

USO DE ALBÚMINA HUMANA EN DESNUTRICIÓN EDEMATOSA

DRA. LAURA ROCÍO LEÓN ACEVEDO

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE SALUD
ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA
2008**

USO DE ALBÚMINA HUMANA EN DESNUTRICIÓN EDEMATOSA

Proyecto de grado para optar el título de Especialista en Pediatría

ASESOR CLÍNICO

Dr. JOSE FIDEL LATORRE

Medico Pediatra Epidemiólogo

ASESOR EPIDEMIOLOGICO

Dr. JOSE FIDEL LATORRE.

Médico Pediatra Epidemiólogo.

UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER

FACULTAD DE SALUD

ESCUELA DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA

BUCARAMANGA

2008

CONTENIDO

Pág.

	INTRODUCCIÓN	8
1.	JUSTIFICACIÓN	9
2	MARCO TEÓRICO	10
3	OBJETIVOS	18
3.1	OBJETIVOS GENERALES	18
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	18
4.	MATERIALES Y MÉTODOS	19
4.1	DISEÑO	19
4.2	POBLACIÓN	19
4.3	CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	20
4.4.	DEFINICIÓN E VARIABLES	21
4.4.1	Variables independientes	21
4.4.2	Variables de salida	21
45	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	21
45.1	Calidad de datos	21
4.5.2	Análisis estadístico	22
5.	ASPECTOS ÉTICOS	23
6.	RESULTADOS	24
7.	DISCUSIÓN	30
8.	BIBLIOGRAFÍA	34

LISTA DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Características de base de la población	26
Tabla 2. Variables explicatorio de la mortalidad	27

FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Distribución de pacientes con desnutrición severa	25
Figura 2. Modelo de sobrevida de Kaplan- Meier en desnutridos edematosos	28
Figura 3. Modelo de sobrevida de Kaplan-Meier, por uso de albúmina	29

RESUMEN

Título: USO DE ALBÚMINA HUMANA EN DESNUTRICIÓN EDEMATOSA.*

Autor: LEÓN ACEVEDO LAURA ROCIO.**

Palabras Claves: Albúmina, desnutrición edematosa, hipoalbuminemia

Descripción:

Antecedentes: La albúmina es un coloide costoso, usado en condiciones con hipoalbuminemia y disminución de la presión oncótica intravascular. Su utilidad en lactantes con desnutrición edematosa no ha sido estudiada sistemáticamente.

Objetivo: Evaluar el uso de la albúmina en el tratamiento de niños hospitalizados con desnutrición edematosa.

Materiales y Métodos: Se evaluó una cohorte retrospectiva de 69 niños con diagnóstico de desnutrición edematosa. Treinta y tres recibieron albúmina. Se compararon tasas de mortalidad entre los grupos y se evaluaron los días de hospitalización. Se construyeron gráficas de sobrevida y un modelo multivariado para determinar el efecto de la albúmina sobre la mortalidad. Los participantes estuvieron internados entre enero de 2001 y diciembre de 2006 en el Hospital Universitario de Santander.

Resultados: Quienes recibieron albúmina presentaron nivel de glucosa más bajo y menor proporción de uncinarias. La estancia hospitalaria fue mayor entre quienes recibieron albúmina. La tasa de mortalidad en 69 niños fue de 19 casos por 1000 días de seguimiento. La diferencia de tasas fue 6,2 casos (IC95% - 23 – 10) por cada 1000 días. El modelo explicativo de la mortalidad incluyó: uso de albúmina, HR 0,31 (IC95% 0,11 – 0,89); diagnóstico de sepsis, HR 18,5 (IC95% 3,9 – 83,8) y alto nivel plasmático de albúmina al ingreso (HR 0,35; IC95% 0,13 – 0,97).

Conclusiones: La albúmina humana parece mejorar la sobrevida de lactantes con desnutrición edematosa. Sin embargo, por su costo y, dada la importancia que tendría la presencia de infecciones severas, su utilización rutinaria no debe recomendarse hasta que se realice un ensayo clínico adecuadamente diseñado.

* Trabajo de grado

** Facultad de Salud. Especialización en Pediatría. LATORRE LATORRE, José Fidel

SUMMARY

TITLE: USE OF HUMAN ALBUMIN IN UNDERNOURISHMENT EDEMATOUS *

AUTHOR: LEÓN ACEVEDO LAURA ROCIO.**

KEYWORDS: Albumin, edematous undernourishment, hypoalbuminemia

DESCRIPTION:

Background: Albumin is an expensive colloid, you use in conditions with hypoalbuminemia and diminution of the intravascular oncotic pressure. Its utility in suckling babies with edematous undernourishment has not been systematically studied.

Objective: To evaluate the use of albumin in the treatment of children hospitalized with edematous undernourishment.

Materials and Methods: A retrospective cohort was evaluated of 69 children with diagnose of edematous undernourishment. Thirty and three received albumin. Rates of mortality between the groups were compared and the days of hospitalization were evaluated. Survival graphs were constructed and a multivaried model to determine the effect of albumin on mortality. The participants were hospitalized between January of 2001 and December of 2006 in the Santander Universitarian Hospital.

Results: Patients which received the albumin displayed lower glucose level lower and smaller proportion of uncinaria. The hospitalization time was greater in those which received albumin. The mortality of rate in 69 children was of 19 cases each 1000 days of follow up. The rates difference of rates was 6 cases (IC95% - 23 – 10) by every 1000 days. The explanatory model of mortality included: albumin use, HR 0,31 (IC95% 0,11 – 0,89); diagnosis of sepsis, HR 18,5 (IC95% 3,9 – 83,8) and elevated albumin plasmatic level at their admission (HR 0,35; IC95% 0,13 – 0,97).

Conclusions: Human albumin seems to improve the survival of suckling babies with edematous undernourishment. Nevertheless, because of its cost and, given the importance that would have the presence of severe infections, its routine use it is not yet recommended until a suitably clinical trial is designed.

* Work of degree

** Faculty of Health. Specialization in Pediatrics. LATORRE LATORRE, José Fidel

INTRODUCCIÓN

La albúmina humana es un producto estéril obtenido del plasma venoso humano, que ha sido sometido a un proceso de fraccionamiento, estabilización y tratamiento térmico para evitar la transmisión de enfermedades. Este coloide se dispone como solución al 5 y 20%. La presión coloidosmótica de la solución es aproximadamente 4 veces la del plasma (1). Esta indicada en el tratamiento de emergencia del shock y otras condiciones en las cuales la restauración de sangre es urgente, manejo agudo de quemaduras y situaciones clínicas asociados con hipoproteinemia (2).

En el servicio de Pediatría del actual Hospital Universitario de Santander (HUS), antes Hospital Universitario Ramón González Valencia, se ha incluido la administración de albúmina como coadyuvante en el manejo del paciente con desnutrición edematosa, cuando los niveles de albúmina sérica se encontraban menores de 2 gr./dl y existía alteración de la relación albúmina/globulina. La administración de albúmina humana se ha empleado en 3 o mas dosis de 0.3 – 0.5 gr/Kg/dosis. Esta conducta no ha sido protocolizada en todos los pacientes.

La administración de albúmina en pacientes críticamente enfermos, con hipoalbuminemia es un tópico sobre el cual no existe consenso y en el caso específico de los pacientes con desnutrición edematosa, requiere de mayor soporte para su uso, de manera que se pueda o no proscribir.

1. JUSTIFICACIÓN

Existe escaso conocimiento adecuadamente soportado, que permita recomendar el uso de la albúmina en los pacientes con desnutrición edematosa, por lo que se hace necesario mayor evidencia al respecto.

Realizar investigación en este tópico, permitirá determinar si hay bases suficientes que justifiquen realizar un ensayo clínico en el que se pruebe la efectividad o no en la administración de albúmina en los pacientes desnutridos edematosos en pediatría.

La albúmina humana es un medicamento cuya presentación comercial disponible en la Institución, es en forma frasco de 50 cc de albúmina humana al 20 %, con un precio que oscila entre \$80.000 y \$100.000 de acuerdo a la casa farmacéutica. Esto incrementa los costos de la atención hospitalaria por lo que su indicación debe estar ampliamente soportada.

Además, este proyecto permitirá mayor formación en investigación del Médico Residente y hará parte de una tesis de grado de la Especialización en Pediatría.

2. MARCO TEÓRICO

En los humanos, la albúmina es la proteína más abundante del plasma constituyendo el 55 – 60% (3). Está constituida por una cadena polipeptídica de 585 aminoácidos, con un peso molecular de 66 500 daltons. Se produce al nivel hepático y aporta el 80 % de la presión oncótica del plasma (4).

La concentración de albúmina en suero guarda relación entre la tasa de síntesis y degradación y su distribución entre los compartimentos intravasculares y extravasculares. La pérdida de albúmina plasmática ocurre por escape al espacio extravascular, pero es posteriormente recuperada en gran parte por el drenaje linfático. Otros mecanismos de pérdida normal incluyen, en intestino y en individuos sanos una mínima cantidad a través de la filtración glomerular. El mecanismo de escape de la albúmina al compartimiento extravascular ha sido objeto de revisión. La albúmina debe cruzar capilares, la mayoría de órganos del cuerpo tienen capilares continuos, algunos tienen sinusoides abiertos como el hígado y la médula, o capilares fenestrados como el intestino delgado, páncreas y las glándulas suprarrenales. La teoría de Starling sostiene que el índice de escape depende de la permeabilidad de la pared y de las presiones hidrostáticas y oncóticas de cualquiera de los lados de la pared (9). La mitad de la albúmina que escapa lo hace a través de capilares continuos al parecer por mecanismo de transporte activo facilitado (5).

La síntesis de albúmina en seres humanos ocurre únicamente en el hígado (6). Esta no es almacenada, una vez el hígado la produce, entra a la circulación portal (7). Su síntesis puede variar con los estados nutricionales y la enfermedad, por lo que la albúmina será sintetizada únicamente si hay un ambiente nutricional, hormonal y osmótico adecuado. La presión coloidosmótica del líquido intersticial

que baña el hepatocito es el regulador más importante en la síntesis de albúmina. (8-10). La síntesis de albúmina requiere:

- RNAm para la traducción;
- Una fuente adecuada de aminoácidos, activado por RNAt;
- Maquinaria ribosomal para ensamblaje;
- Energía en forma de ATP y/o GTP.

La concentración de RNAm disponible para actuar en los ribosomas es un factor importante que controla la síntesis de albúmina. En el trauma y la enfermedad la cantidad de RNAm puede estar alterada (11). Hay aumento de la transcripción de los reactantes de la fase aguda como la proteína C reactiva y hay disminución en tasa de transcripción del RNAm de la albúmina y disminución de su síntesis, esto por acción de IL6 y TNF α , de tal manera que en casos con respuesta inflamatoria sostenida, como ocurre con los enfermos críticos, se puede llegar a una inhibición prolongada en la síntesis de albúmina (12-13).

La síntesis de albúmina depende de la ingesta alimentaria, más que para otras proteínas hepáticas, el ayuno reduce su producción, específicamente la omisión de proteínas de la dieta es una de las principales causas de disminución en la síntesis de albúmina (4).

En los pacientes críticamente enfermos se altera la distribución de la albúmina entre los compartimentos intravascular y extravascular, esto es particularmente evidente en sepsis y en estrés posquirúrgico, donde se altera la barrera endotelial, lo cual implica una fuga de proteínas, células inflamatorias y líquido en el espacio intersticial (14). Se ha estado investigando que mediadores influyen en la fuga capilar y se han relacionado los siguientes:

- La endotoxina de las bacterias gramnegativas (15),
- Citoquinas como TNF α e IL 6 (12-13),

- Metabolitos del ácido araquidónico: prostaglandinas y leucotrienos (16),
- Factores de complemento, C3a y C5a (17),
- Otros péptidos vasoactivos como histamina y bradikinina (18),
- Quemoquinas como la proteína inflamatoria del macrófago 1 α (19).

La albúmina aporta el 60 % de la presión coloidosmótica, el 40 % restante es resultado de su carga negativa, que atraen al espacio intravascular solutos con carga positiva, por lo que la albúmina juega un papel importante en la distribución de los fluidos corporales. En el enfermo crítico, la presión coloidosmótica se encuentra disminuida, esto se ha relacionado con aumento en la morbilidad y mortalidad (20).

Algunas de las funciones de la albúmina incluye las siguientes: transporte, expansión de volumen, mantenimiento de la presión coloidosmótica y barrido de radicales libres. Además se une de manera reversible con medicamentos, hormonas, bilirrubinas e iones metálicos, entre otras sustancias, que también afectan su metabolismo en el enfermo crítico con hipoalbuminemia (4). El calcio también se une a la albúmina. La administración de albúmina ha demostrado que disminuye el calcio iónico, lo cual lleva a depresión miocárdica (21).

La vida media plasmática de la albúmina es de 16 h. Después de 2 h el 90 % de la albúmina infundida permanece en el espacio intravascular. En un adulto sano su vida media es de aproximadamente 20 días. En situaciones asociadas con la pérdida de la integridad de la pared capilar como el síndrome de dificultad respiratoria (SDR), sepsis, obstrucción intestinal, quemados leves, lesión pulmonar inducida por la ventilación mecánica, etc., la albúmina podría salir rápidamente al espacio intersticial, ejercer allí su influencia oncótica y conducir a mayor hipovolemia y al desarrollo de edema pulmonar (22).

Muchos problemas se han asociado a la administración de albúmina. El uso de cualquier derivado sanguíneo es potencialmente peligroso. Si la solución de

albúmina humana es pasteurizada para reducir los riesgos de infección y contaminación por el virus de inmunodeficiencia humana y hepatitis B, que son detectados por medio de pruebas de tamizaje el problema lo representarían los productos sanguíneos, en donde hubo casos sospechosos de contaminación por priones (23). Además los productos biológicos no son puros, y contienen otros constituyentes. Existen diferencias en la calidad de las preparaciones de albúmina. La presencia de oligómeros/polímeros, endotoxinas, precalicreína, bradiquininas y otras proteínas ligadas a la albúmina que pueden alterar la calidad de la albúmina y resultar en anafilaxis. Cerca del 10% de las soluciones de albúmina, pueden estar constituidas por sustancias de alto peso molecular (24).

Las soluciones de albúmina han sido usadas en hipovolemia, porque incrementa el volumen en el espacio intravascular, sin embargo en el enfermo crítico no ha demostrado beneficio sobre otras terapias de restitución de volumen (1). Con la rápida administración de albúmina se puede incrementar la retención de volumen y resultar en sobrecarga de líquidos y en especial ocasionar edema pulmonar (23).

En el paciente con trauma, la sepsis o la falla cardíaca existe un aumento de agua en espacio extravascular del pulmón. Los linfático tienen capacidad limitada para drenar grandes volúmenes de líquidos del espacio intersticial, haciéndolo más vulnerable al edema. Al escaparse la albúmina, aumenta en el intersticio la presión coloidosmótica en este espacio, y puede empeorarse condiciones como el síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA). El se ha visto un aumento del volumen del líquido extravascular pulmonar, esto debido a cambios en la permeabilidad capilar, que a su vez pueden incrementarse con el uso de albúmina. Pacientes tratados con albúmina en hipovolemia severa ha mostrado tener mayor dependencia de de soporte respiratorio, altas fracciones inspiradas de oxígeno: tensión arterial de oxígeno comparado con grupos que no fueron tratados con albúmina. Los efectos perjudiciales de la albúmina en el pulmón, se puede relacionar con varios factores, incluyendo la hipervolemia secundaria a la antinatriuresis y a la antidiuresis y a la presión oncótica invertida secundaria al

volumen extravascular creciente. Se ha demostrado en pacientes con hipovolemia severa tratados con la albúmina tener mayor dependencia de soporte respiratorio, altas fracciones inspiradas de oxígeno comparadas con grupos no tratados con albúmina (24).

Al investigar el efecto de las terapias de volumen sobre variables hemodinámicas, Boldt et al (25), trató pacientes críticos con albúmina humana o almidón hidroxietílico, no observando diferencias significativas en las variables hemodinámicas estudiadas, excepto en el índice cardíaco que fue más alto en el segundo grupo, además a largo plazo se observó en este mejoría en el flujo esplácnico. Estos investigadores además estudiaron los efectos de ambas terapias de volumen en los marcadores de respuesta inflamatoria (26). Ellos midieron las concentraciones plasmáticas de moléculas de adhesión, las cuales están significativamente incrementadas durante la sepsis e indican activación y daño endotelial, encontrando que disminuye a largo plazo en pacientes que recibieron la terapia con almidón hidroxietílico, y en pacientes que recibieron albúmina la concentración de estas aumentó. Esto sugiere que la respuesta inflamatoria continúa o empeora en pacientes tratados con albúmina.

La albúmina causa expansión plasmática e incrementa el flujo plasmático renal, pero paradójicamente disminuye la tasa de filtración glomerular (27), el mecanismo por el cual ocurre esto es desconocido, posiblemente esto sea secundario a la disminución que ocurre en el aclaramiento de los polímeros de albúmina como resultado del compromiso renal visto en las enfermedades graves. Adicionalmente, la infusión de albúmina puede resultar en deterioro de la excreción de sodio y agua y empeoramiento de la falla renal. Se pensaba que la albúmina aumentaba en efecto diurético de la albúmina. Akcicek demostró que la albúmina no potencia la natriuresis de la furosemida. La furosemida se liga con la albúmina en el túbulo renal, y esto reduce su efecto diurético (28).

Dentro de los efectos relacionados con la administración de albúmina se incluyen la urticaria, la fiebre y los escalofríos, reacciones que sugieren una inmunorespuesta (29). La transfusión de de productos sanguíneos alogénicos resulta en cambios a este nivel, esto principalmente a expensas de los leucocitos, sin embargo se ha determinado que la albúmina podría afectar la respuesta inmune del huésped (30). La terapia con albúmina baja la concentración de inmunoglobulinas en sangre y una respuesta disminuida al toxoide tetánico (31).

La albúmina afecta la coagulación de la sangre. Hay relación inversamente proporcional entre los requerimientos de heparina y los niveles de albúmina en pacientes que reciben hemodiálisis (32). Esto ha demostrado, que la albúmina tiene un papel similar a la heparina, con neutralización del factor Xa por la antitrombina III. En el síndrome nefrótico, el estado hipercoagulabilidad podría explicarse por la hipoalbuminemia, y también podría explicarse por la carencia del efecto inhibitorio de la agregación plaquetaria por la albúmina (33).

La estructura de la albúmina permite que se incorporen a ella, variedad de sustancias tales como hormonas, drogas y metales, que permanecen en el espacio intravascular. Con la extravasación de la albúmina, podría trastornarse la concentración de estas sustancias con su sitio efector, afectando su función, realizando su toxicidad y contribuyendo a la mortalidad (34-36).

El kwashiorkor es una de las formas más severas de malnutrición proteico calórica en niños del tercer mundo, esta condición es agravada por procesos infecciosos, especialmente enfermedades diarreicas. El edema debe estar presenta para clasificar esta deficiencia nutricional como kwashiorkor. Según lo descrito por Waterlow, en la desnutrición proteico calórica, se describen 2 presentaciones de edema, la primera se refiere al kwashiorkor franco, en el que niño mantiene cantidades considerables de grasa subcutánea a pesar del edema generalizado, la historia sugiere su aparición reciente y a menudo posterior un episodio de infección, el otro cuadro el kwashiorkor marasmático, en el que se presenta edema

con fóvea de pies y piernas, mientras los tejidos subcutáneos de tórax y brazos muestran turgencia disminuida y los ojos y fontanelas están deprimidos, asociándose este último peor pronóstico (37).

Durante los procesos infecciosos, el aumento de la síntesis de proteínas de fase aguda en el hígado va acompañado de una disminución de la concentración plasmática de las proteínas clásicas importantes desde el punto de vista nutricional como son la albúmina y la transferrina. La concentración máxima de la respuesta de las proteínas de fase aguda suele producirse a las 48 horas o después, generando esto un serio obstáculo para que el hígado sintetice la albúmina y la transferrina, debido a la competencia por los aminoácidos existentes (37).

De acuerdo a lo descrito por Waterlow (37), Froom y colaboradores demostraron que periodos de hipoalbuminemia estaban íntimamente relacionados con infección y relacionaron la multicausalidad del kwashiorkor. Además en varios estudios, el nivel de albúmina ha sido un buen indicador de pronóstico. Montgomery en 1963, observó en Jamaica, una gradación de la tasa de mortalidad en relación con la disminución de la albúmina sérica. La mortalidad fue de 6% cuando la concentración superaba los 3 gr/dl y de 29% cuando la albúmina sérica era de 1.5 g/dl o menor, por debajo de la cual la tasa de mortalidad se eleva con gran rapidez.

Durante mucho tiempo se ha considerado la hipoalbuminemia como la principal causa del edema en la desnutrición tipo kwashiorkor, que es una de las alteraciones bioquímicas más llamativas y que la diferencian del marasmo.

La clásica teoría de Starling que relaciona el edema con hipoalbuminemia a través de la reducción de la presión coloidosmótica del plasma. Coward demostró que los niños que tenían bajas concentraciones de albúmina mostraban, de hecho una disminución de la presión coloidosmótica sérica, que era proporcional, pero no por

completo al grado de edema (38). Existe un efecto de umbral en la formación del edema y no debe esperarse que se produzca una estricta concordancia entre la reducción de la concentración de albúmina y el grado de edema, que es compatible con la teoría de Starling (39).

Waterlow, cita estudios clásicos realizados en perros (40), en los que sugieren que la hipoalbuminemia puede ser una causa necesaria pero no suficiente y, que para que aparezca el edema, debe ser necesaria la presencia de otro factor, al menos en algunos casos. Uno de estos factores es la disponibilidad de agua y sodio. Otro factor, es el aumento de la permeabilidad capilar secundaria a la infección en el desnutrido. No solo existe mayor extravasación de líquido, sino también un aumento del paso transcápilar de la albúmina (41).

Con respecto a los factores que favorecen el desarrollo del edema, son numerosos, complejos e interrelacionados, no existe una única causa. Sin embargo se ha considerado que la hipoalbuminemia como la más importante, sin dejar atrás el papel del estrés oxidativo y el desequilibrio hidroelectrolítico (42).

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

Establecer la magnitud y dirección de la asociación de la administración de albúmina a lactantes desnutridos edematosos y la evolución de estos pacientes.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir las características clínicas de los pacientes con desnutrición edematosa incluidos en el estudio.
- Determinar en que casos de desnutrición edematosa, se indicó la transfusión de albúmina.
- Revisar el efecto de la administración de albúmina en el paciente desnutrido severo.
- Revisar la presencia de complicaciones observadas durante o posterior a administración de albúmina.

4. MATERIALES Y MÉTODOS

4.1 DISEÑO

Teniendo en cuenta que en la literatura médica no existen reportes de la experiencia del uso de albúmina en pacientes con desnutrición edematosa, que soporten la realización de un ensayo clínico, es necesario realizar un estudio de casos y controles de tipo exploratorio.

4.2 POBLACIÓN

El universo de este estudio corresponde a los niños con historia clínica con diagnóstico de desnutrición edematosa. En esta muestra se incluirán historias clínicas de pacientes lactantes menores de 2 años con desnutrición edematosa hospitalizados en el servicio de Pediatría de los Hospital Universitario Ramón González Valencia y Hospital Universitario de Santander en el periodo comprendido entre el 1º de enero de 2001 hasta el 31 de diciembre de 2006. Todas las historias clínicas serán seleccionadas con base en los registros del Departamento de Estadística de la ESE Hospital Universitario Ramón González Valencia en Liquidación y el ESE Hospital Universitario de Santander según clasificación CIE-9 y CIE-10 correspondientes al diagnóstico de desnutrición severa como causa de hospitalización.

En el CIE- 9 se incluyen los códigos que estuvieron vigentes en nuestro país hasta el 31 de diciembre de 2002 y que incluye para el diagnóstico de desnutrición los siguientes: 2600 Kwashiorkor, 2620 Otra desnutrición proteico calórica grave, 2638 Otras formas de desnutrición proteicocalórica y la no especificada, 2639 Otras formas de desnutrición proteicocalórica sin especificación.

En el CIE-10, que entro en vigencia desde el 1 de enero de 2003, se incluyen para desnutrición grave los siguientes códigos: E40 Kwashiorkor, E42 kwashiorkor marásmico, E43 Desnutrición proteicocalórica severa, no especificada, E46 Desnutrición proteicocalórica no especificada.

Se incluirán como controles aquellos pacientes menores de 2 años hospitalizados en el piso de Pediatría, con diagnostico de desnutrición severa edematosa, y que dentro de su plan de tratamiento no se halla incluido la administración del albúmina.

Se incluirán como casos todos aquellos pacientes menores de 2 años hospitalizados en el piso de Pediatría, con diagnóstico de desnutrición severa edematosa, y en quienes dentro de su plan de tratamiento hayan recibido albúmina.

4.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Se incluirán en la selección de la muestra pacientes que cumplan los siguientes criterios:

- Pacientes con diagnóstico de desnutrición y presencia de edemas simétricos.
- Se incluirán como casos, los pacientes a quienes se les haya administrado por causa de su desnutrición albúmina al menos una dosis de 0.3 – 0.5 gr./Kg.
- Se incluirán como controles, los pacientes con diagnóstico de desnutrición edematosa, que no hayan recibido esta intervención.

Se excluirán de la selección los pacientes con los siguientes criterios:

- Pacientes con diagnóstico de otra patología que produzca hipoalbuminemia: cirrosis hepática, síndrome nefrótico, insuficiencia renal o gran quemado.

Para verificar la disponibilidad de las historias, se solicitaron en el archivo de Estadística del Hospital Universitario Ramón González Valencia en Liquidación, 25 historias clínicas con los códigos CIE 9 antes mencionados, desde enero de 2002, de las cuales 11 contenían en su registro de atención el diagnóstico de Desnutrición severa tipo Kwashiorkor. Con lo que estableció la relación de 1 caso por cada 4 controles.

4.4 DEFINICIÓN DE VARIABLES

4.4.1 Variable Independiente

El uso de la albúmina a dosis indicada de acuerdo a la conducta.

4.4.2 Variables De Salida

Tiempo de estancia hospitalaria

Mortalidad

4.5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

4.5.1 Calidad de Datos

Se construirán, por separado a partir de los formularios originales, dos bases de datos en EpiInfo 6.04 d (1993). Se realizará una validación, de las mismas para corregir los errores. El análisis de la información se realizará en el programa StataCorp. 2003 *Stata Statistical Software*: Release 8.0. Collage Station, TX: Stata Corporation.

4.5.2 Análisis Estadístico

Las variables se describen en términos de porcentajes cuando se trate de variables nominales u ordinales. Las variables cuantitativas se describen en términos de medidas de tendencia central y medidas de dispersión.

Se compararon las características de los pacientes según hubiesen recibido o no albúmina. Dicha comparación se realizó mediante la prueba de *chi* cuadrado o el *test* exacto de *Fisher*, cuando se trató de variables cualitativas y, *t* de *student* y prueba de Mann-Whitney cuando fueron variables cuantitativas. Se aceptó una probabilidad de error tipo I del 0,05.

Se estableció, en días, la mediana del tiempo de estancia hospitalaria por grupo. Se determinaron las tasas de mortalidad, se calcularon sus diferencias y se construyeron gráficos de sobrevida.

Finalmente, se estableció asociación entre las diferentes variables y mortalidad. Las que estuvieron relacionadas con $p < 0.1$ se probaron en un modelo de regresión de Cox.

5. ASPECTOS ÉTICOS

De acuerdo a la reglamentación provista por la Resolución 8430 de 1993, por la cual se establecen normas científicas, técnicas y administrativas, para la investigación en salud, se intentara recolectar información de las historias clínicas de los pacientes que han sido hospitalizados en el HUS, quienes ya fueron sometidos a esta intervención y este proyecto como lo describe el artículo 11 se considera como una investigación sin riesgo.

Se solicitó autorización de forma escrita, al Gerente Liquidador del ESE Hospital Universitario Ramón González Valencia y al Jefe del Departamento de Estadística del ESE Hospital Universitario de Santander, para acceder a las historias clínicas.

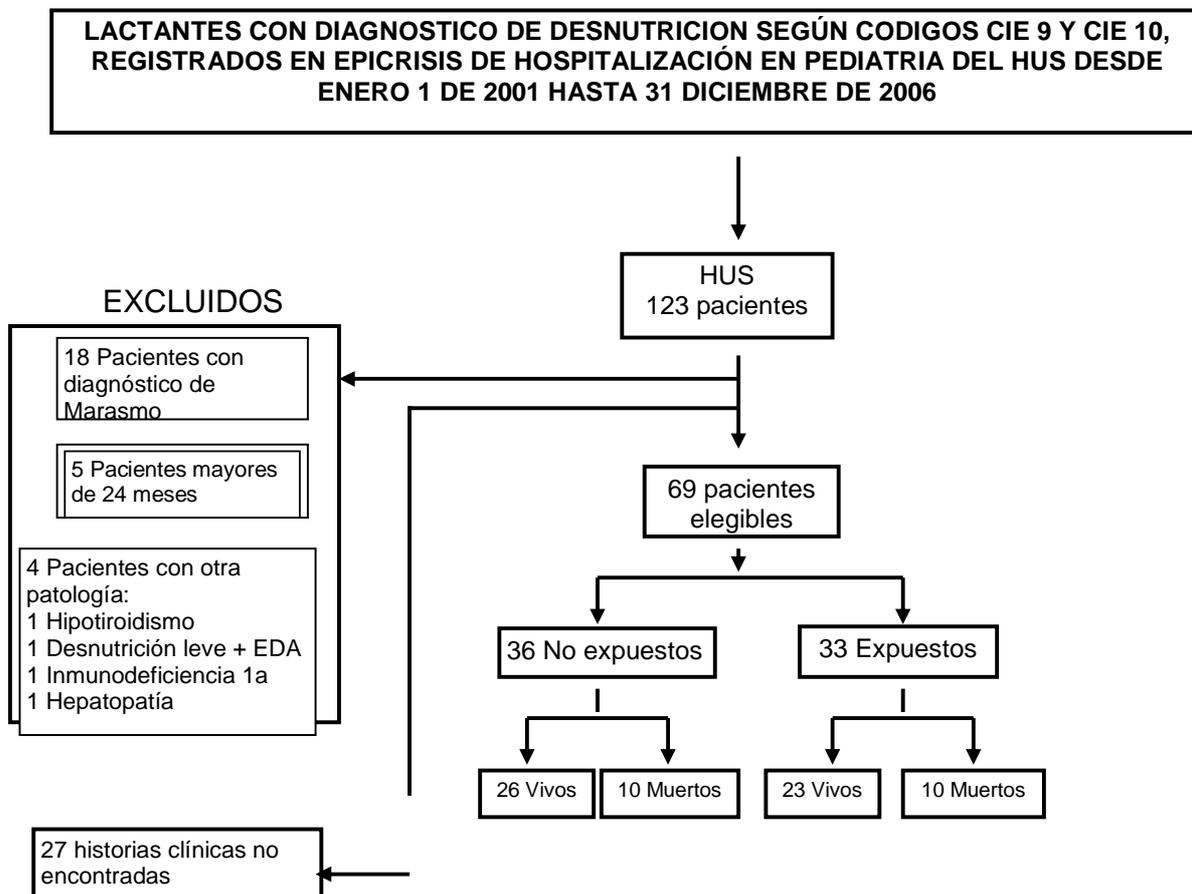
Para la recolección de los datos se hará uso de códigos que permitan mantener la privacidad de la información de los pacientes. Al revisar las Historias Clínicas, se guardará la confidencialidad de cada caso, con respecto a las intervenciones ahí evaluadas.

Se presentará el protocolo de investigación al Comité de Ética de la Universidad Industrial de Santander, para la autorización de su ejecución.

6. RESULTADOS

Durante el período de estudio, fueron admitidos 69 pacientes con diagnóstico de desnutrición edematosa, 35 (51%) del sexo masculino. Treinta y tres (47.8%) recibieron albúmina. En la figura No. 1 se muestra el proceso de recolección de la muestra. La mediana de edad fue 8 meses (rango 2 – 22 meses). La mediana de peso fue 5,9 Kg (rango 2,4 Kg - 10,8 Kg) y de talla fue 63 cm (rango 48 cm – 80 cm). Las características de los grupos se muestran en la tabla No. 1. La mediana de estancia hospitalaria fue de 13 días (rango 1 – 47 días). Veinte pacientes (29%) fallecieron durante la hospitalización. La tasa de mortalidad fue de 19 casos por cada 1000 días de hospitalización. La diferencia de tasas fue de 6,2 casos /1000 días (IC 95% -23–10).

Figura 1. DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES CON DESNUTRICIÓN SEVERA



Treinta y dos lactantes nunca recibieron lactancia (49%) y recibieron por menos de 3 meses 21 (32%). La mediana de la temperatura al ingreso fue 36,5°C (rango 35 – 38,5°C). La mediana del nivel de albúmina al ingreso fue 1,7 gr/dl (rango 0,59 a 3,31 g/dl) y la mediana de hemoglobina fue 7,95 g/dl (rango 3 - 13 gr./dl). No hubo diferencia significativa entre ambos grupos de pacientes, excepto en la presencia de uncinarias, la proporción de casos de enterocolitis, el nivel de temperatura, el nivel de albúmina sérica al ingreso y el tiempo de estancia hospitalaria.

Tabla No 1. CARACTERÍSTICAS DE BASE DE LA POBLACIÓN

<i>Variable</i>	<i>n = 69</i>	<i>Expuestos (33)</i>	<i>No expuestos (36)</i>	<i>p</i>
<u><i>Socios demográficas</i></u>				
Edad (meses) ‡	n = 69	8 (4 - 13)	8 (5 - 12,5)	0,870
Edad materna (años) ‡	n = 58	23 (19 - 30)	24 (20 - 33)	0,488
Sexo masculino *	n = 35	21 (60.0)	14 (40.0)	0,422
Procedencia urbana *	n = 43	16 (37.2)	27 (62.8%)	0,204
Ciudad				0.414
Bucaramanga y A. metropolitana *	n = 28	14 (50.0)	14 (50.0)	
Otros municipios de Santander *	n = 25	9 (36.0)	16 (64.0)	
Bolívar y Cesar *	n = 13	8 (61.5)	5 (38.5)	
Otros departamentos *	n = 3	2 (66.6)	1 (33.3)	
Seguridad social				0,948
Vinculado *	n = 23	10 (43.5)	13 (56.5)	
Subsidiado*	n = 19	11 (58.0)	8 (42.0)	
Sin seguridad social*	n = 25	11 (44.0)	14 (56.0)	
Desplazado *	n = 2	1 (50.0)	1 (50.0)	
<u><i>Datos clínicos</i></u>				
Peso (Kg) ‡	n = 69	5,9 (4,3 - 7,3)	6,35 (3,95 - 7,88)	0,904
Talla (cm) ‡	n = 63	64,5 (57 - 71)	63 (56 - 70)	0,836
Temperatura (°C) ‡	n = 64	36,8 (36,4 - 37,2)	36,4 (36 - 36,7)	0,040
Nivel de glucosa (mg/dl) ‡	n = 45	94,5 (65 - 129)	78 (61 - 91)	0,099
Nivel de albúmina (g/dl) ‡	n = 68	1,58 (1,33 - 1,74)	1,86 (1,44 - 2,24)	0,059
Nivel de hemoglobina (g/dl) ‡	n = 68	7,8 (7,2 - 8,9)	8,5 (6 - 9,7)	0,733
Diarrea				0.996
Aguda *	n = 33	16 (48.5)	17 (51.5)	
Persistente *	n = 10	5 (50.0)	5 (50.0)	
Crónica *	n = 2	1 (50.0)	1 (50.0)	
Ausente	n = 24	11 (45.8)	13 (54.2)	
Deshidratación				0.793
Algún grado *	n = 25	12 (48.0)	13 (52.0)	
Grave *	n = 3	2 (66.6)	1 (33.3)	
Ausente *	n = 41	19 (46.3)	22 (53.6)	
Enterocolitis *	n = 20	13 (65.0)	7 (35.0)	0,01
Catéter venoso central *	n = 35	22 (62.8)	13 (37.2)	0,42
Nutrición parenteral *	n = 21	14 (66.6)	7 (33.3)	0,61
Infecciones concomitantes				
Sepsis *	n = 30	16 (53.3)	14 (46.6)	0.422
Gastrointestinal *	n = 37	21 (56.7)	16 (43.2)	0.110
Respiratoria *	n = 26	9 (34.6)	17 (65.3)	0.088
Genitourinaria *	n = 21	4 (40.0)	6 (60.0)	0.592
Piel *	n = 26	15 (57.6)	11 (42.3)	0.202
Sistema nervioso central *	n = 2	2 (100.0)	0 (0.0)	0.134
Parasitismo intestinal				
Giardiasis *	n = 11	3 (27.2)	8 (72.7)	0.123
Strongyloidiasis *	n = 11	5 (45.5)	6 (54.5)	0.824
Uncinariasis *	n = 6	0 (0.0)	6 (100.0)	0.013
Transfusiones				
Glóbulos rojos *	n = 47	25 (53.1)	22 (46.8)	0.192
Plasma fresco congelado *	n = 19	7 (36.8)	12 (63.1)	0.260
Plaquetas *	n = 8	6 (75.0)	2 (25.0)	0.102
Desequilibrio hidroelectrolítico				
Hiponatremia *	n = 27	17 (63.0)	10 (37.0)	0.106
Hipokalemia *	n = 13	10 (77.0)	3 (23.0)	
Hiperkalemia *	n = 15	8 (53.3)	7 (46.6)	
Hipocalcemia *	n = 2	2 (100.0)	0 (0.0)	0.177
Estancia hospitalaria (días) ‡	n = 69	14 (10 - 23)	12 (6 - 20)	0,052
Mortalidad *	n = 20	10 (50.0)	10 (50.0)	0.817

* No. (%)

‡ Mediana (Rango intercuartílico)

De 33 pacientes que recibieron albúmina, 4 (12,2%) recibieron 1 dosis, 6 (18,2%) recibieron 2 dosis, 12 (36,3%) recibieron 3 dosis y 11(33,3%) recibieron más dosis.

El número de dosis administradas no estuvo asociado a mortalidad ($p = 0,139$). El

promedio de estancia hospitalaria en los pacientes que recibieron albúmina en 1 dosis fue 7,25 días (rango 3 – 11 días), 2 dosis fue 17,6 días (6 – 31 días), 3 dosis fue 15,7 días (7 – 42 días) y más de 3 dosis fue 26,5 días (9 – 47 días).

Se presentaron reacciones adversas atribuidas al uso de albúmina, en 5 pacientes, 2(6%) edema pulmonar, 2 (6%) reacciones de hipersensibilidad y 1 (3%) hipocalcemia asintomática.

La tabla No. 2 muestra el modelo explicativo de la mortalidad. Se asociaron con efecto protector la aplicación de albúmina humana y un elevado nivel de albúmina sérica al ingreso. El diagnóstico de sepsis fue un hallazgo fuertemente asociado con la mortalidad en pacientes con desnutrición edematosa. El modelo ajusto adecuadamente los datos (resultado no mostrado) y se mantuvo la proporcionalidad ($p = 0,4642$).

Tabla No. 2 VARIABLES EXPLICATORIAS DE LA MORTALIDAD

Variable	Hazard ratio	[IC95%]	<i>p</i>
Uso de albúmina	0.314	[0.11 – 0.89]	0.029
Sepsis	18.483	[3.93- 86.75]	0.000
Nivel de albúmina (ingreso g./dl)	0.354	[0.12 – 0.97]	0.044

Análisis de sobrevida

De 69 lactantes con desnutrición edematosa incluidos, 19 (27%) fallecieron durante los primeros 30 días de hospitalización y sólo uno después (Figura No.2).

La gráfica de sobrevivencia de Kaplan-Meier de acuerdo a la exposición (Figura No. 3), muestra que la probabilidad de sobrevivencia hasta el día 19, fue mejor en el grupo expuesto.

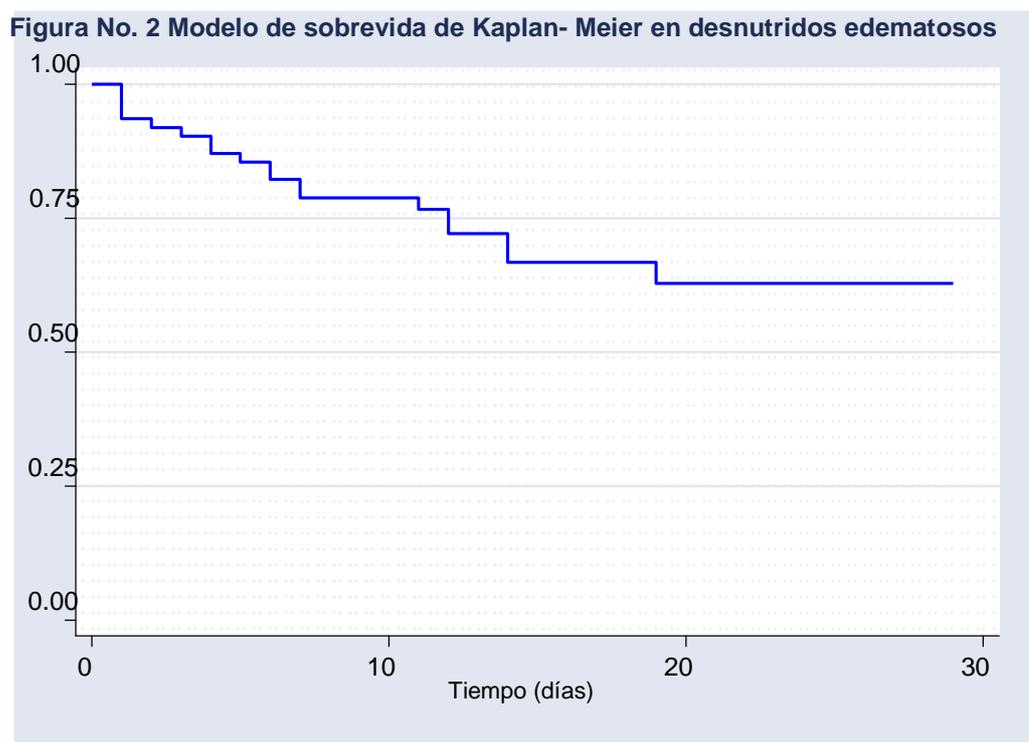
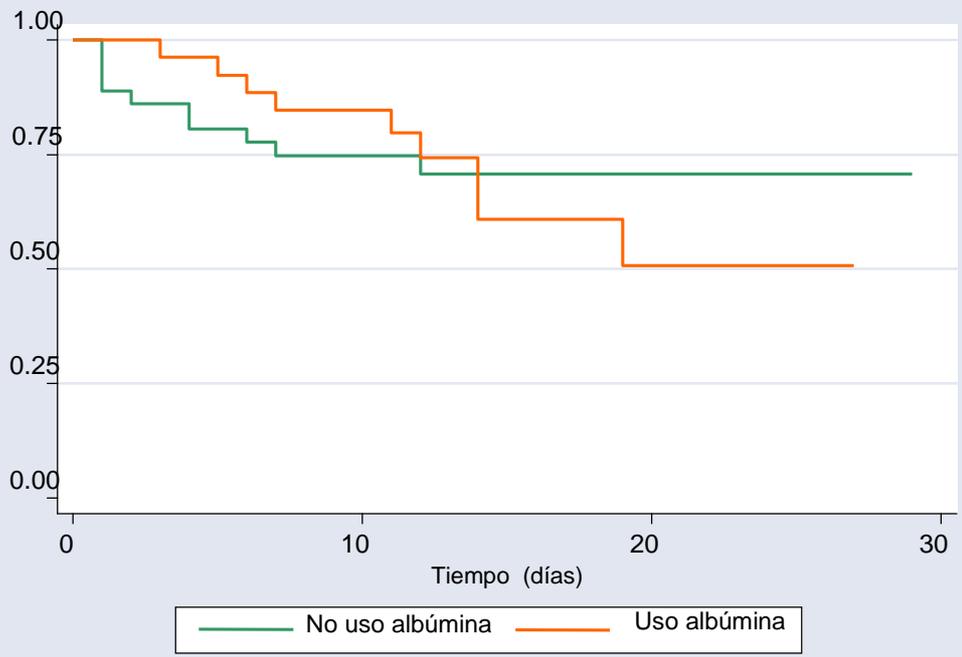


Figura No. 3 Modelo de sobrevivida de Kaplan-Meier, por uso de albúmina



7. DISCUSIÓN

La administración de albúmina en pacientes desnutridos críticamente enfermos con hipoalbuminemia es un tema sobre el cual no hay literatura suficiente que soporte su uso en forma clara. No obstante, en el servicio de Pediatría del HUS, esta práctica se ha efectuado basada en el conocimiento que se tiene sobre la fisiopatología de los edemas en el *Kwashiorkor* y por analogía de la utilización que de ella se ha hecho en otras patologías que cursan con hipoalbuminemia.

La utilización de albúmina fue mayor a menor nivel sérico, indicando posiblemente, mayor compromiso del niño y la tendencia de los médicos tratantes a establecer un tratamiento.

El uso de albúmina humana, mostró un efecto protector contra la mortalidad en pacientes lactantes con desnutrición edematosa. Este efecto fue más evidente hasta el día 13 de estancia hospitalaria. Cuando se requirieron períodos mayores de estancia el beneficio desapareció y las probabilidades de mortalidad aumentaron. Este resultado, pudiera estar asociado a que en la mayor parte de los casos la albúmina fue administrada en los primeros días de estancia, en el momento en que los tratantes conocían los niveles séricos de albúmina. Los investigadores creemos que cuando la muerte ocurrió más tardíamente, fue secundaria a sepsis o a otras complicaciones propias de la condición nutricional y

no al uso en si, de la medicación. La literatura describe precisamente, una relación inversamente proporcional entre nivel de albúmina sérica y letalidad (2). De igual manera, se ha demostrado el significativo papel que juega la sepsis en la morbimortalidad de los pacientes con desnutrición severa (43).

Son pocos los estudios sobre el uso de la albúmina en pediatría y su impacto en la sobrevida ha sido objeto de múltiples discusiones. El meta-análisis de Cochrane publicado en 1998, incluyó 32 ensayos aleatorizados, en los que se evaluó el uso de albúmina en pacientes críticamente enfermos. En nueve de estos estudios, la indicación de su uso fue hipoalbuminemia y solo uno es realizado en neonatos, las conclusiones sugieren que la albúmina parece incrementar la mortalidad (44). Otro meta-análisis, realizado en 2001, que incluyó 42 ensayos clínicos, de los cuales ocho incluyen pacientes con hipoalbuminemia y cuatro de estos son en neonatos, no pudo confirmar asociación entre uso de albúmina y mortalidad y sugiere realizar ensayos clínicos bien diseñados (45). Adicionalmente, un meta-análisis de 2004 que incluyó 71 ensayos clínicos, once de los cuales se realizaron en pacientes con hipoalbuminemia y seis de estos, fueron realizados en neonatos, concluyó que la albúmina reduce la morbilidad en pacientes hospitalizados agudamente enfermos (46).

Los efectos adversos se presentaron en una proporción importante, y concuerdan con los descritos por el fabricante del producto. Se presentaron en cinco pacientes, y solamente en el caso de hipocalcemia asintomática no se suspendió

la infusión, por tratarse más de un hallazgo paraclínico. No obstante, no se presentó ningún caso de mortalidad asociada con las reacciones secundarias.

La estancia hospitalaria fue más prolongada en el grupo de pacientes que recibieron albúmina. Sin embargo, no se puede explicar el tiempo de estancia solamente por el antecedente del uso de albúmina debido a que estos pacientes presentaron mayor incidencia de enterocolitis, lo cual puede demorar el proceso de rehabilitación nutricional. En los pacientes que recibieron una sola dosis de albúmina, la estancia hospitalaria fue significativamente menor, que en quienes se aplicaron más dosis, esto pudiera ser explicado por la gravedad de los niños ya que 3 de 4 pacientes fallecieron. .

A pesar de que muchos participantes fueron recolectados retrospectivamente, esta cohorte de pacientes incluyó dos grupos comparables y, aunque, no todos los participantes recibieron la misma cantidad de dosis de albúmina y doce de ellos tuvieron niveles de albúmina superiores a 2 g/dl, la clasificación de la exposición, en todos, se realizó de acuerdo con los parámetros clínicos y del laboratorio del HUS. Además, para disminuir las posibilidades de confusión, se construyó un modelo multivariado, con el uso de albúmina como variable explicatoria.

Como debilidades del estudio, esta el que no se contó con un registro completo de los pacientes hospitalizados con diagnóstico de desnutrición edematosa y, aunque, la recolección de las historias clínicas se realizó según los códigos de

diagnóstico incluidos en la epicrisis, pudo presentarse subregistro cuando la desnutrición no aparecía como uno de los tres primeros diagnósticos anotados. Además, no fue posible la localización de las historias clínicas de 27 pacientes en el archivo de la Institución; y, por tratarse de un diseño retrospectivo, no se pudo aleatorizar la utilización de albúmina. De igual manera, basarse en la revisión de historias clínicas, no permitió, en algunas ocasiones, obtener la información completa de las mismas.

En conclusión, la albúmina humana parece mejorar la supervivencia de lactantes con desnutrición edematosa. Sin embargo, por su costo y dada la importancia que tendría la presencia de sepsis, su utilización como parte del manejo de rutina no debe recomendarse hasta que se realice un ensayo clínico adecuadamente diseñado.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Human Albumin 20% IMMUNO. Solution for infusion. Baxter.
2. ABPI compendium of data sheets and summaries of product characteristics 1998-99. London: Association of the British Pharmaceutical Industries, 1998.
3. Gosling P. Albumin and the critically ill. *Care Crit Ill* 1995; 11: 57–61
4. Peters TJ. The albumin molecule: its structure and chemical properties. In: All About Albumin. Biochemistry, Genetics And Medical Applications. San Diego: Academic Press 1996; 9–75
5. Ganong WF. Dynamics of blood and lymph flow. In: Review of Medical Physiology, 17th edn. Connecticut: Appleton and Lange. 1995: 525–41
6. Peters TJ. Metabolism: albumin in the body. In: All About Albumin. Biochemistry, Genetics And Medical Applications. San Diego: Academic Press, 1996: 188–250
7. Lundsgaard-Hansen P. Physiology and pathophysiology of colloid osmotic pressure and albumin metabolism. *Curr Stud Hematol Blood Transfusion* 1986; 53: 1–17
8. Oratz M, Rothschild MA, Schreiber SS. Effect of dextran infusions on protein synthesis by hepatic microsomes. *Am J Physiol* 1970; 218: 1108–12
9. Rothschild MA, Oratz M, Schreiber SS. Serum albumin. *Hepatology* 1988; 8:385–401
10. Yamauchi A, Fukuhara Y, Yamamoto S, Yano F, Takenaka M, Imai E, et al. Oncotic pressure regulates gene transcriptions of albumin and apolipoprotein B in cultured rat hepatoma cells. *Am J Physiol* 1992; 263: C397–404
11. Lloyd CE, Kalinyak JE, Hutson SM, Jefferson LS. Stimulation of albumin gene transcription by insulin in primary cultures of rat hepatocytes. *Am J Physiol* 1987; 252: C205–14

12. Brenner DA, Buck M, Feitelberg SP, Chojkier M. Tumor necrosis factor- α inhibits albumin gene expression in a murine model of cachexia. *J Clin Invest* 1990; 85: 248–55
13. Castell JV, Gomez-Lechon MJ, David M, Fabra R, Trullenque R, Heinrich PC. Acute-phase response of human hepatocytes: regulation of acute-phase protein synthesis by interleukin-6. *Hepatology* 1990; 12: 1179–86
14. Fleck A, Hawker F, Wallace PI, Raines G, Trotter J, Ledingham IM, et al. Increased vascular permeability: a major cause of hypoalbuminaemia in disease and injury. *Lancet* 1985; i: 781–4
15. Berman RS, Frew JD, Martin W. Endotoxin-induced arterial endothelial barrier dysfunction assessed by an in vitro model. *Br J Pharmacol* 1993; 110: 1282
16. Bone RC. The pathogenesis of sepsis. *Ann Intern Med* 1991; 115: 457–69
17. Glauser MP, Heumann D, Baumgartner JD, Cohen J. Pathogenesis and potential strategies for prevention and treatment of septic shock: an update. *Clin Infect Dis* 1994; 18: S205–16
18. Parrillo JE. Pathogenesis of human septic shock. *Ann Intern Med* 1990; 113: 227–42
19. Staniford TJ, Kunkel SL, Lukacs NW, Greenburger MJ, Danforth JM, Kunkel RG, et al. Macrophage inflammatory protein-1 α mediates lung leukocyte recruitment, lung capillary leak, and early mortality in murine endotoxaemia. *J Immunol* 1995; 155: 1515–24
20. Weil MH, Henning RJ, Puri VK. Colloid oncotic pressure: clinical significance. *Crit Care Med* 1979; 7: 113–6
21. Doweiko JP, Nompleggi DJ: Use of albumin as a volume expander. *J Parent Ent Nutr* 1991; 15: 484-487
22. Mena MM, Ruza TF et al. Soluciones utilizadas en el tratamiento de la hipovolemia. *Rev Cubana Pediatr* 2001; 73
23. Pulimood TB, Park GR. Debate: albumin administration should be avoided in the critically ill. *Crit Care* 2000; 4: 151 - 155

24. Weaver DW, Ledgerwood AM, et al. Pulmonary effects of albumin resuscitation for severe hypovolemic shock. *Arch Surg* 1978; 113: 387 - 392
25. Boldt J, Heesen M, et al: The effects of albumin versus hydroxyethyl starch solution on cardiorespiratory and circulatory variables in critically ill patients. *Anesth Analg* 1996; 83: 254 - 261.
26. Boldt J, Muller M, Heesen M, Neumann K, Hempelmann GG: Influence of different volume therapies and pentoxifylline infusion on circulating soluble adhesion molecules in critically ill patients. *Crit Care Med* 1996; 24: 385 - 39
27. Gore DC, Dalton JM, Gehr TW: Colloid infusions reduce glomerular filtration in resuscitated burn victims. *J Trauma Injury Infect Crit Care* 1996; 40: 356 - 360
28. Akcicek F, Yalniz T, Basci A, Ok E, Mees EJ: Diuretic effect of frusemide in patients with nephrotic syndrome: is it potentiated by intravenous albumin? *BMJ*. 1995; 310: 162 - 163.
29. Doweiko JP, Nompleggi DJ: Use of albumin as a volume expander. *J Parent Ent Nutr* 1991; 15: 484 - 487.
30. Blumberg N, Heal JM: Immunomodulation by blood transfusion: an evolving scientific and clinical challenge. *Am J Med* 1996; 101: 299 - 308
31. Blumberg N, Heal JM: Immunomodulation by blood transfusion: an evolving scientific and clinical challenge. *Am J Med* 1996; 101: 299 - 308.
32. Jorgensen KA, Stoffersen E. Heparin like activity of albumin. *Thromb Res* 1979; 16: 569 – 74
33. Jorgensen KA, Stoffersen E. On the inhibitory effect of albumin on platelet aggregation. *Thromb Res* 1980; 17: 13 – 18
34. Lewis GP, Jusko WJ, Graves L, Burke CW: Prednisone side-effects and serum-protein levels. A collaborative study. *Lancet* 1971, ii: 778-780.
35. Reves JG, Newfield P, Smith LR: Influence of serum protein, serum albumin concentrations and dose on midazolam anaesthesia induction times. *Can Anaesth Soc J* 1981; 28: 556-560

36. Greenblatt DJ, Koch-Weser J: Clinical toxicity of chlordiazepoxide and diazepam in relation to serum albumin concentration: a report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program. *Eur J Clin Pharmacol* 1974; 7: 259-262.
37. Waterlow JC. Protein Energy Malnutrition. London, England: Edward Arnold; 1992
38. Coward, WA. Serum colloidal osmotic pressure in the development kwashiorkor and in recovery: its relationship to albumin and globulin concentrations and oedema. *British Journal of Nutrition* 1975; 34: 459-467
39. Froot JD, Whitehead RG, et al. Relationship between pattern of injection and development of hypoalbuminaemia and hypo- β lipoproteinaemia in rural Ugandan children. *Lancet* 1982 2: 1047 - 49
40. Weech AA. The significance of the albumin fraction of the serum. *Bulletin of the New York Academy of Medicine* 1939; 15: 63-91
41. Fleck A, Raines G, et al. Increased vascular permeability: a major cause of hypoalbuminaemia in disease and injury. *Lancet* 1985; 1: 1261- 65
42. Waterlow JC. Kwashiorkor revisited: the pathogenesis of oedema in kwashiorkor and its significance. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 1984: 436 - 481
43. Alvarez Andrade ME, Vázquez Dimas I, Mollineda Toroconte O, Rubens Quesada M. Mortalidad en pacientes desnutridos ingresados en cuidados intensivos. Factores de riesgo. *Rev Cubana Pediatr* 1999; 71; 215-21.
44. Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers. Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 1998; 317; 235-40
45. Wilkes MM. Navickis RJ: Patient survival after human albumin administration: A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2001; 135; 149- 164

46. Vincent JL. Navickis RJ. Wilkes MM: Morbidity in hospitalized patients receiving human albumin: A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Crit Care Med* 2004; 32; 2029 – 38