

La Albúmina como Predicción Temprana en el Desarrollo de la Falla Orgánica Múltiple en Pacientes Quirúrgicos Críticos

Trabajo presentado en el Simposio Nacional del Residente de Cirugía General, galardonado con el Primer Premio, en el XXI Congreso de la Sociedad Colombiana de Cirugía, efectuado del 15 al 18 de agosto de 1995 en el Centro de Convenciones Gonzalo Jiménez de Quesada de la ciudad de Santafé de Bogotá, D.C., Colombia.

G. MEJIA, MD; H. PULIDO MD.

Palabras claves: Paciente crítico, Falla orgánica múltiple, Factor de necrosis tumoral, APACHE II, Choque, Sepsis, Albúmina sérica.

Durante los últimos años, el grupo de cirugía del Hospital Universitario de San Ignacio ha trabajado en el tratamiento de los pacientes con Falla Orgánica Múltiple (FOM) y en la observación y análisis de los elementos involucrados en el desarrollo de dicha entidad. Fruto de este trabajo ha sido el establecimiento de correlaciones fuertes entre el desarrollo de la FOM y el valor del factor de necrosis tumoral (TNF), el valor absoluto de la escala de APACHE II, el choque y la sepsis. Continuando con la búsqueda de nuevos elementos asociados a la FOM, se decidió investigar la correlación existente entre los valores de albúmina sérica de pacientes quirúrgicos críticos, medida en el postoperatorio temprano y la aparición o no de FOM.

INTRODUCCION

La albúmina es la molécula más abundante del plasma, producto predominante de la síntesis proteica hepática, conformada por una cadena polipeptídica simple que consta de 584 aminoácidos cuyo peso molecular es 69.000 daltons, organizada principalmente en tres alfa-hélices, unidas por 17 puentes disulfuro, contiguos en paralelo en forma de cilindro, cuya parte externa es polar y su canal interno unido por residuos hidrofóbicos, presentan potenciales sitios de unión a moléculas tanto hidrófilas como hidrófobas (1). La función de la albúmina en el organismo, se ha definido ampliamente y puede resumirse de la siguiente manera: Propiedades *buffer* y coloidales (1), transporte de

constituyentes plasmáticos, metabolitos y drogas (2); además es quelante de radicales libres y otros tóxicos (16-19). La disminución de la albúmina sérica deteriora la cicatrización, disminuye la resistencia a la infección, previene la peroxidación lipídica inactivando la antiproteasa alfa 1 e inactiva la antitrombina III, influyendo en la degradación de las membranas celulares y en la coagulación. La albúmina, así mismo, transporta ácidos grasos de cadena larga, bilirrubinas, fosfolípidos, esteroides, calcio y cobre (3). La albúmina inhibe el efecto de la agregación plaquetaria (20) por su afinidad al ácido araquidónico sobre la ciclooxigenasa. La albúmina experimentalmente protege del edema al pulmón, al lecho mesentérico y a otros órganos, por preservación de la integridad microvascular más que por su efecto oncótico (10, 21-26). Las células endoteliales, son capaces de modular la permeabilidad a las proteínas, regulando la naturaleza y distribución de las glicoproteínas dentro de los poros microvasculares (27). No ha sido posible determinar, la cantidad de albúmina circulante necesaria para mantener la permeabilidad microvascular normal a las proteínas; durante una reanimación intensa la dilución de la albúmina puede constituirse en el factor que determine el aumento de la permeabilidad microvascular (27-29). Los déficits de albúmina se han correlacionado con la malnutrición, el trauma y la sepsis, como testigos del estado general de salud del paciente; se ha logrado establecer que niveles de albúmina sérica menores de 2.2 mg/dL, predicen anergia, con gran incidencia de infección y mortalidad, y existe una correlación lineal entre el nivel de albúmina sérica, menor de 2.5 mg/dL y la sobrevida (4, 6, 11). La imposibilidad de aumentar el nivel de albúmina sérica, se asocia a pobre pronóstico (4). Desde el punto de vista terapéutico, se ha escrito mucho sobre las propiedades benéficas de la albúmina, las cuales se han visto limitadas por la relación costo beneficio (3, 11), dada la corta vida media de la albúmina exógena. No existen datos conclusivos de que al mejorar los niveles de albúmina

Doctores: Gilberto Mejía y Héctor Pulido, Residentes IV de Cirugía General; Departamento de Cirugía, Pontificia Universidad Javeriana, Hospital Universitario de San Ignacio, Santafé de Bogotá, Colombia.

mediante preparados, se disminuya la alta morbilidad asociada con hipoalbuminemia (12).

La FOM es la principal causa de muerte en pacientes quirúrgicos críticos (31), considerada como el síndrome resultante de la respuesta del organismo a un insulto inicial, el cual sobrepasa la capacidad de adaptación normal del organismo, comprometiendo la función de los diferentes órganos en orden a su susceptibilidad a la agresión.

Buscando elementos que puedan predecir en forma temprana el desarrollo de la falla orgánica múltiple para intervenir de manera precoz en esta patología, decidimos estudiar el comportamiento de la albúmina sérica en los pacientes quirúrgicos críticos; aunado este estudio a nuestro trabajo previo, pretendemos encontrar una fórmula capaz de predecir tempranamente la posibilidad de que un paciente determinado, desarrolle la falla orgánica múltiple luego de cirugía, de manera que pueda modificarse la evolución de la enfermedad.

MATERIALES Y METODOS

Durante el período comprendido entre enero y diciembre de 1992, se incluyeron los pacientes admitidos a la unidad de cuidado intensivo (UCI) del Hospital Universitario de San Ignacio que cumplían los siguientes criterios: haber sido llevados a cirugía previa a la admisión en la UCI durante la misma hospitalización, excluyendo cirugía neurológica electiva y cardiovascular con circulación extracorpórea, a quienes alguno de los autores del estudio pudiera recolectar la información para la cual se había diseñado un formato especial, y que permanecieran vivos las primeras 48 horas después del ingreso a la UCI. El formato permitía alimentar una base de datos D-Base III e incluía los datos de identificación, el diagnóstico y el tipo de cirugía realizada, la indicación de hospitalización en la UCI, la existencia de choque antes del ingreso y el tiempo de choque o la presencia de sepsis durante la estancia hospitalaria, el uso de transfusiones y líquidos de reanimación, su tipo y cantidad; incluía, además, cada una de las variables de la escala de APACHE II y su resultado en las primeras 24 horas, y cada uno de los criterios diagnósticos de falla de cada órgano, los cuales se anotaban durante el transcurso de la hospitalización en la UCI. Se anotó en el formato el valor de la albúmina tomado entre las 48 y 72 horas después de la admisión del paciente en la UCI. Así mismo, se anotó la presencia de FOM en el momento de desarrollarla y la evolución en la UCI hasta el alta o la muerte. Se escogieron los pacientes que ingresaban a la UCI, dado que en nuestro hospital todo paciente que desarrolla FOM se encuentra internado en la UCI y su ingreso es siempre cercano al evento que produce la alteración inicial más importante en los pacientes, y se midió la albúmina entre las 48 y 72 horas, por ser el período en el cual el paciente ya debe haberse estabilizado de la injuria inicial sin desarrollar aún la FOM. De esta manera los pacientes que no desarrollaban FOM se constituían en el grupo control del estudio.

El análisis estadístico se realizó en la **Unidad de Epidemiología Clínica** del Hospital Universitario de San Ignacio, en un programa D-Base III plus, trasladando los datos a un programa SPSS, para el análisis de distribuciones y frecuencias; luego se incluyeron como variables dependientes, el desarrollo de falla orgánica múltiple y el parámetro de muerte. Mediante análisis univariado se determinó el peso de cada una de las variables independientes empleando las que eran significativas para el análisis de riesgo relativo indirecto, con intervalos de confianza y valores de $p < 0.05$ como parámetros de significancia estadística y se incluyeron las variables significativas en un modelo de regresión logística.

RESULTADOS

Durante el período de estudio, se incluyeron 58 pacientes, 31 mujeres (53%) y 27 hombres (46%), con edades entre los 17 y 79 años, con edad media de 51 años. Los diagnósticos y procedimientos quirúrgicos fueron disímiles. Se observó una mortalidad de 14 pacientes (24%); presentaron infección 30 pacientes (49%), por múltiples gérmenes. Cumplieron criterios de sepsis 26 pacientes (44%), al igual que 26 que presentaron choque previo al ingreso en la UCI; osciló el tiempo de choque entre 10 y 660 minutos, y se necesitaron para la reanimación entre 800 y 30.800 mL de líquidos. Sufrieron FOM 21 pacientes (36%), 11 hombres y 10 mujeres, con una mortalidad en este grupo del 48%. De los restantes, 28 pacientes no presentaron falla de ningún órgano (48%) y 9 presentaron falla de un órgano (15.5%); 20 pacientes (35%), presentaron niveles de albúmina sérica menores de 2.5 mg/dL (Tabla 1).

Tabla 1. Niveles de albúmina sérica observada en 21 pacientes con FOM.

FOM (+) 21 Pacientes	
Niveles de albúmina	
< 2.5 mg/dL 20 pacientes	> 2.5mg/dL 1 paciente

Mediante el análisis univariado, se encontró correlación con la aparición de FOM en forma significativa; la infección, la sepsis, el choque, el valor del APACHE II y la albúmina menor de 2.5 mg/dL. Se encontró correlación significativa con muerte por sepsis, choque, APACHE II, FOM y albúmina menor de 2.5 mg/dL (Tabla 2).

Parámetros como la edad, el sexo o el choque no se correlacionan significativamente con la aparición de FOM; la sepsis, el valor de APACHE II mayor de 21 y la albúmina menor de 2.5 mg/dL, sí correlacionaron con riesgos

Tabla 2. Correlación significativa con muerte por sepsis, choque, APACHE II, FOM y albúmina menor de 2.5 mg/dL.

Muerte (+) 14 pacientes	
Niveles de albúmina	
< 2.5 mg/dL	> 2.5 mg/dL
12 pacientes	2 pacientes

relativos indirectos (R.R.I) de 8.32, 15.91 y 36.92, respectivamente, con intervalos de confianza significativos y $p < 0.05$. Así mismo, choque, sepsis, APACHE II mayor de 21 y albúmina menor de 2.5 mg/dL, se correlacionaron significativamente con muerte. Riesgos relativos indirectos de 7.09, 7.09, 9.41 y 6.57, respectivamente, con $p < 0.05$ e intervalos de confianza significativos (Tablas 3 y 4).

Tabla 3. Correlación significativa con riesgos relativos indirectos (R.R.I.) en la aparición de la FOM.

FOM (+)	R.R.I.	p
Sepsis	8.32	< 0.05
APACHE II > 21	15.91	< 0.05
Albúmina < 2.5 mg/dL	36.92	< 0.05

Tabla 4. Correlación significativa de choque, sepsis, APACHE II > 21 y albúmina < 2.5 mg/dL con muerte.

Muerte (+)	R.R.I.	p
Choque	7.09	< 0.05
Sepsis	7.09	< 0.05
APACHE II 21	9.41	< 0.05
Albúmina 2.5 mg/dL	6.57	< 0.05

DISCUSION

Se ha considerado siempre a la albúmina, a pesar de su preponderante papel como proteína plasmática, solamente como un reflejo pasivo del estado de salud de un paciente en un momento estático en el tiempo (4); y durante eventos como el trauma, el choque y la sepsis se ha considerado a la albúmina sólo como un reflejo de la dilución plasmática secundaria a la reanimación (7, 10, 28). Estudios experimentales recientes (21-26), asocian la deficien-

cia pura de albúmina con daño de la integridad microvascular por cambio en la distribución de las glicoproteínas dentro de los microporos vasculares (27), derivando en efectos evidentes como son el cambio en la relación de los líquidos del espacio intravascular con el intersticial. Es bien sabido que durante el choque y la sepsis el balance entre la albúmina circulante y la intersticial cambia con aumento de la translocación de ésta y, principalmente, con retención en nivel intersticial de la albúmina (LUCAS7) por cambios en la configuración de los proteoglicanos de la matriz intersticial. De esta manera, es posible suponer que la albúmina constituye un elemento que mide en forma indirecta el compromiso endotelial e intersticial de un paciente sometido a choque o sepsis y dado que en estudios experimentales se ha encontrado que valores bajos de albúmina, menores de 2.5 mg/dL, se asocian con mayor dificultad del paciente para restablecer su homeostasia (4, 6), creemos que la albúmina no sólo representa un reflejo del trauma inicial, sino que también puede contribuir a aumentar el daño microvascular, elemento primordial en el desarrollo de la FOM (27).

Dentro del estudio de la FOM, se ha considerado que cada órgano blanco manifiesta su disyunción clínicamente, una vez que sus mecanismos de compensación se han visto sobrepasados por la magnitud del insulto (32) y que, por lo tanto, órganos con gran reserva aparecen disfuncionando tiempo después, luego de órganos con menor reserva; es así como la falla hepática se encuentra como evento preterminal en el paciente crítico pero su disyunción ha comenzado probablemente antes que la de los demás órganos y se refleja en la disminución en los niveles de albúmina sérica de un paciente luego de un evento desencadenante de FOM en forma temprana (4); por ende, esta disminución no es sólo debida a la dilución plasmática de la albúmina, sino también refleja tempranamente posiblemente el compromiso hepático en la síntesis de albúmina asociada a los niveles elevados de citoquinas (14, 15, 30, 33); este efecto sostenido deriva en la imposibilidad del paciente para recuperar sus niveles de albúmina llevándolo a perpetuar el daño capilar y desembocar en FOM irreversible.

El valor de la albúmina menor de 2.5 mg/dL ha sido empleado como punto de corte en trabajos previos, asociado a mortalidad y peor pronóstico en pacientes críticos (6); por esta razón empleamos este nivel como punto de corte también en nuestro trabajo; además, el intervalo entre las 48 y 72 horas del ingreso del paciente a cuidado intensivo nos permite hablar de un valor menos modificado por la reanimación del paciente, pues consideramos que es durante ese período en que los pacientes críticos tratados intensamente han recuperado su homeostasia y, a la vez, aún no cumplen el requisito temporal para clasificarlos como FOM. En este trabajo encontramos que un paciente con albúmina sérica menor de 2.5 mg/dL, tiene 36 veces más probabilidad de desarrollar FOM y 6 veces más probabilidad de morir, que un paciente que no presenta estos valores; no pretendemos decir que es la albúmina el factor causal de la FOM, pero sí que es un elemento que indica la propensión de un paciente a desarrollar este síndrome y que posiblemente, como reflejo de la severidad de la en-

fermedad, puede jugar un papel importante sobre esta molécula para lograr beneficio del paciente, dado que múltiples estudios no han sido capaces de demostrar que su manipulación sea benéfica en términos de mortalidad.

ABSTRACT

During the past few years, the Surgical Department of the San Ignacio University Hospital has been working on the treatment of patients with Multiple Organic System

Failure (MOSF) and on the observation and analysis of the elements involved in the development of such entity. As a result, we have established a strong relationship between the development of MOSF and the levels of the tumor necrosis factor(TNF), the absolute value of the APACHE II trauma scale, shock and sepsis. Continuing with the research of new elements associated with MOSF, we decided to investigate the existing correlation between the levels of serum albumin in critically ill surgical patients, measured early in the post operative period, and the possible development of MSOF.

REFERENCIAS

- Dowelko J P, Nompleggi D J: Role of Albumin in Human Physiology and Pathophysiology. *J Parenter Enteral Nutr (JPEN)* 1991; 15: 207-11
- Hardin T C, Page C P, Scwesinger W H: Rapid replacement of serum albumin in patient receiving total parenteral nutrition. *Surg Gynecol Obstet* 1986; 163: 359-62
- McClelland D B L: Human albumin solutions. *BMJ* 1990; 300: 35-7
- Dowelko J P, Nompleggi D J: The role of albumin in human physiology and pathophysiology, part III: albumin and disease states. *J Parenter Enteral Nutr (JPEN)* 1991; 15: 476-483
- Starker P M, Lasala P A, Askanazi J: The response to TPN. *Ann Surg* 1983; 198: 720
- Buzby G P, Mullen J L, Matthews D C: Prognosis nutritional index in gastrointestinal surgery. *Am J Surg* 1980; 139: 160-6
- Fleck A, Hawker F, Wallace P I: Increased vascular permeability: A major cause of hypoalbuminemia in disease and injury. *Lancet* 1985; April: 781-3
- McClain C J, Hennig B, Ott L G: Mechanisms and implications of hypoalbuminemia in head-injured patients. *J Neurosurg* 1988; 69: 286-2
- Wojtysiak S L, Brown R O, Roberson D: Effect of hypoalbuminemia and parenteral nutrition on free water excretion and electrolyte-free water resorption. *Crit Care Med* 1992; 20: 164-9
- Emerson T E: Unique features of albumin: A brief review. *Crit Care Med* 1989; 17: 690-4
- Brown R O, Bradley J E, Bekemeyer W B: Effect of albumin supplementation during parenteral nutrition on hospital morbidity. *Crit Care Med* 1988; 16: 1177-82
- Foley E F, Borlase B C, Dzik W H: Albumin supplementation in the critically ill. *Arch Surg* 1990; 125: 739-42
- Starker P M, Lasala P A: Response to total parenteral nutrition in the extremely malnourished patient. *J Parenter Enteral Nutr* 1985; 9: 300-2
- Flores E A, Bistrain B R, Pomposelli J J: Infusion of TNF/cachectin promotes muscle catabolism in the rat: Synergistic effect with interleukin 1. *J Clin Invest* 1989; 83: 1614-22
- Princen J M G, Nieuwehuizen W, Mol-Basks G R B: Direct evidence of transcriptional control of fibrinogen and albumin synthesis in rat liver during the acute phase response. *Biochem Biophys Res Commun* 1982; 102: 717-23
- Holt M E, Ryall M E, Campbell A K: Albumin inhibits human polymorphonuclear leucocyte luminol-dependent chemiluminescence: Evidence for oxygen radical scavenging. *Br J Exp Pathol* 1984; 65: 231
- Wasil M, Hallwell B, Hutchison D C et al: The antioxidant action of human extracellular fluids. *Biochem J* 1987; 243: 219
- Stocker R, Glazer A N, Ames B N: Antioxidant activity of albumin-bound bilirubin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 5918
- Pirisino R, Di Simplicio P, Ignesti G: Sulfhydryl groups and peroxidase-like activity of albumin as scavenger of organic peroxides. *Pharmacol Res Commun* 1988; 20: 545
- Jorgensen K A, Stoffersen E: On the inhibitory effect of albumin on platelet aggregation. *Thromb Res* 1980; 17: 13
- Mason J C, Curry F C, Michel C C: The effects of proteins upon the filtration coefficient of individually perfused frog mesenteric capillaries. *Microvasc Res* 1977; 13: 185
- Chang R S, Wright K, Effros R M: Role of albumin in prevention of edema in perfused rabbits lungs. *J Appl Physiol* 1981; 50: 1065
- Levine O R, Mellins R B, Senior R M: The application of Starling's law of capillary exchange to the lungs. *J Clin Invest* 1967; 46: 934
- Brown P P, McCurdy J R, Elkins R C: Effects of albumin and urea on hydrostatic edema in the perfused lung. *J Surg Res* 1973; 14: 359
- Matalon S V, Wagenstejn O D: Pulmonary capillary filtration and reflection coefficients in the newborn rabbit. *Microvasc Res* 1977; 14: 99
- Wagenstejn O D, Lysaker E, Savarym P: Pulmonary capillary filtration and reflection coefficients in the adult rabbit. *Microvasc Res* 1977; 14: 81
- Schneeberger E E, Hammelin M: Interaction of serum proteins with lung endothelial glycocalyx: Its effect on endothelial permeability. *Am J Physiol* 1984; 248: H206
- Curry F E: Effect of albumin on the structure of the molecular filter at the capillary wall. *Fed Proc* 1985; 44: 2610
- Demling R H: Effect of plasma and interstitial protein content on tissue edema formation. *Curr Stud Hematol Blood Transfus* 1986; 53: 36
- Moshage J H, Janssen H A M, Franssen J H: Study of the molecular mechanism of decreased liver synthesis of albumin in inflammation. *J Clin Invest* 1987; 79: 1635-41
- Deitch E A: Multiple organ failure: Pathophysiology and potential future therapy. *Ann Surg* 1992; 216: 117-34
- Disease a month. *Estudios sobre fisiopatología de FOM.*
- Perimutter D H, Dinarello C A, Punsal P I: Cachectin/tumor necrosis factor regulates hepatic acute-phase gene expression. *J Clin Invest* 1986; 78: 1349-54