

Albúmina en el paciente crítico: ¿Mito o realidad terapéutica?

SUZANNA PACHECO V.¹, ADRIANA WEGNER A.², RICHARD GUEVARA Q.³,
PAMELA CÉSPEDES F.¹, ENRIQUE DARRAS M.¹, LUIS MALLEA T.¹, LETICIA YÁÑEZ P.²

1. Médico Pediatra. Residente Unidad Paciente Crítico-P Complejo Asistencial Dr. Sótero del Río.

2. Intensivista Pediátrico. Residente Unidad Paciente Crítico-P Complejo Asistencial Dr. Sótero del Río.

3. Médico Pediatra. Unidad Paciente Crítico-P Complejo Asistencial Dr. Sótero del Río.

ABSTRACT

Albumin in the critically ill patient: myth or real therapeutics?

Under normal conditions, the plasmatic oncotic pressure is determined mainly by albumin. Numerous trials in critically ill patients have showed that hypoalbuminemia is associated to poor outcome. So, the administration of exogenous albumin is an attractive therapeutic strategy, widely spread in different clinical scenes. Nevertheless, its use has been questioned in the last period and up to date there is no clear evidence of the real effectiveness and/or utility. This article reviews the physiological and pathophysiological concepts that would justify the use of synthetic albumin. According to current literature, discussion about the rationality of its use in different pathological situations exists, trying to outline those clinical conditions that could or could not benefit with its administration. Certainly, clinical guidelines with recommendations about the benefits and indications of this therapy are required. Hypoalbuminemia in the critically ill patient is produced principally by redistribution, secondary to changes in capillary permeability: "*transcapillary leakage*". The crucial interrelation between osmotic plasmatic pressure and albumin concentration in healthy individuals is lost in several critical conditions. Agreements on indications for use of albumin have not been achieved, since in different clinical context (resuscitation, sepsis, post-surgical, burns, nephrotic syndrome, ARDS) there are no significant advantages in morbidity and mortality of critically ill patients, compared to other crystalloids or synthetic colloids used. It is extremely important to develop clinical guidelines with recommendations on benefits and indications for the use of albumin in critically ill patients. (**Key words:** albumin, oncotic pressure, capillary permeability, transcapillary leakage, sepsis, critically ill patient, children).

Rev Chil Pediatr 2007; 78 (4): 403-413

RESUMEN

La albúmina es la principal determinante de la presión oncótica plasmática. La reducción de sus niveles séricos se asociaría a malos resultados clínicos, fundamentalmente, en la población de pacientes críticos,

Trabajo recibido el 19 de marzo de 2007, devuelto para corregir el 06 de mayo de 2007, segunda versión el 24 de mayo de 2007, aceptado para publicación el 17 de junio de 2007.

Correspondencia a:

Dra. Suzanna Pacheco V.

E-mail: suzannapacheco@hotmail.com

por lo cual su administración exógena resulta una estrategia terapéutica atractiva y ampliamente difundida. Su uso, sin embargo, ha sido cuestionado en el último tiempo, no existiendo a la fecha una clara evidencia de su real eficacia y/o utilidad. **Objetivo:** Revisar los conceptos fisiológicos y fisiopatológicos que subyacen al uso de albúmina sintética y evaluar la racionalidad de su utilización en distintas situaciones patológicas, intentando perfilar las condiciones clínicas que pudieran o no beneficiarse de su administración. La hipoalbuminemia en el paciente crítico está dada principalmente por un fenómeno de redistribución, secundario a cambios en la permeabilidad capilar (escape transcápilar), y la correlación entre presión osmótica plasmática y concentración de albúmina en individuos sanos, se pierde en condiciones críticas. A pesar de la literatura existente, no se han logrado acuerdos sobre las indicaciones para el uso de albúmina, ya que en los distintos contextos clínicos revisados, (resucitación, sepsis, post quirúrgicos, quemados, síndrome nefrótico, SDRA), no aparecen ventajas significativas en la morbimortalidad al compararla con el uso de cristaloideos u otros coloides sintéticos, sin dejar de mencionar además el costo económico que representa su uso. Se requieren guías clínicas de consenso, basadas en la evidencia, que establezcan recomendaciones acerca de los beneficios e indicaciones de esta herramienta terapéutica, que por ahora aparece con indicaciones muy limitadas en los pacientes críticos.

(Palabras clave: albúmina, presión oncótica, permeabilidad capilar, escape capilar, sepsis, enfermedad crítica, niños).

Rev Chil Pediatr 2007; 78 (4): 403-413

Introducción

La albúmina constituye el 50% de las proteínas plasmáticas, representando la principal determinante de la presión (p^o) oncótica en el individuo sano¹. Circula entre el espacio intravascular e intersticial en un período de alrededor de 16 horas, con una vida media de degradación de aproximadamente 21 días².

La disminución de sus niveles séricos se ha asociado a malos resultados, principalmente, en la población de pacientes críticos, en quienes la hipoalbuminemia es una condición frecuente^{2,3}. Por otro lado, la administración de fluidos intravenosos (coloides y/o cristaloideos) constituye una medida terapéutica fundamental en el manejo de patologías críticas, resultando la albúmina exógena una alternativa terapéutica atractiva y ampliamente difundida.

Si bien la albúmina se ha utilizado en diversos escenarios clínicos, considerando su rol sobre la osmolaridad plasmática y sus características fisiológicas, el mayor conocimiento fisiopatológico de determinadas patologías críticas ha cuestionado su beneficio¹⁻⁵. Así, por ejemplo, en presencia de una permeabilidad elevada (fenómeno frecuente en patologías críticas), se produce un “escape transcápilar” hacia el intersticio tanto de líquidos como de proteínas, situación que determinaría una altera-

ción en la relación “concentración plasmática de albúmina”/“ p^o oncótica”, aumentando la incertidumbre de su eficiencia en este contexto^{2,4,9}.

Es fundamental que previo a la instauración de una determinada estrategia terapéutica, se evalúen los beneficios, riesgos y desventajas asociadas a esta. En el caso de los fluidos, la elección de albúmina por sobre otras soluciones (cristaloideos/coloides) debiera analizar el peso de la evidencia que respalda su superioridad, considerando sus potenciales riesgos y su alto costo.

Este artículo revisa los conceptos fisiológicos y fisiopatológicos que subyacen al uso de albúmina sintética. Se revisó la literatura existente en el MEDLINE, a partir de 1990 a la fecha, cruzando palabras clave como albúmina, paciente crítico, shock, sepsis y niños. En base a lo encontrado, se expone la racionalidad de utilizar este coloide en distintas situaciones patológicas, intentando a partir de esto perfilar aquellas condiciones clínicas que pudieran o no beneficiarse de su administración.

Fisiología de la Albúmina

La albúmina es una proteína de 585 aminoácidos (Aa) con un peso molecular es 66 kD.

Contribuye al 75 a 80% de la p° oncótica intravascular y corresponde al 30% de la síntesis hepática proteica a una razón de 9 a 12 g/día. Su producción se inicia con la formación de prealbúmina en los polisomas (no considerado un precursor propiamente tal), que luego es modificada a proalbúmina en el Retículo Endoplasmático Liso y finalmente a albúmina a nivel del aparato de Golgi. Su síntesis puede verse limitada de acuerdo a la disponibilidad de algunos Aa, pero tal efecto no es clínicamente significativo¹.

Una vez sintetizada, la albúmina se excreta inmediatamente al sistema linfático, implicando la inexistencia de reservas hepáticas. Sin embargo, ante situaciones de mayor demanda el hígado puede aumentar su síntesis hasta en un 200 a 300%, regulado fundamentalmente por la p° oncótica y la osmolaridad de su espacio extravascular¹.

La vida media de la albúmina es de alrededor de 16 horas, circulando desde el espacio intravascular al intersticial, para finalmente retornar al intravascular a través del sistema linfático. En condiciones normales, la concentración de albúmina del espacio intersticial es la mitad de la existente en el intravascular (14 g/l *versus* 40 g/l respectivamente), pero como el intersticio es el doble de este, la cantidad de albúmina presente en él es casi el 50% del total.

Su catabolismo ocurre en el mismo endotelio capilar a una velocidad semejante a su síntesis (9 a 12 g por día) y no esta no se ve aumentada en estados de desnutrición extrema, probablemente porque ser pobre en Aa esenciales. Su vida media total de degradación va de 17 a 21 días. Por otro lado, la albúmina unida a los tejidos del espacio intersticial es incorporada al intracelular, donde se metaboliza a Aa que retornan al hígado en un ciclo similar al Ciclo de Cori².

Presión coloidoncotica y edema

En un individuo normal la extravasación fisiológica de albúmina o tasa de escape transcapilar (TER) es de 4 a 5% por hora^{2,3}. La TER depende de la permeabilidad capilar, de la

extensión capilar y de la p° hidrostática. El movimiento de fluidos a través de una membrana se produce mediante las fuerzas de Starling, donde²:

$$J_v = L_p (P_c - P_i) - \& (I_{Ic} - I_{Ii})$$

J_v : movimiento de fluidos

L_p : coeficiente de permeabilidad capilar

P_c : p° hidrostática capilar

P_i : p° hidrostática intersticial

I_{Ic} : p° osmótica capilar

I_{Ii} : p° osmótica intersticial

$\&$: coeficiente de reflexión oncótica (permeabilidad a proteínas: 1 = impermeable, 0 = permeable)

De la ecuación anterior se deduce que alteraciones en la permeabilidad capilar (permeabilidad a proteínas) pueden conducir a edema sin necesidad de que se alteren las otras variables, entre ellas, la p° oncótica.

Por otro lado, como la albúmina es la principal determinante de la p° oncótica en individuos sanos, esta jugaría un rol primordial en la distribución de fluidos entre los distintos compartimentos. Esto fue extrapolado al paciente crítico, constituyéndose en el soporte de muchas teorías, sin embargo, en ellos esta propiedad no parece tan evidente^{2,4}. En estos pacientes el aumento de proteínas de fase aguda y de Inmunoglobulinas, entre otras, parece más determinante de la p° oncótica que la albúmina, perdiendo esta última transcendencia en la relación edema/hipoalbuminemia. Asimismo, en la analbuminemia -condición congénita rara- los pacientes desarrollan edema leve a moderado sólo en un 50%². De esta manera, el rol de la albúmina en la mantención de la p° oncótica en individuos con patología, es un tema no aclarado y en constante investigación^{2,4}.

Importante también en el desarrollo de edema, es el buen funcionamiento del sistema linfático. Así, se ha descrito que frente a un aumento de fluidos en el intersticial, existe un aumento compensatorio del flujo linfático evitando el desarrollo de edema y que en caso de existir disfunción linfática este puede aparecer incluso con una J_v normal².

Mecanismos de hipoalbuminemia

La hipoalbuminemia se desarrolla por 4 causas generales: *disminución de la síntesis; aumento del catabolismo; aumento en la pérdida; alteración en la distribución*. Una hipoalbuminemia secundaria a los dos primeros mecanismos requiere de un periodo de tiempo prolongado, considerando la vida media de la albúmina y que un 30% de los hepatocitos se encarga de producirla. El *aumento de pérdidas*, responde a varias causas entre ellas, hemorragias, síndrome nefrótico, enteropatía perdedora de proteínas y pérdidas exudativas (ej., quemaduras o drenajes quirúrgicos). En estos casos el descenso de la albúmina plasmática puede ser significativo en poco tiempo y mayor si se asocia a una administración rápida y vigorosa de fluidos. La *alteración en la distribución* de albúmina intra y extravascular, es probablemente la causa más frecuente de edema en los pacientes críticos, considerando el común desarrollo de permeabilidad vascular aumentada o "Síndrome de escape capilar" que provoca un rápido aumento del flujo de albúmina hacia el extravascular². Por otro lado, la disminución de la función linfática, como por ejemplo la observada en pacientes paralizados, favorece la disminución del retorno de proteínas al compartimiento vascular, conduciendo también a hipoalbuminemia en pocas horas¹⁻².

Albúmina en pacientes críticos

Numerosos estudios demuestran que bajos niveles de albúmina se asociarían a malos resultados, tanto en la población de pacientes críticos agudos como crónicos^{2-3,5-6}. Aún más, existen reportes que demuestran que la concentración de albúmina medida entre las 24 y 48 horas después del ingreso a UCI, representaría un parámetro tan sensible como el puntaje de gravedad APACHE II para predecir resultados³. Un metaanálisis incluyendo 90 estudios de cohorte en pacientes críticos, demostró que la hipoalbuminemia constituiría por sí sola un predictor de malos resultados⁷. Se ha reportado también que por cada 1 g/dl que disminuye la albúmina, el riesgo de morbilidad y mortalidad

aumentaría en un 89 y 137% respectivamente, y que la mortalidad asociada en pacientes con niveles de albúmina < 2 g/dl fluctuaría cercana al 100%^{2,8}. Del mismo modo, se ha documentado que la capacidad del paciente crítico para recuperar sus niveles de albúmina representaría un buen predictor de resultados³, sugiriéndose incluso que esta ofrecería un efecto protector por sí misma⁵. Basados en estas observaciones, es que aportar albúmina exógena en enfermedades críticas resulta atractivo, si bien su utilidad no ha logrado establecerse.

Fisiopatológicamente en la mayoría de los pacientes críticos subyace una respuesta inflamatoria que provoca daño endotelial y aumento de la permeabilidad capilar, con la consiguiente extravasación de fluidos y albúmina. La hipoalbuminemia secundaria a este fenómeno representaría, entonces, un marcador de permeabilidad vascular aumentada más que un marcador de albúmina propiamente tal, si bien es cierto que existen otros factores interviniendo en el desarrollo de hipoalbuminemia en este contexto (ej, hemodilución por fluidos de resucitación, cambios en la síntesis y catabolismo de albúmina), pero que no desempeñarían un rol significativo en la etapa aguda de la enfermedad⁴. Por lo tanto, lo anterior implicaría que la corrección de la permeabilidad capilar más que de los niveles de albúmina plasmática, es lo que se correlacionaría a mejores o peores resultados.

En relación a la hipoalbuminemia, se ha descrito también que en pacientes críticamente enfermos la síntesis hepática de albúmina disminuiría, consecuencia de una repriorización hacia la síntesis de reactantes de fase aguda. Tanto el Factor de Necrosis Tumoral (FNT) como la Interleukina 6 (IL-6) -importantes mediadores inflamatorios-, son capaces de deprimir el gen de transcripción de albúmina y, por ende, su producción³. Sin embargo, en escenarios *in vivo* esto no resulta tan evidente, describiéndose una gran variabilidad en las tasas de síntesis, desde muy bajas hasta el doble de lo normal^{1,3}. Por otro lado, existiría un catabolismo de albúmina elevado asociado al aumento de corticoesteroides generados durante la respuesta al stress, pese a esto la tasa total de degradación disminuiría en la medida que lo hace la

concentración plasmática de albúmina. Por tanto, la degradación absoluta de albúmina disminuye, aunque la tasa de degradación fraccional sea normal o incluso elevada³. Estos mecanismos por tanto, también jugarían poco rol en el desarrollo e hipoalbuminemia en el contexto crítico, restándole potencialmente importancia a su reposición.

Albúmina y presión oncótica en el paciente crítico

Si bien el rol de la albúmina en la mantención de la p^o coloidosmótica en individuos sanos parece evidente, esto no es tan claro en los pacientes críticos, en quienes la albúmina contribuiría sólo en un 17% en la mantención de ella²⁻³. Estudios en adultos demuestran que si bien hay diferencias en la concentración de albúmina sérica entre los grupos de pacientes críticos que sobreviven y los que no, la medición de la p^o coloidosmótica resulta similar en ambos³. Este hallazgo podría explicarse -entre otras cosas-, por un aumento en la producción de proteínas de fase aguda, las que se encargarían de generar parte importante de esta presión².

Se ha observado, que en pacientes críticos la administración de albúmina para mantener la p^o coloidosmótica, modifica en forma aguda sus valores séricos, pero por poco tiempo producto de un rápido escape hacia el espacio extravascular^{4,9}. Por otro lado, numerosos estudios en adultos han comparado la efectividad de la albúmina como expansor plasmático respecto a cristaloides y/u otros coloides considerando su aporte a la p^o coloidosmótica. En el clásico estudio de *Cochrane Injuries Group*⁵ se concluyó que no existía suficiente evidencia para aseverar que la albúmina disminuyera la mortalidad y, por el contrario, aumentaría el riesgo relativo de muerte hasta 6%. Aunque estos resultados han sido cuestionados en el tiempo por reportes que apoyarían la seguridad de la albúmina, varios trabajos demuestran que no aportaría mayor beneficio en la sobrevida de pacientes críticos^{3,8,10-12}.

En un reciente estudio prospectivo randomizado/controlado en pacientes críticos con di-

versas patologías, se demostró satisfactoriamente que el grupo resucitado con albúmina alcanzaba balances hídricos más negativos durante los primeros 4 días, sin embargo, no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos respecto a variables como presión arterial media (PAM), sobrevida, tiempo de ventilación mecánica, desarrollo de Falla Orgánica Múltiple (FOM), terapia de reemplazo renal ni riesgo de mortalidad^{11,12}. En base a hallazgos de este tipo, es que se ha planteado que tanto la albúmina como la solución salina, podrían considerarse como fluidos equivalentes en la reposición del intravascular en pacientes con patología crítica heterogénea^{2,5,10-12}.

Un cuestionamiento importante en la evaluación del uso de albúmina, es que se realice en función de la mortalidad^{6,7,13}, considerando que la morbilidad representaría un parámetro más sensible para ello en el ámbito del cuidado crítico. En este contexto, algunos autores fijan como objetivo la funcionalidad de los distintos órganos al momento de evaluar el resultado de administrar albúmina, concluyendo que existiría un efecto favorable en quienes se utiliza^{6,13}. Sin embargo, la confiabilidad metodológica de estos resultados se ha cuestionado por otros autores¹⁴.

Pareciera medianamente claro que la administración de albúmina en pacientes con permeabilidad capilar normal podría resultar beneficiosa. Sin embargo, esto no parece extrapolable en presencia de una permeabilidad aumentada, tal como ocurre en la mayoría de los pacientes críticos, especialmente que cursan sepsis.

Resucitación e hipotensión

La hipovolemia es un fenómeno frecuente en los pacientes críticos, que ocurre incluso en ausencia de pérdidas evidentes. En este contexto, la reposición con fluidos es esencial para evitar el desarrollo de isquemia tisular y de FOM subsiguiente. En Estados Unidos, la administración de albúmina es utilizada como tratamiento de hipovolemias agudas secundarias a pérdidas (trauma, cirugía, hemorragias) en hasta un 26%, reportándose hasta un 12% en hipovolemias por otras causas (ej. sepsis)⁸.

Comparada con otros coloides, la albúmina es 2 veces más expansora del intravascular y hasta 30 veces más respecto de los cristaloideos⁵, razón por lo se considera un buen restaurador del intravascular con poca extravasación al intersticial. Sin embargo, la eficacia hemodinámica de ella dependería de la patología subyacente y del escape capilar asociado que determina la distribución y proporción de albúmina entre el espacio intravascular y el intersticial.

Por otro lado, si la pérdida primaria es agua y electrólitos, parece obvio que la solución de reposición adecuada sean cristaloideos⁸. Estudios en niños y neonatos coinciden con estudios en adultos, en que los cristaloideos serían igual de efectivos en el tratamiento de la hipotensión respecto a la albúmina. Si bien es cierto que la resucitación con cristaloideos requiere 2 a 3 veces más volumen, la meta fisiológica alcanzada con ambas soluciones es la misma. Varios estudios en adultos con trauma, cirugía o quemaduras demuestran que el tipo de fluido utilizado en la resucitación no afectaría los resultados a largo plazo. Sin embargo, reportes controvertidos correlacionan la administración de albúmina con el riesgo de deterioro de la función pulmonar y cardíaca, producto de una expansión de volumen de hasta 4 veces con este coloide².

Sepsis

El aumento de la permeabilidad a proteínas y a otras macromoléculas en los pequeños vasos es una característica reconocida en los pacientes sépticos^{4,9}. Mediciones directas de la permeabilidad a la albúmina demuestran que la velocidad de escape transcapilar puede aumentar hasta en un 300% en este tipo de pacientes².

No es absolutamente claro como la sepsis altera la permeabilidad capilar. Entre los mecanismos descritos se cuenta la activación de neutrófilos y la liberación de citoquinas con alteración secundaria de la integridad de las uniones endoteliales, disminuyendo las cargas negativas de estas. Las toxinas bacterianas por su parte, reducirían por sí solas el coeficiente de reflexión oncótica, favoreciendo las fuerzas osmóticas hacia el intersticial⁹.

Existe evidencia acerca del efecto estabilizador de la albúmina sobre la permeabilidad capilar, aludiendo a una acción directa en las uniones entre la matriz intersticial y el subendotelio, sin embargo, la repercusión de la hipoalbuminemia severa en esto es aún desconocido¹. Adicionalmente, estudios en humanos no han logrado demostrar este efecto estabilizador de la albúmina sobre el endotelio, pese a doblar las concentraciones plasmáticas de ella en pacientes críticos. Una posible explicación para esto es que los niveles de albúmina necesarios para evidenciar tal efecto sean extremadamente bajos y/o que otras proteínas plasmáticas como la Ig G, orosomucoides y ferritina también participarían en la modulación de la permeabilidad capilar⁴. Por otro lado, estudios utilizando cristaloideos plantean que los cambios producidos en la permeabilidad vascular estarían íntimamente ligados a la depleción de volumen y que serían independientes de las presiones oncóticas¹.

En un interesante estudio⁹, se demostró lo que ocurría con la distribución de la albúmina posterior a un aporte exógeno de esta en pacientes con sepsis. En este, se comparó un grupo de pacientes sépticos con un grupo de voluntarios sanos, luego de aportarles 40g de albúmina al 20%. En ambos se midió la concentración de albúmina sérica posterior a su administración a diferentes tiempos, corrigiendo los valores según la hemodilución provocada por el fluido administrado. Estos autores demostraron que post inyección de albúmina y hasta los 15 minutos, se producía una elevación similar en su concentración plasmática en ambos grupos, sin embargo, el descenso posterior era mucho mayor en los pacientes sépticos, resultando significativa después de los 30 minutos. Esta rápida redistribución observada en los pacientes sépticos, coincidiría con el fenómeno de "escape transcapilar" demostrado previamente al utilizar albúmina marcada con radioisótopos⁴. Así, estos hallazgos sustentarían que la infusión de albúmina no sólo expande el compartimiento intravascular, sino también el intersticial.

Asimismo, un estudio en adultos demostró que infundir albúmina al 5% en pacientes sépticos aumentaba el volumen extracelular en un 224%, correspondiendo un 122% al volumen

plasmático y un 102% al intersticial, y que por otro lado, infundir solución salina isotónica expandía el extracelular en un 103%, con un 83% al intersticial y un 21% al intravascular. Pese a esto, no se encontraron diferencias significativas en variables hemodinámicas como entrega de oxígeno, índice cardíaco, PAM y Presión de oclusión de capilar pulmonar (PAOP) al utilizar cualquiera de ambos fluidos¹⁰, coincidiendo con resultados obtenidos en otros estudios^{11,12}.

Si bien la albúmina impresiona más efectiva como expansor plasmático respecto de otros fluidos, un porcentaje importante se distribuiría al intersticio, lo que sumado a su vida media, facilitaría su acumulación en este compartimiento, prolongando el edema y dificultando su manejo en este escenario clínico. Aun más, si se asume que en los pacientes sépticos existe una disfunción del flujo linfático este edema podría verse más acentuado.

Por otro lado, estudios realizados en pacientes sépticos asignan un rol benéfico a la albúmina, en virtud de sus potenciales efectos antiinflamatorios y antioxidantes. Sin embargo, esto no ha logrado ser establecido^{2,8}.

Injuria pulmonar aguda (ALI) y síndrome de distress respiratorio agudo (SDRA)

Normalmente, el pulmón contiene menos de 500 ml de agua en el espacio intersticial. En el SDRA, la principal característica es la acumulación anormal de agua en el intersticio pulmonar, específicamente, entre el alveolo y el capilar pulmonar, resultando clínicamente significativo cuando dobla la cantidad considerada como normal¹⁵.

En el contexto de una enfermedad crítica, la hipoproteinemia se asociaría a un riesgo 2 veces mayor de desarrollar un ALI o SDRA y a un riesgo 3 veces más alto de fallecer por esta causa¹⁶. La implementación de estrategias dirigidas a controlar el edema no cardiogénico del ALI/SDRA mediante la restricción de volumen y la obtención de balances hídricos negativos, permanece en constante revisión. Recientemente se ha determinado que si bien no existirían diferencias en la sobrevida con estas medidas, mejorarían la función pulmonar y acortaría los días en ventilación mecánica¹⁷.

Por otro lado, el rol de la p^o oncótica plasmática en el SDRA es un tema no resuelto. Se ha hipotetizado que la infusión de albúmina aumentaría la diuresis, disminuyendo el líquido pulmonar en pacientes con SDRA¹⁵. En un estudio, se randomizó a 40 adultos con ALI/SDRA, a furosemida más albúmina *versus* furosemida más placebo. Se observó que el grupo tratado con albúmina más furosemida, mostraba una mejoría significativa en la oxigenación durante las primeras 24 horas (aumento de la PaO₂/FIO₂, disminución del índice de oxigenación), así como un aumento de las proteínas séricas totales (no significativo para la albúmina) y una mayor pérdida neta de fluidos. Por otro lado, se observó que el grupo control presentaba una mayor tendencia al desarrollo de hipotensión requiriendo más bolos de fluidos. Pese a esto, no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en variables hemodinámicas como: volumen de fin de diástole, PAM o frecuencia cardíaca¹⁶.

Asimismo, en neonatos se demostró que, si bien existía una mayor pérdida de peso al utilizar albúmina, esta no se correlacionaba con una disminución significativa del soporte ventilatorio comparado con el grupo placebo².

Gran quemado

Es reconocido que en esta población de pacientes existe una importante pérdida de proteínas durante las primeras 12 horas post injuria, producto de un SIRS severo. Por ello, la administración de albúmina en este contexto resultaría aparentemente beneficiosa, recomendándose -en forma controvertida- su uso después de las primeras 24 horas de ocurrido el trauma. Por otro lado, existiría mediano acuerdo en aportar albúmina exógena cuando la superficie corporal quemada es igual o mayor al 50%, no existiendo necesidad de esto cuando la superficie corporal comprometida es menor al 15%^{8,18-20}.

Pese a lo anterior, se ha demostrado que el uso en estos pacientes de algunas soluciones coloidales e incluso cristaloides, serían equivalentes en aumentar la presión venosa central, la presión de capilar pulmonar, la entrega y el

consumo de O₂, respecto de la albúmina. Asimismo, se sostiene que asegurando una adecuada perfusión con diferentes medidas se mantendría el volumen plasmático, lo que de alcanzarse evitaría la administración exógena de albúmina con la consiguiente hiperalbuminemia y riesgo de edema pulmonar secundario^{8,18,21}.

Finalmente, durante el período postresucitación su uso parece estar restringido a pacientes profundamente hipoalbuminémicos, sugiriéndose valores < 1 g/dl para ello. En pacientes con valores entre 1 y 2 g/dl la indicación se plantearía sólo en caso de una importante intolerancia a la alimentación enteral y/o edemas masivos^{8,22}.

Pacientes quirúrgicos

En el escenario quirúrgico, al menos tres mecanismos explicarían el desarrollo de hipoalbuminemia:

- *Redistribución al espacio intersticial*, mecanismo principal en adultos y secundario a un aumento significativo de la tasa de escape transcápsular. En este caso, el flujo linfático aumenta compensatoriamente, determinando una mayor concentración de albúmina linfática.
- *Pérdida de albúmina durante el procedimiento quirúrgico*.
- *Aumento del catabolismo*, de un escaso significado clínico.

El efecto de la administración de albúmina en este tipo de pacientes dependerá de la causa subyacente. Así, en aquellos en que la hipoalbuminemia es producto de pérdidas masivas de sangre y/o proteínas, la utilización de esta podría resultar beneficiosa. En el resto, al igual que en otros pacientes críticos, existiría una pobre correlación entre la concentración de albúmina y la p^o coloidosmótica, por lo que la suplementación de esta no repercutiría significativamente en la mortalidad ni en la morbilidad de estos pacientes².

Existen escasos estudios en niños con condiciones quirúrgicas críticas que evalúen la eficacia de la albúmina en este contexto. Si bien se ha descrito en neonatos que la hipoalbuminemia se asociaría a un mayor riesgo de

Enterocolitis Necrotizante y de dehiscencia de anastomosis, la repercusión de aportar albúmina exógena en estas condiciones no se ha establecido. Estudios en niños (3 meses a 12 años) han reportado cierta correlación entre concentración de albúmina e intolerancia enteral en el postoperatorio. Sin embargo, trabajos en adultos, de aparente buen diseño, no han logrado demostrar una asociación entre niveles de albúmina plasmática e ileo prolongado^{2,23}. Pareciera que en este escenario clínico no existiría evidencia suficiente para avalar el uso de albúmina exógena.

Enfermedad hepática y ascitis

En el manejo de la ascitis, la albúmina es frecuentemente considerada una indicación al momento de realizar paracentesis, particularmente cuando se extraen grandes volúmenes de líquido. Su beneficio sería mayor al compararse con otros expansores, pues evitaría la hipovolemia y la disfunción circulatoria postparacentesis (definida por un aumento de la actividad de renina plasmática), así como la falla renal y las complicaciones secundarias a hiponatremia. Pese a esto, no se han demostrado diferencias al comparar la sobrevida de pacientes cirróticos e hipovolémicos que han recibido albúmina respecto a aquellos que han recibido otros coloides^{8,21,24,25}.

También se han comparado los resultados de pacientes con ascitis tratados con diuréticos solos y en asociación a albúmina, observándose una mejor respuesta en el grupo en que se utilizó la combinada con diurético. Sin embargo, al comparar la sobrevida, esta resultaría similar en ambos grupos^{8,26}.

Nutrición

La concentración de albúmina sérica no es un buen indicador de estado nutricional, considerando su larga vida media. Así, su concentración caerá sólo tras un período prolongado de aporte calórico-proteico inadecuado. En tales casos, los niveles de albúmina se recuperarán progresivamente si los aportes se optimizan, evidenciándose precozmente a través de la elevación de la prealbúmina.

Adicionalmente, en estados carenciales la albúmina no resulta una buena fuente ni de energía ni de Aa esenciales, por lo que como soporte nutricional, la mayoría de los estudios sugiere que la albúmina no aportaría beneficios sobre la morbimortalidad^{2,21}.

Síndrome Nefrótico

En pacientes con síndrome nefrótico y edema resistente a diuréticos, la infusión de albúmina al 20% seguida de la administración de un diurético, ha demostrado inducir diuresis, permitiendo un mejor manejo del edema²¹. Sin embargo, esto no se traduciría en una mejoría de la función renal y, por el contrario, aumentaría la proteinuria favoreciendo un mayor daño renal. En este contexto, debiera evaluarse el riesgo *versus* beneficio en cada paciente en quien se plantea su uso.

Exangüineotransfusión parcial/aféresis

En la mayoría de los desórdenes que requieren plasmaféresis, la función principal de la solución de reemplazo debe ser la mantención del volumen intravascular. Requerimientos adicionales como la restauración de proteínas plasmáticas, el balance electrolítico y la conservación de elementos traza, serían esenciales durante cursos prolongados de plasmaféresis²⁷. Generalmente, en pacientes con una buena nutrición, los mecanismos homeostáticos son capaces de manejar estas necesidades. Albúmina en combinación con cristaloideos en diferentes concentraciones, ha aparecido como altamente suficientes para el reemplazo plasmático²⁷.

Según lo publicado en relación al uso de albúmina en plasmaféresis, parece medianamente acordado que ante grandes volúmenes de intercambio plasmático (más de 20 ml/kg en una sesión o más de 20 ml/kg en una semana en sesiones repetidas), el uso de albúmina aparece como una buena alternativa²⁸.

Los problemas propios de la disponibilidad y costo de la albúmina han llevado a desarrollar protocolos de manejo con otros expansores, como hidroxietil starch, tanto en reemplazos parciales como totales, con buena tolerancia a estas sustancias²⁷.

No hay duda que las publicaciones a la fecha son escasas y poco concluyentes en relación con este punto.

Estudios en RN con policitemia sometidos a exangüineotransfusión han comparado el uso de albúmina al 5% con solución salina isotónica, no logrando demostrar diferencias significativas entre ambos, respecto a presión sanguínea, hematocrito, concentración de bilirrubina y electrolitos. Considerando los reportes publicados al respecto, parecería que la solución salina al 0,9% podría representar el fluido de elección en este contexto^{2,8}.

Circulación extracorpórea durante el bypass cardiopulmonar

La albúmina al 5% comúnmente utilizada para cebar los circuitos extracorpóreos, atenuaría la extravasación de fluidos al extravascular. Sin embargo, se ha descrito que su uso podría asociarse también a un aumento en la tasa de transfusiones con sus respectivos riesgos. Esto, sumado al costo de la albúmina determinaría que no pueda plantearse como el fluido de elección⁸.

Otros usos: Efectos antiinflamatorios

Rescate de radicales libres

La albúmina jugaría un rol protector durante los procesos inflamatorios, considerando su potencialidad de captador (*scavenger*) de radicales libres (RL), con un efecto directo sobre la permeabilidad de membranas⁸. Adicionalmente, es la principal fuente reductora de grupos sulfidrilos, considerados ávidos captadores de RL superóxido. Participaría, además, en la disminución de formación de RL al unirse al Cobalto, reconocido acelerador de la producción de estas moléculas¹.

Permeabilidad capilar

La albúmina por sí misma influenciaría la integridad capilar, probablemente mediado por unión e inactivación del ácido araquidónico (aumenta la permeabilidad capilar) y por captación de radicales Redox. La influencia de otros

coloides sobre la integridad capilar no es aún bien conocida, aunque se ha observado que el aumento de la permeabilidad capilar en endotoxemias podría atenuarse con el uso de soluciones salinas hipertónicas. Asimismo, en modelos experimentales de isquemia-reperfusión, soluciones de Hidroethylstarch reducirían la permeabilidad capilar y la formación de edema y disminuirían la injuria pulmonar y esplácica, cuando son comparadas con soluciones cristaloideas. A la luz de estos trabajos experimentales se ha sugerido que, independiente del tipo de solución, la integridad endotelial puede verse influida favorablemente mediante una adecuada resucitación con volumen¹.

Antihemostático

La albúmina disminuye la agregación plaquetaria y favorece la inhibición del factor X y de la antitrombina III, confiriéndole, por esto, un rol anticoagulante. Sin embargo, esta cualidad podría resultar deletérea en el paciente crítico, particularmente en aquellos cursando con hemorragias, hipovolemia y coagulopatía¹.

Efectos inflamatorios/ antiinflamatorios

Se ha observado que la activación de neutrófilos y la expresión de moléculas de adhesión a neutrófilos es menos pronunciada en presencia de albúmina, respecto a otros fluidos de resucitación. Otros estudios reportan que el uso de albúmina determinaría un significativo aumento de la expresión de moléculas de adhesión endotelial, considerándose este incremento un marcador de no sobrevida^{1,8}.

Conclusiones

Pese a la amplia difusión del uso de Albúmina, la evidencia actual no logra demostrar que su utilización aporte beneficios concretos. Asimismo, existen pocos estudios en pediatría y la mayoría de ellos no consigue establecer sus reales ventajas en relación a soluciones como cristaloideas u otros coloides.

En pacientes con alteración en la permeabilidad, el uso de albúmina contribuiría a aumentar el escape capilar aumentando teóricamente el edema, sin cambios favorables en los resultados. Quizás, una vez normalizada la permeabili-

dad de endotelio vascular, la suplementación de albúmina pudiera acelerar el proceso de recuperación. A la fecha, sin embargo, no existe evidencia sólida que apoye esta hipótesis. Asimismo, no existe evidencia concreta que avale el uso de albúmina en el tratamiento de hipoalbuminemia aislada. Tampoco la hay para el tratamiento primario de la hipotensión, SDRA y exanguineotransfusiones. Por lo mismo, no debiera considerarse como terapia inicial en situaciones de hipovolemia, quemaduras, ni como apoyo nutricional.

De esta manera y basados en la evidencia actualmente conocida, las indicaciones de la albúmina son relativas y limitadas. Su administración, entonces, podría considerarse en las siguientes situaciones:

- Excepcionalmente en hipovolemia severa, cuando las pérdidas superen el 65% del volumen sanguíneo, siempre y cuando la terapia con cristaloideas y otros coloides hayan fallado^{2,21}.
- En ALI y SDRA primario administrada en conjunto furosemida, siempre que se objetive una mejoría en la oxigenación sin desestabilización hemodinámica (el rol de otros coloides sintéticos en este contexto debe ser investigado)¹⁶.
- En pacientes con pérdidas continuas e importantes de albúmina, pero que posean una permeabilidad capilar y una función linfática normal (Ej., toracostomías prolongadas, drenajes quirúrgicos, etc).

A pesar de la gran cantidad de literatura existente acerca de la utilidad de administrar albúmina, esta es aún controvertida, dificultando la racionalización de su uso. Por otro lado, el costo de este coloide es elevado, factor no despreciable al momento de tomar decisiones.

Así, considerar el uso de nuevos y mejorados coloides sintéticos como herramientas terapéuticas en los escenarios clínicos mencionados, podría resultar tan efectivo, menos deletéreo y económicamente más efectivo respecto a la utilización de albúmina.

Ciertamente, se requiere de guías clínicas basadas en la evidencia, que establezcan recomendaciones claras acerca del uso de albúmina humana en distintos escenarios clínicos.

Referencias

- 1.- *Evans TW*: Review article: albumin as a drug - biological effects of albumin unrelated to oncotic pressure. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 6-11.
- 2.- *Uhing MR*: The albumin controversy. *Clin Perinatol* 2004; 31: 475-88.
- 3.- *Blunt M, Nicholson J, Park C*: Serum albumin and colloid osmotic pressure in survivors and nonsurvivor of prolonged critical illness. *Anesth* 1998; 53: 755-61.
- 4.- *Margason M, Soni N*: Effects of albumin supplementation on microvascular permeability in septic patients. *J Appl Physiol* 2002; 92: 2139-45.
- 5.- *Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers*. Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomized controlled trials. *BMJ* 1998; 317: 235-40.
- 6.- *Dubois M, Orellana-Jiménez C, Melot, Ch, 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.
- 7.- *Vincent J, Dubois M, Navickis R*: Hypoalbuminemia in acute illness: Is there a rationale for intervention. *Ann Surg* 2003; 237: 319-34.
- 8.- *Jain R, Chakravorty N, Chakravorty D, et al*: Albumin: An overview of its place in current clinical practice. *Indian J Anaesth* 2004; 48: 433-8.
- 9.- *Margason M, Soni N*: Changes in the serum albumin concentration and volume expanding effects following of bolus of albumin 20% in septic patients. *Br J Anesth* 2004; 92: 821-6.
- 10.- *Ernests D, Beizberg A, Dodek P*: Distribution of normal saline and 5% albumin infusions in septic patients. *Crit Care Med* 1999; 27: 46-50.
- 11.- *Finfer S, Norton R, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J*: The SAFE study: Saline vs albumin for fluid resuscitation in the critically ill. *Vox sanguinis* 2004; 350: 2247-56.
- 12.- *The SAFE Study Investigators*. A Comparison of Albumin and Saline for Fluid Resuscitation in the Intensive Care Unit. *NEJM* 2004; 350: 2247-56.
- 13.- *Vincent J, Navickis R, Wilkes M*: Morbidity in hospitalized patients receiving human albumin: A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Crit Care Med* 2004; 32: 2029-38.
- 14.- *Pedersen T, Möller A, Goztsche P*: Human albumin in critically patients. *Crit Care Med* 2005; 33: 1183-4.
- 15.- *Rosenberg A*: Fluid management in patients with acute respiratory distress syndrome. *Respir Care Clin* 2003; 9: 481-93.
- 16.- *Martin G, Moss M, Wheeler A, Mealer M, Morris J, Bernard G*: A randomized, controlled trial of furosemide with o without albumin in hypoproteinemic patient with acute lung injury. *Crit Care Med* 2005; 33: 1681-7.
- 17.- *The National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory*. Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials network. Comparison of two Fluid-Management Strategies in Acute Lung Injury. *NEJM* 2006; 354: 2564-75.
- 18.- *Ranzy P, Barret P, Herndon D*: Thermal Injury. *Crit Care Clin* 1999; 15: 333-52.
- 19.- *Sheridan R*: Burns. *Crit Care Med* 2002; 30: 500-14.
- 20.- *Cioffi W*: What's new in burns and metabolism. *J Am Coll Surg* 2001; 192: 241-54.
- 21.- *Lladó M, Lacasa C*: Racionalización en el consumo de albúmina y repercusión en la gestión económica. *Farm Hosp* 1996; 20: 319-23.
- 22.- *Sheridan R, Tompkins R*: What's new in burns and metabolism. *J Am Coll Surg* 2004; 198: 243-63.
- 23.- *Woods M, Kelley H*: Oncotic pressure, albumin and ileus: the effect of albumin replacement on postoperative ileus. *Am Surg* 1993; 59: 758-63.
- 24.- *Gines A, Fernández G, Monesillo A, et al*: Randomized trial comparing albumin, dextran 70 and polygeline in cirrhotic patients with ascites treated by paracentesis. *Gastroenterol* 1996; 111: 1002-10.
- 25.- *Salerno F, Badalementi S, Lorenzano E, et al*: Randomized comparative study study of hemacel vs albumin infusión alter total paracentesis in cirrhotic patients with refractory ascites. *Hepato* 1991; 13: 707-13.
- 26.- *Gentilini P, Casini-Raggi V, di Fiori G, et al*: Albumin improves the response to diuretics in patiets with cirrosis and ascites: results of a randomized, controlled trial. *J Hepato* 1999; 30: 539-45.
- 27.- *Lazarus E, Klein H*: Hemapheresis and celular therapy. En Hoffman R, Benz E, Shattil S, Furie B, Cohen H: Hematology: Basic and Practice. Editorial Elsevier, 4th ed., 2005: 145-58.
- 28.- *UNC Fluid Guidelines, by Indication. Use of Albumin, Non protein Colloid*. En http://www.unc.edu/~rvp/old/RP_Anesthesia/UNCWay/FluidAlbuminGuidelines.html.