

# ¿Es la albúmina un predictor de gravedad y de mortalidad en pacientes con sepsis abdominal?

*Is albumin a predictor of severity and mortality in patients with abdominal sepsis?*

Ansony R. Godínez-Vidal<sup>1\*</sup>, Andrew Correa-Montoya<sup>2</sup>, Diana Enríquez-Santos<sup>2</sup>,

Sergio U. Pérez-Escobedo<sup>3</sup>, Sandra C. López-Romero<sup>3</sup> y Noé I. Gracida-Mancilla<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Cirugía General; <sup>2</sup>Departamento de Anestesiología; <sup>3</sup>Clínica de Sepsis Abdominal, Departamento de Cirugía General. Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Ciudad de México, México

## Resumen

**Introducción:** Los pacientes con unos valores más bajos de albúmina presentan una infección más grave; el nivel de dicho biomarcador es un fuerte predictor de la mortalidad. **Objetivo:** Determinar la utilidad de la concentración sérica de albúmina como predictor de gravedad y mortalidad. **Método:** Estudio retrospectivo, descriptivo, transversal, de pacientes con diagnóstico de sepsis abdominal, atendidos durante el periodo de abril de 2016 a febrero de 2017. Se determinaron la gravedad mediante APACHE II, SOFA y Mannheim, y la mortalidad. Se dividió la muestra en pacientes con albúmina > 2.9 y < 2.8 mg/dl. **Resultados:** Se incluyeron 155 casos (62 mujeres y 93 hombres); el principal órgano causante de sepsis abdominal fue el apéndice (42%). El valor medio de la albúmina para la muestra se situó en 3.2 mg/dl (desviación estándar:  $\pm 0.9$ ). Los hallazgos, sometidos a verificación estadística mediante la prueba U de Mann-Whitney, mostraron una relación con significancia estadística entre los casos con albúmina < 2.8 mg/dl y los casos con puntaje de Mannheim > 26 puntos ( $p = 0.001$ ), APACHE > 15 ( $p = 0.015$ ) y SOFA > 6 ( $p = 0.001$ ). No se obtuvo significancia estadística entre el valor de la albúmina < 2.8 y la mortalidad ( $p = 0.052$ ). **Conclusión:** La albúmina puede ser considerada como un predictor de gravedad, pero no de mortalidad.

**PALABRAS CLAVE:** Albúmina. Biomarcador. Gravedad. Mortalidad. Sepsis.

## Abstract

**Background:** Patients with a lower level of albumin have a more severe infection, the level of said biomarker is a strong predictor of mortality. **Objective:** To determine the usefulness of the serum albumin level as a predictor of severity and mortality. **Methods:** Retrospective, descriptive, cross-sectional study of patients diagnosed with abdominal sepsis. During the period from April 2016-February 2017. The severity was determined by Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II, Sequential Organ Failure Assessment (SOFA), Mannheim and mortality. The sample was divided into those with albumin > 2.9 mg/dl and < 2.8 mg/dl. **Results:** We included 155 cases, 62 female and 93 male; the main organ causing abdominal sepsis was the appendix 42%. The average albumin for the sample was 3.2 mg/dl (DE  $\pm 0.9$ ). The findings, subjected to statistical verification by means of the Mann-Whitney test, showed statistical significance among the cases with albumin < 2.8 mg/dl with those have ranged Mannheim > 26 points ( $p = 0.001$ ), APACHE > 15 ( $p = 0.015$ ) and SOFA > 6 ( $p = 0.001$ ). No statistical significance was obtained between albumin level < 2.8, and mortality ( $p = 0.052$ ). **Conclusion:** Albumin can be considered as a predictor of severity, although not as a predictor of mortality.

**KEY WORDS:** Albumin. Biomarker. Severity. Mortality. Sepsis.

### Correspondencia:

\*Ansony R. Godínez-Vidal

Dr. Balmis, 148

Col. Doctores, Del. Cuauhtémoc

C.P. 06726, Ciudad de México, México

E-mail: ansony.rvg@gmail.com

Fecha de recepción: 26-03-2018

Fecha de aceptación: 11-05-2018

DOI: 10.24875/CIRU.180003903

Cir Cir. 2019;87:485-489

Contents available at PubMed

www.cirugiacircujanos.com

## Introducción

La sepsis es una de las principales causas de muerte en pacientes críticamente enfermos a pesar del uso de nuevos antibióticos y de la reanimación<sup>1</sup>. La sepsis se asocia con una elevada mortalidad hospitalaria en pacientes adultos, que oscila entre el 23 y el 39%<sup>2,3</sup>. La incidencia creciente, la tasa de mortalidad y los costos asociados con la sepsis grave continúan creando retos médicos importantes. La comprensión de los factores predisponentes para peores resultados en los pacientes con sepsis grave puede ayudar a la estratificación exacta del riesgo y promover la utilización adecuada de los protocolos de tratamiento temprano y orientado<sup>4</sup>. La respuesta séptica es una cadena extremadamente compleja de eventos que involucran procesos inflamatorios y antiinflamatorios, reacciones humorales y celulares, y anomalías circulatorias<sup>5,6</sup>.

El diagnóstico temprano y la estratificación de la gravedad de la sepsis aumentan la posibilidad de iniciar de manera oportuna un tratamiento específico. Los biomarcadores pueden tener un lugar importante porque pueden indicar la presencia o la ausencia, o la gravedad, de la sepsis<sup>7,8</sup>.

La albúmina es la proteína causante del 80% de la presión oncótica del plasma. Además, presenta otras características, basadas en su estructura molecular, que pueden considerarse importantes al hablar del paciente crítico:

- Residuos de cisteína, que convierten a la albúmina en un potente antioxidante extracelular con capacidad para neutralizar radicales libres<sup>9</sup>.
- Dominios I y II, encargados del transporte de moléculas. Se une a cationes y aniones, y actúa como depósito circulante del colesterol, el óxido nítrico o los pigmentos biliares.
- También es importante su unión a determinados fármacos con alta unión a las proteínas y estrecho margen terapéutico, como la fenitoína, el acenocumarol, etc.
- Residuo imidazólico, que confiere la capacidad tamponadora de la albúmina<sup>10</sup>.
- Por su unión al óxido nítrico se han descrito propiedades anticoagulantes y antitrombóticas.
- Capacidad moduladora de la permeabilidad capilar.
- *In vitro* parece tener acción antiinflamatoria y moduladora de la apoptosis.

Teniendo en cuenta estas propiedades secundarias de la albúmina y valorando la fisiopatología del paciente

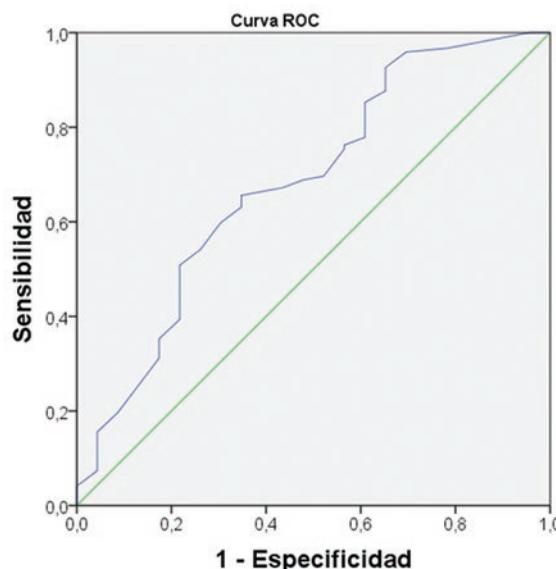


Figura 1. Curva ROC de la albúmina con mejor punto de discriminación en 2.8 mg/dl. Sensibilidad: 68%; especificidad: 63%; área bajo la curva: 68.2%;  $p < 0.05$ . Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

crítico, en concreto en la sepsis, evaluar las concentraciones plasmáticas de la albúmina podría ser de gran importancia.

El objetivo de la presente investigación es determinar si existe asociación entre la albúmina y los resultados adversos en situaciones de sepsis abdominal.

## Método

Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo, transversal, de pacientes con diagnóstico de sepsis abdominal por peritonitis secundaria, atendidos durante el periodo de abril de 2016 a febrero de 2017. En todos los casos se determinó la gravedad mediante dos escalas fisiológicas (APACHE II [Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II] y SOFA [Acute Organ System Failure]) y un índice quirúrgico (Mannheim), y la mortalidad. En todos los pacientes se determinó la concentración sérica de albúmina. Se construyó una curva de sensibilidad-especificidad (ROC, Receiver Operating Characteristic) para el valor de la albúmina como predictor de mortalidad (Fig. 1), determinando 2.8 como el mejor punto de discriminación, mismo que se empleó para categorizar la muestra en dos grupos: pacientes con albúmina  $> 2.9$  mg/dl y pacientes con albúmina  $< 2.8$  mg/dl. Para las escalas y los índices de gravedad se dividieron los casos en leves (APACHE II  $< 14$ , SOFA  $< 5$ , Mannheim  $< 25$  puntos) y graves (APACHE II  $> 15$ , SOFA  $> 4$ , Mannheim  $> 26$ ) (Tabla 1). Se compararon los grupos empleando tablas de 2 x 2

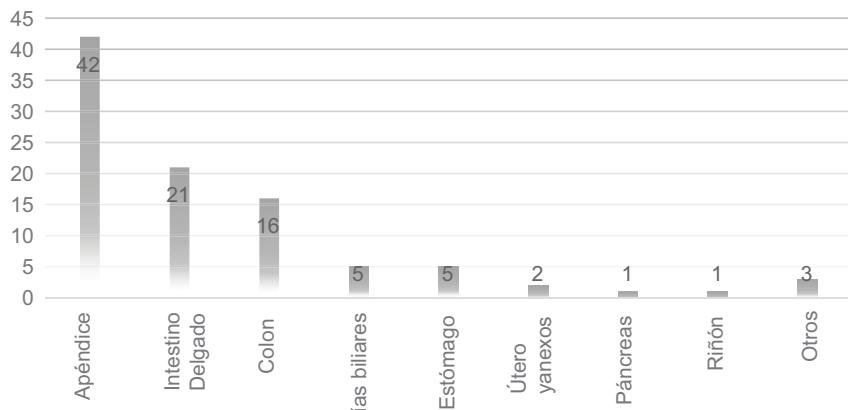


Figura 2. Órganos causantes de sepsis abdominal.

Tabla 1. Clasificación en casos leves y graves

Indicador de gravedad	Graves	Leves
APACHE II	> 15	< 14
SOFA	> 6	< 5
MANNHEIM	> 26	< 25
Desenlace	Fallecido	Vivo

y se evaluaron las frecuencias mediante la prueba de ji al cuadrado. Para determinar la asociación entre los valores de la albúmina y las escalas de gravedad (APACHE II, SOFA, Mannheim), y la mortalidad, se empleó la prueba U de Mann-Whitney, estableciendo el nivel de significancia en  $p < 0.05$ .

## Resultados

Se incluyeron 155 pacientes (62 mujeres y 93 hombres), con una media de edad de 48.43 años (desviación estándar [DE]:  $\pm 18.29$ ). Los órganos causantes de la sepsis abdominal fueron el apéndice (42%), el intestino delgado (21%), el colon (16%), el estómago (5%), las vías biliares (5%), el útero y sus anexos (2%), el páncreas (1%), el riñón (1%) y otros (3%) (Fig. 2). Hubo peritonitis localizada en el 52% y generalizada en el 48%. La mortalidad fue del 14.8%. Se obtuvieron las puntuaciones de gravedad para la muestra mediante APACHE II (11.01; DE:  $\pm 6.69$ ), SOFA (3.63; DE:  $\pm 2.09$ ) y Mannheim (18.81; DE:  $\pm 8.53$ ). La concentración sérica de albúmina para la muestra se situó con una media de 3.2 mg/dl (DE:  $\pm 0.9$ ). Los hallazgos, sometidos a verificación estadística mediante la prueba U de Mann-Whitney, mostraron significancia estadística entre los casos con albúmina < 2.8 mg/dl, Mannheim > 26 ( $p = 0.001$ ) (Fig. 3), APACHE > 15 ( $p = 0.015$ )

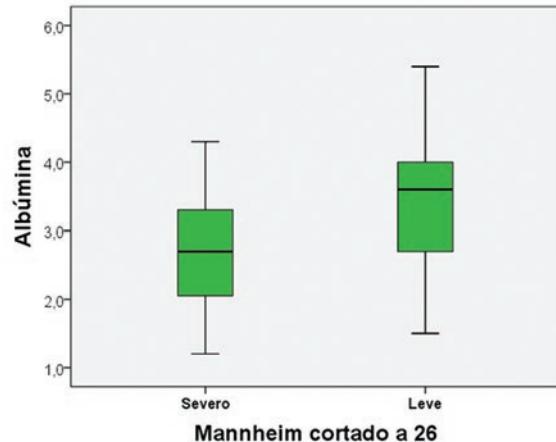
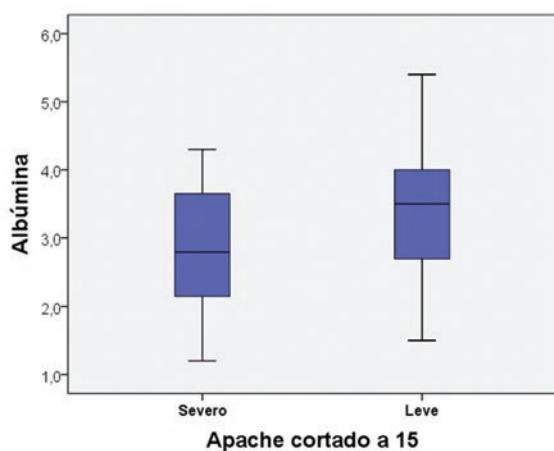


Figura 3. Relación entre las cifras de albúmina y el puntaje Mannheim. En la figura se aprecia que, a menor cantidad de albúmina, mayor puntaje del índice de Mannheim.

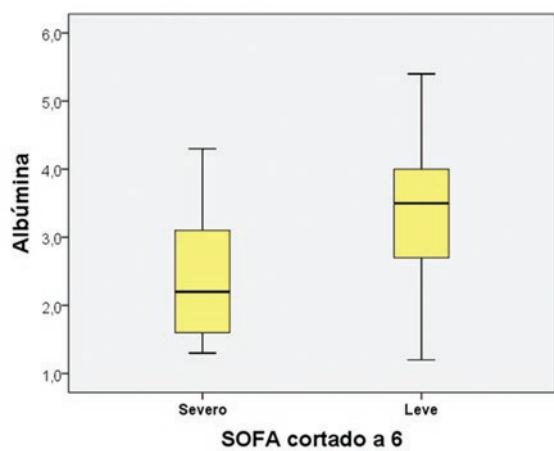
(Fig. 4) y SOFA > 6 ( $p = 0.001$ ) (Fig. 5). No se obtuvo una asociación estadísticamente significativa entre la albúmina < 2.8 mg/dl y la mortalidad ( $p = 0.052$ ) (Fig. 6).

## Discusión

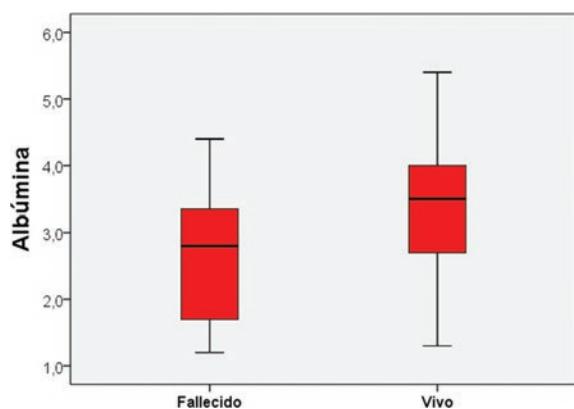
La hipoalbuminemia se asocia con mal pronóstico en muchas enfermedades crónicas y agudas<sup>11</sup>. La relación entre la hipoalbuminemia y los resultados deficientes en pacientes con sepsis grave puede tener varias explicaciones. Primero, el evento más importante que conduce a morbilidad y mortalidad en los pacientes con sepsis es la liberación incontrolada de citocinas<sup>12</sup>. Las citocinas como el factor de necrosis tumoral alfa y la interleucina 1 pueden disminuir los valores de albúmina sérica al modular la expresión génica de la albúmina, el catabolismo y el escape transcapilar<sup>13,14</sup>. En segundo lugar, la redistribución intravascular de la albúmina en la enfermedad grave



**Figura 4.** Relación entre las cifras de albúmina y el puntaje APACHE. En la figura se aprecia que, a menor cantidad de albúmina, mayor puntaje APACHE.



**Figura 5.** Relación entre las cifras de albúmina y el puntaje SOFA. En la figura se aprecia que, a menor cantidad de albúmina, mayor puntaje SOFA.



**Figura 6.** Relación entre las cifras de albúmina y la mortalidad. En la figura se aprecia que, a menor cantidad de albúmina, mayor mortalidad; sin embargo, no presentó significancia estadística.

puede provocar un aumento de la fuga capilar después de la sepsis, conocido como síndrome de fuga capilar, lo que aumentará significativamente el riesgo de

mortalidad<sup>15,16</sup>. En tercer lugar, la isquemia, la hipoxia y el daño oxidativo suelen aparecer después de la infección, y la albúmina es la principal proteína extracelular objetivo del estrés oxidativo. Entre cientos de proteínas que se encuentran en el plasma, la albúmina es con mucho el antioxidante predominante<sup>17</sup>. Las concentraciones séricas de albúmina pueden servir como indicador de inflamación, filtración capilar y daño por estrés oxidativo en la sepsis grave, lo que probablemente contribuya a su papel pronóstico en los pacientes con sepsis<sup>18</sup>. Una infección más grave conduce a una hipoalbuminemia más grave, posiblemente debido a una disminución de la síntesis en el hígado o a mayores pérdidas, o a unas mayores proteólisis y eliminación<sup>19</sup>. En comparación con la infección respiratoria, la infección que se origina en el abdomen produce más shock séptico y puede ir acompañada de una menor ingesta de calorías de la nutrición enteral y una mayor disfunción hepática secundaria, lo que dará lugar a una disminución de la síntesis de albúmina<sup>20</sup>.

Se ha demostrado que el peor pronóstico de los pacientes con cáncer y menor concentración de albúmina se asoció con la presencia de inflamación crónica y sistémica<sup>21</sup>.

Un estudio de cohorte prospectivo de 112 pacientes con sepsis grave y shock séptico encontró que la mortalidad global se asoció con puntuaciones altas de APACHE II (*odds ratio* [OR]: 1,13; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 1,06-1,21) y con valores bajos de albúmina (OR: 0,33; IC 95%: 0,15-0,76)<sup>22</sup>. En otro estudio prospectivo de 237 niños con sepsis grave o shock séptico, la mortalidad fue más alta en los pacientes con hipoalbuminemia que en los pacientes con valores normales de albúmina (19,9 frente a 2,9%;  $p < 0,001$ )<sup>23</sup>. Sin embargo, en ambos estudios no pudo excluirse la posible contribución de la administración exógena de albúmina humana. En un estudio prospectivo donde se incluyeron 116 pacientes, se reportó una mortalidad global del 26,7% a los 28 días. Los pacientes que murieron tenían niveles de albúmina sérica más bajos y puntuaciones más altas en las escalas APACHE II y SOFA. Se realizó una curva ROC y se obtuvo un nivel de albúmina de 29,2 g/l como mejor punto de corte predictor de la mortalidad a los 28 días. También se reportó que la tasa de supervivencia a los 28 días fue menor en los pacientes con albúmina sérica por debajo de 29,2 g/l que en los pacientes con albúmina sérica a este nivel o por encima de éste<sup>24</sup>. En nuestra población, al construir la curva ROC se obtuvo como mejor punto de discriminación una cifra de albúmina de 2,8 mg/dl, similar a la del estudio previamente

comentado que fue de 29.2 g/l. Sin embargo, a diferencia del estudio de Yin M, et al.<sup>24</sup> nosotros reportamos que los niveles menores de albúmina sérica reflejan la gravedad de la sepsis, pero no predicen el riesgo de muerte. El sistema de puntuación APACHE II no incluye la albúmina como un predictor independiente, por lo que al analizarla contra la gravedad determinada por APACHE II, SOFA y Mannheim obtuvimos que unos valores menores de albúmina se correlacionan con puntajes más altos de dichas escalas; algunos estudios han encontrado que la puntuación de APACHE II es poco predictiva en los pacientes con hipoalbuminemia<sup>25</sup>. Para futuros estudios, usando análisis multivariados, asociaremos las cifras de albúmina y el puntaje APACHE II como factores predictores de gravedad y mortalidad en los pacientes con sepsis.

## Conclusión

La albúmina sérica puede considerarse un predictor independiente de gravedad en la sepsis abdominal, pero no un predictor de mortalidad. Los pacientes con un valor más bajo de albúmina sérica presentan una infección más grave, indicada por puntuaciones más altas de APACHE II, SOFA e índice de Mannheim. En nuestra población, el mejor punto de discriminación para determinar la albúmina como marcador de gravedad en la sepsis abdominal es 2.8 mg/dl.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

## Conflictos de intereses

Los autores declaran que no se obtuvo ningún tipo de financiación por parte de alguna empresa y no existe ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med.* 2001;29:1303-10.
- Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med.* 2003;31:1250-6.
- Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, et al. Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients Investigators. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med.* 2006;34:344-53.
- Nguyen HB, Rivers EP, Abrahamian FM, Moran GJ, Abraham E, Trzeciak S, et al. Severe sepsis and septic shock: review of the literature and emergency department management guidelines. *Ann Emerg Med.* 2006;48:28-54.
- Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med.* 2003;348:138-50.
- Gullo A, Bianco N, Berlot G. Management of severe sepsis and septic shock: challenges and recommendations. *Crit Care Clin.* 2006;22:489-501.
- Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther.* 2001;69:89-95.
- Marshall JC, Reinhart K. Biomarkers of sepsis. *Crit Care Med.* 2009;37:2290-8.
- Taverna M, Marie AL, Mira JP, Guidet B. Specific antioxidant properties of human serum albumin. *Ann Intensive Care.* 2013;3:4.
- Antonelli M, Maggiore SM. Consensus statement of the ESICM task force on colloid volume therapy in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2012;38:1560.
- SAFE Study Investigators; Finfer S, Bellomo R, McEvoy S, Lo SK, Myburgh J, 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.
- Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J, Dellamonica P, Gouin F, Lepoutre A, et al. Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. A multicenter prospective study in intensive care units. French ICU Group for Severe Sepsis. *JAMA.* 1995;274:968-74.
- Ballmer-Weber BK, Dummer R, Kung E, Burg G, Ballmer PE. Interleukin 2-induced increase of vascular permeability without decrease of the intravascular albumin pool. *Br J Cancer.* 1995;71:78-82.
- Doweiko JP, Nompleggi DJ. The role of albumin in human physiology and pathophysiology, part III: albumin and disease states. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1991;15:476-83.
- Fleck A, Raines G, Hawker F, Trotter J, Wallace PI, Ledingham IM, et al. Increased vascular permeability: a major cause of hypoalbuminaemia in disease and injury. *Lancet.* 1985;1:781-4.
- Demling RH. Effect of plasma and interstitial protein content on tissue edema formation. *Curr Stud Hematol Blood Transfus.* 1986;(53):36-52.
- Sitar ME, Aydin S, Cakatay U. Human serum albumin and its relation with oxidative stress. *Clin Lab.* 2013;59:945-52.
- Brown JM, Beehler CJ, Berger EM, Gross MA, Whitman GJ, Terada LS, et al. Albumin decreases hydrogen peroxide and reperfusion injury in isolated rat hearts. *Inflammation.* 1989;13:583-9.
- Tamion F. Albumin in sepsis. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2010;29:629-34.
- Volakli E, Spies C, Michalopoulos A, Groeneweld AB, Sakr Y, Vincent JL. Infections of respiratory or abdominal origin in ICU patients: what are the differences? *Crit Care.* 2010;14:R32.
- Mohri Y, Inoue Y, Tanaka K, Hiro J, Uchida K, Kusunoki M. Prognostic nutritional index predicts postoperative outcome in colorectal cancer. *World J Surg.* 2013;37:2688-92.
- Artero A, Zaragoza R, Camarena JJ, Sancho S, González R, Nogueira JM. Prognostic factors of mortality in patients with community-acquired bloodstream infection with severe sepsis and septic shock. *J Crit Care.* 2010;25:276-81.
- Qian SY, Liu J. Relationship between serum albumin level and prognosis in children with sepsis, severe sepsis or septic shock. *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* 2012;50:184-7.
- Yin M, Si L, Qin W, Li C, Zhang J, Yang H, et al. Predictive value of serum albumin level for the prognosis of severe sepsis without exogenous human albumin administration. *J Intensive Care Med.* 2018;33:687-94.
- Pollak AJ, Strong RM, Gribbon R, Shah H. Lack of predictive value of the APACHE II score in hypoalbuminemic patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1991;15:313-5.