

Estudio controlado de los efectos clínicos de la administración de albúmina en pacientes pediátricos en estado crítico con hipoalbuminemia

Myr. M.C. Alberto Hernández Valle,* Tte. Cor. M.C. Melchor Sánchez Mendiola**

Hospital Central Militar. Ciudad de México

RESUMEN. La albúmina es una proteína plasmática sintetizada por el hígado con múltiples funciones. La hipoalbuminemia es un dato de laboratorio frecuente en pacientes graves con diferentes patologías. La administración de albúmina exógena humana es una práctica clínica generalizada a pesar de no tener evidencia científica concluyente de su eficacia. Se estudiaron 14 pacientes pediátricos enfermos graves en la unidad de terapia intensiva (UTIP) del Hospital Central Militar (HCM) con hipoalbuminemia (< 3 g/dL). Se excluyeron aquellos pacientes con enfermedad renal, hepática o cáncer. Estudio prospectivo, abierto y aleatorio de la administración de albúmina humana exógena (1 g/kg/dosis), contra placebo (solución salina) hasta tener niveles normales de albúmina, monitorizando cada 4 días el nivel de albúmina. Se siguieron hasta su salida del hospital o su defunción, se determinaron PRISM y SNAP a su ingreso. Las variables clínicas estudiadas fueron los días de hospitalización, días de ventilación mecánica, días de estancia en la UTIP, total de días de ayuno y mortalidad. No se encontraron efectos clínicos benéficos en la tolerancia a la nutrición enteral, tiempo para cubrir requerimientos nutricionales totales, días de ventilación mecánica y días de nutrición parenteral total al administrar albúmina en el grupo de estudio vs. el control. No se encontró disminución de la morbilidad y mortalidad en los pacientes tratados con albúmina. El uso de la administración de albúmina exógena humana es una práctica cara.

Palabras clave: albúmina, hipoalbuminemia, recién nacidos, unidad de terapia intensiva pediátrica.

SUMMARY. Albumin accounts for approximately 50% of the serum proteins and is the mayor protein produced by the liver. Albumin's major functions, are to transport a variety of substances in the blood such as fatty acids, bilirubin, metals, hormones, drug etc, and maintain the serum colloid oncotic pressure (COP). Serum albumin accounts for about 60% to 80% of the COP.

Objective: to determine the efficacy of supplemental albumin in reducing morbidity and mortality rates in the pediatric intensive care unit (PICU). Prospective, open, randomized clinical study. Fourteen patients admitted to the PICU in HCM with circulating albumin concentrations of < 3.0 g/dL. The groups were well matched regarding age, sex, SNAP, PRISM scores and initial circulating albumin concentrations. The treatment group ($n = 8$) received (1 g/kg/d) of albumin until the circulating albumin concentration increased to > 3.0 g/dL. The control group ($n = 6$) received no supplemental albumin. The complication rate was 37.5% in the albumin group vs. 16.7% in the controls. There were no significant differences between the groups in the number of days spent receiving mechanical ventilation or in the tolerance to tube feeding. Routine supplemental administration of albumin is expensive and offers no apparent outcome advantage and should be abandoned in the treatment of patients in the PICU.

Key words: albumin, hipoalbuminemic, infant newborn, intensive care unit.

* Originalmente Capitán 1er. Pasante de Medicina. Escuela Médico Militar.

** Servicio de Perinatología y Jefe de Enseñanza. HCM.

Correspondencia:

Myr. M.C. Alberto Hernández Valle

Hospital Central Militar. Lomas de Sotelo, D.F., 11649.

La albúmina constituye aproximadamente el 50% de las proteínas séricas y es la principal proteína producida por el hígado. Las principales funciones de la albúmina son el transportar una variedad de sustancias en la sangre como ácidos grasos, bilirrubina, metales, hormonas, fármacos, etc., y ayuda a mantener la presión oncótica sérica que constituye un 60 a 80%.^{23,24}

El hígado normal de un adulto produce alrededor de 200 mg/kg/día que equivale aproximadamente a 15 g/día en un adulto de 70 kg.^{23,24} La concentración sérica de albúmina está determinada por las siguientes situaciones: 1) síntesis de albúmina que se incrementa con los corticosteroides, las hormonas tiroideas y por la disminución de la presión oncótica, disminuye la síntesis de la albúmina con la cirugía, trauma, infección, radiación, desnutrición, enfermedad hepática y por la administración de coloides intravenosos (excepto la administración de albúmina), 2) degradación de la albúmina; se desconoce el sitio exacto de la degradación de la albúmina, pero se sabe que intervienen todos los tejidos para su catabolismo, 3) distribución de la albúmina y 4) estado de hidratación; en los pacientes con deshidratación hay hemoconcentración y se presenta un aumento ficticio de la albúmina, lo contrario pasa cuando existe un estado de sobrehidratación. La vida media de la albúmina es de 20 días en situaciones normales.^{23,24}

La administración de la albúmina exógena humana es una práctica clínica generalizada, a pesar de no tener evidencia concluyente de su eficacia. Las bases teóricas para el uso de la albúmina están relacionadas con una elevada tasa de morbilidad y mortalidad en los pacientes hipoalbuminémicos.

Material y métodos

Se realizó un estudio abierto, prospectivo y aleatorizado, con 14 pacientes que ingresaron a terapia intensiva de pediatría (UTIP del Hospital Central Militar de septiembre de 1997 a febrero de 1998), a los que se les realizó valoración

del índice del estado fisiológico neonatal agudo (SNAP) y el riesgo de mortalidad pediátrica (PRISM) a su ingreso que tuvieron concentraciones de albúmina sérica de $< 3.0 \text{ g/dL}$ ($< 30 \text{ g/L}$). El grupo de estudio ($n = 8$) recibió albúmina (1 g/kg/dosis) cada 4 días hasta tener niveles de albúmina $> 3.0 \text{ g/dL}$ ($> 30 \text{ g/L}$), midiéndose la albúmina sérica cada 4 días hasta que el paciente fuera egresado del Hospital o que falleciera. El grupo control ($n = 6$) recibió placebo (solución salina) a la misma dosis que el grupo de estudio y se midió la albúmina sérica hasta tener niveles normales. En ambos grupos se analizaron los días de estancia hospitalaria, días de nutrición parenteral total (NPT), días de estancia en la UTIP, días de ventilación mecánica, días de ayuno y días para alcanzar requerimientos nutricionales totales por vía enteral.

Resultados

La edad del grupo de estudio fue de 102 ± 105.3 días, con un rango de 0 a 310 días y de 63.8 ± 81 días en el grupo control, con el mismo rango que el grupo de estudio ($p > 0.05$), mostrados en el *cuadro 1*. No hubo diferencia en cuanto a sexo en los dos grupos, 7 pacientes fueron neonatos y de ellos 6 prematuros. La evaluación de SNAP fue de 4.3 ± 1.5 en el grupo de estudio y de 5.75 ± 1.4 en el grupo control (*Cuadro 2*).

La duración de la administración de albúmina en el grupo de estudio fue de 15 ± 8.4 días y en el grupo control la albúmina se normalizó en promedio a los 12 ± 7.9 días, ($p > 0.05$). No hubo diferencia significativa en ambos grupos en cuanto a los días de estancia en la UTIP, días de ventilación mecánica, días de estancia hospitalaria y días que requirieron

Cuadro 1. Número de niños que ingresaron al servicio de terapia intensiva del Hospital Central Militar del mes de septiembre de 1997 al mes de abril de 1998, por grupo de edad y que presentaron hipoalbuminemia.

Grupo de edad (días)	Grupo de estudio	Grupo control	Total
1-90	5	4	9
91-180	1	1	2
181-270	1	1	2
271- +	1	-	1
Total	8	6	14
Promedio	102	63.83	
DE	105.34	80.97	

Grupo de estudio (albúmina); DE= Desviación estándar.

Cuadro 2. Características clínicas de los pacientes críticamente enfermos con hipoalbuminemia.

	Albúmina	Control	Valor de P
Pacientes	$n = 8$	$n = 6$	NS
Sexo: M/F, Número (%)	6 (42.8)/2 (14.2)	3 (21.4)/3 (21.4)	NS
SNAP	7.33 ± 4.16	13.25 ± 5.55	NS
PRISM	11.4 ± 7.8	12.5 ± 10.6	NS

PRISM, Índice de riesgo de mortalidad pediátrica; SNAP, puntuación de fisiología aguda neonatal. NS $p > 0.05$ No hay diferencia estadísticamente significativa.

Cuadro 3. Variables clínicas y evolución.

	Albúmina	Control	Valor de P
Tiempo de hospitalización	21.5 ± 9.84*	25.6 ± 25	NS
Días de estancia en UTIP	14.3 ± 7.64	12.3 ± 4.59	NS
Días de ventilación mecánica	11.6 ± 8.09	8.6 ± 5.65	NS
Total de días de ayuno	21.5 ± 9.84	25.6 ± 25	NS
Días de NPT	10.2 ± 5.76	7.2 ± 4.99	NS
Días de inicio de vía enteral para cubrir requerimientos nutricionales totales.	15.6 ± 6.07	11.8 ± 7.16	NS
Mortalidad, número (%)	3 (37.5)	1(16.7)	0.07

NPT, Nutrición parenteral total; UTIP, Unidad de Terapia Intensiva.

P > 0.07, NS p > 0.05 No hay diferencia estadísticamente significativa.

*Promedio y desviación estándar.

Cuadro 4. Diagnósticos de los grupos de estudio y control.

Grupo de estudio	Grupo control
1. Depresión neonatal Policitemia Hipoglicemia.	1. Enfermedad de membrana hialina Status postparo cardiorrespiratorio Ictericia multifactorial Sepsis neonatal temprana.
2. Hidrocefalia congénita Gastroenterocolitis Choque hipovolémico Deshidratación grave.	2. Enfermedad de membrana hialina Hipoglicemia Hipotermia transitoria.
3. Atresia esofágica grado I.	3. Depresión neonatal Síndrome de aspiración de meconio Encefalopatía hipóxico-ischémica.
4. Gastroenterocolitis Abdomen agudo Necrosis de intestino delgado Sepsis.	4. Síndrome febril Síndrome anémico Neuroinfección.
5. Apnea, enfermedad por reflujo gastroesofágico. Sepsis.	5. Síndrome febril Síndrome convulsivo Síndrome de deterioro rostro-caudal Neuroinfección.
6. Neumonía segmentaria derecha Displasia broncopulmonar grado II Sepsis.	6. Síndrome de insuficiencia respiratoria Aspiración de líquido amniótico claro.
7. Enfermedad de membrana hialina Sepsis neonatal.	
8. Retención de líquido pulmonar Neumonía neonatal	

Grupo de estudio, es el grupo el cual se administró albúmina.

ron vía enteral para cubrir requerimientos nutricionales totales, mostrados en el *cuadro 3*. Los diagnósticos que predominaron en el estudio fueron el de síndrome de insuficiencia respiratoria que se presentó en un 50%, seguido de sepsis en un segundo lugar mostrados en el *cuadro 4*.

Discusión

La albúmina es un importante constituyente del plasma con múltiples funciones, incluyendo el mantenimiento de la

presión oncótica plasmática, el transporte de medicamentos, hormonas y productos del metabolismo.²² La hipoalbuminemia es un hallazgo de laboratorio frecuente que se presenta en algunos pacientes con diversas patologías y que se encuentran críticamente enfermos, incluyendo pacientes que han sido sometidos a cirugías mayores, o con traumatismos severos. Se refiere que la disminución de los niveles de albúmina en estas situaciones especiales se debe a una disminución de su síntesis y a un incremento de su catabolismo,²² redistribución^{23,24} y dilución.²³ Hay una importante

correlación entre la disminución de la concentración de albúmina circulante y los índices de morbilidad y mortalidad hospitalarios.²² Aún no existe evidencia de una relación estrecha entre la hipoalbuminemia y el índice de mortalidad, algunos autores,^{14,15,23} han intentado reducir el índice de mortalidad mediante la administración de albúmina exógena, estudios previos^{15,16} que estudiaron el papel de la suplementación de albúmina han producido resultados controversiales. En este estudio que se llevó a cabo, de manera aleatorizada y abierta, con administración de albúmina exógena humana, no se demostraron diferencias significativas estadísticamente entre las variables clínicas estudiadas, en el grupo al que se administró albúmina con respecto al grupo control. La mortalidad que se presentó en nuestro trabajo fue de 3 (37.5%) en el grupo de estudio y de 1 (16.7%) en el grupo control. No existiendo diferencia entre ambos grupos. Brown¹⁵ reportó en un estudio en el que se administró albúmina que se presentó una disminución significativa en el número de complicaciones de los pacientes, asimismo se reportó una disminución en el número de presentación de infecciones, estos estudios en su gran mayoría se han realizado en edad adulta.

En 1990, Foley¹⁶ reportó un estudio prospectivo de administración de albúmina como suplemento en la nutrición parenteral, en el que hubo un grupo control que recibió solamente NPT y un grupo en el que se administró NPT con suplemento de albúmina, incrementando los niveles séricos de albúmina por arriba de 2.5 g/dL siendo sus resultados similares entre ambos grupos, en cuanto a complicaciones e índice de mortalidad.¹⁶ El papel de la hipoalbuminemia, en la tolerancia de la alimentación enteral es controversial. Algunos investigadores²⁴ han encontrado que la hipoalbuminemia tiene una relación importante con la disminución de la absorción intestinal. Ford y colaboradores¹³ demostraron que el 88% de sus pacientes con concentración de albúmina sérica de > 3.0 g/dL tuvieron tolerancia de la vía enteral, en comparación con el 51% de los pacientes con albúmina sérica que se mantuvo en < 3.0 g/dL, no tuvieron adecuada tolerancia a la vía enteral. En nuestro estudio no hubo diferencia en cuanto al inicio de la vía enteral entre ambos grupos. La hipoalbuminemia no parece ser un factor determinante en la capacidad de los pacientes para tolerar las fórmulas elementales. Se ha demostrado en diversos estudios que la concentración de albúmina circulante al ingreso de los pacientes a la UTIP está relacionada con los índices de morbilidad y mortalidad. No se demostró que la administración de albúmina fuera benéfico, previniera complicaciones, o mejorara el pronóstico de los pacientes.

La morbilidad y mortalidad no está directamente relacionada con la administración de albúmina exógena humana reportado en estudios realizados como de Blackburn y Driscoll²⁵ en el que sugieren que el uso rutinario e indiscriminado de albúmina se debe abandonar en la Unidad de Cuidados Intensivos. Una de las limitaciones de nuestro trabajo fue el tamaño de la muestra, ya que existe un riesgo de error tipo II, sin embargo los resultados obtenidos en nuestro estudio son consistentes en los reportados en la literatura mundial.

En conclusión, no encontramos efectos clínicos benéficos en la tolerancia a la nutrición enteral para cubrir requerimientos orales, en días de ventilación mecánica y días de nutrición parenteral total al administrarse albúmina en pacientes pediátricos críticamente enfermos con hipoalbuminemia. No hubo disminución de la morbilidad ni de la mortalidad en los pacientes tratados con albúmina. El uso de la albúmina es una práctica clínica cara, el frasco de albúmina de 12.5 g tiene un costo aproximado de \$ 1,000.00 en México. Nuestros resultados son consistentes con otros trabajos reportados en la literatura médica.

Referencias

1. Rackow EC, Falk JL, Fein A, Siegel JS, Packman MI, Haupt MT, Kaufman BS, Putnam D. Fluid resuscitation in circulatory shock, a comparison of the cardiorespiratory effects of albumin, hetastarch and saline solutions in patients with hypovolemic and septic shock. *Crit Care Med* 1983; 11: 839-43.
2. Alving BM. Hypotension associated with prelikirein activator (Hageman factor fragments) in plasma protein. *N Engl J Med* 1978; 299: 66-70.
3. Tullis JL. Albumin Background and use. *JAMA*. 1977; 237: 355-60.
4. Emerson RO, Bradley JE, Bekemeyer WB, Luther RW. Effects of albumin supplementation during parenteral nutrition on Hospital morbidity. *Crit Care Med* 1988; 20: 1177-82.
5. Atkinson SD, Tuggle DW, Tunell WP. Hypoalbuminemia may predispose infants to necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 1989; 24: 674-6.
6. Koretz RL. Intravenous albumin and nutrition support going for the quick fix. *J Parent Enteral Nutr* 1995; 19: 166-71.
7. D'Angio RG. Is there a role for albumin administration in nutrition support? *Ann Pharmacother* 1994; 28: 478-82.
8. Erstad BL, Gales BJ, Rappaport WD. The use of albumin in clinical practice. *Arch Intern Med* 1991; 151: 901-11.
9. Kaminski MV, Williams SD. Review of the rapid normalization of serum albumin with modified total parenteral nutrition solutions. *Crit Care med* 1990; 18: 327-35.
10. Kanarek KS, Williams PR, Blair C. Concurrent administration of albumin with total parenteral nutrition in sick newborn infants. *J Parent Enteral Nutr* 1992; 16: 49-53.
11. Rubin H, Carison S, DeMeo M, Ganger D, Robert M. Randomized double blind study of intravenous human albumin in hypoalbuminemic patients receiving total parenteral nutrition. *Crit Care Med* 1997; 25: 45-52.
12. Mughal MM, Meguid MM. The effect of nutritional status on morbidity after elective surgery for benign gastrointestinal disease. *J Parent Enteral Nutr* 1987; 11: 140-3.
13. Boosalis MG, Ott L, Levine AS. Relationship of visceral proteins to nutritional status chronic and acute stress. *Crit Care Med*. 1989; 17: 741-7.
14. Young B, Ott L, Twyman D. The effect of Nutritional Support on outcome from severe head injury. *J Neurosurg* 1987; 67: 668-76.
15. Pollack MM, Rutimann UE, Getson PR. Pediatric risk of mortality (PRISM) score. *Crit Care Med*. 1988; 16: 1110-16.
16. Thompson-Chagoyán OC, Arteaga-Noriega M. Utilidad de la suplementación de albúmina en las soluciones de alimentación parenteral para el tratamiento de hipoalbuminemia en recién nacidos de pretérmino. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1996; 53: 21-24.
17. Hauser CJ. Oxygen Transport Responses to Colloids and Crystalloids in Critically Ill Surgical Patients. *Surg Gyn Obs* 1980; 150: 811-6.
18. Brown RO, Bradley JE, Bekemeyer WB. Effect of albumin supplementation during parenteral nutrition on Hospital mortality. *Crit Care Med* 1988; 16: 1177-82.

19. Borlase BC, Bell SJ, Lewis EJ. Tolerance to enteral tube feeding diets in hypoalbuminemic critically ill, geriatric patients. *Surg Gynecol Obstet* 1992; 174: 181-8.
20. Morissete M, Weil MH, Shubin H. Reduction in colloid osmotic pressure associated with fatal progression of cardiopulmonary failure. *Crit Care Med* 1975; 3: 5-7.
21. Foley EF, Borlase BC, Dzik WH. Albumin supplementation in the critically ill. *Arch Surg* 1990; 125: 739-42.
22. Grundmann R, Heistermann S. Postoperative albumin infusion therapy based on colloid osmotic pressure. *Arch Surg* 1985; 120: 911-5.
23. Ching N, Grossi CE, Angers J. The outcome of surgical treatment as related to the response of the serum albumin level to nutritional support. *Surg Gynecol Obstet* 1980; 151: 199-202.
24. Blackburn GL, Driscoll DF. The time to abandon routine albumin supplementation. *Crit Care Med* 1992; 20: 157-8.
23. Ching N, Grossi CE, Angers J. The outcome of surgical treatment as related to the response of the serum albumin level to nutritional support. *Surg Gynecol Obstet* 1980; 151: 199-202.
24. Blackburn GL, Driscoll DF. The time to abandon routine albumin supplementation. *Crit Care Med* 1992; 20: 157-8.
25. Vicent W, Vanek. The use of Serum Albumin as a Prognostic or Nutritional Marker and The Pros and Cons of IV Albumin Therapy. *Nutrit Clinic Pract* 1998; 13: 110-22.
26. Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers. Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomized controlled trials. *BMJ* 1998; 317: 235-40.