytic hypotension. *J Am Soc Nephrol* 2004; **15**: 487–92.
- 83) Nakamoto H, Honda N, Mimura T, Suzuki H. Hypoalbuminemia is an important risk factor of hypotension during hemodialysis. *Hemodial Int* 2006; **10** (Suppl 2): S10-5.
- 84) Leon JB, Albert JM, Gilchrist G. Improving albumin levels among hemodialysis patients: a community-based randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2006; **48**: 28-36.
- 85) Asplund K. Haemodilution for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; **4**: CD000103.
- 86) Ben-Chetrit A, Eldar\_Geva T, Gal M, et al. The questionable use of albumin for the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome in an IVF programme: a randomized placebo-controlled trial. *Human Reprod* 2001; **16**: 1880-4.
- 87) Aboulghar M, Evers JH, Al-Inany H. Intra-venous albumin for preventing severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; **2**: CD001302.
- 88) Bellver J, Muñoz EA, Ballesteros A, et al. Intravenous albumin does not prevent moderate/severe ovarian hyperstimulation syndrome in high-risk IVF patients: a randomized controlled study. *Human Reprod* 2003; **18**: 2283-8.
- 89) Laxenaire MC, Charpentier C, Feldman L. Anaphylactoid reactions to colloid plasma substitutes: incidence, risk factors, mechanisms. A French multicenter prospective study. *Ann Fr Anesth Reanim* 1994; **13**: 301-10.