

## Presencia de albuminuria en situaciones de hiperfiltración glomerular en el trauma grave

Presence of albuminuria in situations of glomerular hyperfiltration in severe trauma

Luisa María Charco-Roca<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0002-0411-334X>

Agustín Ortega-Cerrato<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-7830-3974>

<sup>1</sup>Complejo Hospitalario Universitario de Albacete. Albacete, España.

\*Autor para la correspondencia: [luisacharco@gmail.com](mailto:luisacharco@gmail.com)

### RESUMEN

**Introducción:** La respuesta inflamatoria sistémica en la enfermedad crítica se debe a la liberación de mediadores de la inflamación. La microalbuminuria es un reflejo de daño endotelial renal resultante de la activación de la inflamación. En los últimos años se ha reconocido la hiperfiltración glomerular en los pacientes críticos que sufren un trauma grave.

**Objetivo:** Determinar la asociación de albuminuria e hiperfiltración glomerular en pacientes críticos por trauma grave.

**Métodos:** Estudio observacional que incluyó a 85 pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos por trauma grave. Se estudió variables demográficas, analíticas y de gravedad. Se recogió el volumen de orina de 24 h en varios momentos de la primera semana de ingreso. Como indicador de la tasa de filtrado glomerular se calculó el aclaramiento de creatinina en una muestra de recolección de orina de 4 h. Se empleó el *software* estadístico R versión 4.0.4.

**Resultados:** Predominó la edad mediana (51 años), 78,82 % varones, con medianas de la escala Injury Severity Score (ISS) de 25 y SOFA al ingreso de 4. El 71,7 % mostró hiperfiltración glomerular. El 37,07 % presentó proteinuria y fue más frecuente en las primeras 24 h de ingreso (50 %). El 59,52 % de los pacientes con microalbuminuria tenía asociada hiperfiltración glomerular.

**Conclusiones:** Tanto la hiperfiltración glomerular como la albuminuria son fenómenos frecuentes en los pacientes críticos ingresados por trauma grave, pero no queda demostrada de forma estadísticamente significativa la relación entre ambos. Se recomienda estudiar las repercusiones que estas modificaciones pueden tener en la función renal con la dosificación de fármacos.

**Palabras clave:** albuminuria; politraumatizado; trauma grave; hiperfiltración glomerular.

## ABSTRACT

**Introduction:** The systemic inflammatory response in critical illness is caused by the release of inflammatory mediators. Microalbuminuria is a reflection of renal endothelial damage secondary to the activation of inflammation. In recent years, the importance of glomerular hyperfiltration (GFR) in critically ill patients suffering from severe trauma has been highlighted.

**Objective:** To determine the association of albuminuria with glomerular hyperfiltration in critically ill patients admitted to an Intensive Care Unit (ICU) after suffering a severe traumatic event.

**Methods:** Observational study that includes patients admitted to severe trauma Intensive Care. Demographic, analytical and severity variables are collected. The 24-hour urine volume was collected during the first week of admission. As an indicator of the glomerular filtration rate (GFR), creatinine clearance (CrCl) was calculated in a 4-hour urine collection sample. The analyzes were performed with the statistical software R version 4.0.4.

**Results:** 85 patients with a median age of 51 years were included, 78,82% were male, with median ISS of 25 and SOFA at admission of 4. 71.7% had HFG. The incidence of proteinuria was 37.07%, more present in the first 24 hours of admission (50%). 59.52% of the patients who presented microalbuminuria associated HFG.

**Conclusions:** We found that glomerular hyperfiltration and albuminuria are frequent conditions in critically ill patients hospitalized for severe trauma and it is not demonstrated that the two phenomena are statistically significant. We consider it useful to study the repercussions that these modifications in renal function may have with the dosage of drugs.

**Keywords:** albuminuria; polytraumatized; severe trauma; glomerular hyperfiltration.

Recibido: 19/08/2022

Aceptado: 13/01/2022

## Introducción

La respuesta inflamatoria sistémica en la enfermedad crítica se debe a la liberación de mediadores de la inflamación. Algunos de estos mediadores lesionan el endotelio, lo que induce una disfunción de la microcirculación.

La respuesta inflamatoria renal tiene consecuencias graves sobre factores hemodinámicos locales y el glomérulo como extensión del endotelio vascular también puede estar lesionado. La microalbuminuria es un reflejo de daño endotelial renal resultante de la activación de la inflamación.<sup>(1,2)</sup> Este evento fisiopatológico ocurre en situaciones extremas como quemaduras, sepsis, cirugía mayor, diabetes e hipertensión arterial sistémica; incluso se ha establecido una relación con progresión a cardiopatía y sus complicaciones.<sup>(3,4,5,6)</sup> Lógicamente, los fármacos ligados a la albúmina pueden sufrir un aumento de eliminación por la orina con el consecuente riesgo de fracaso terapéutico cuando se prescriben a las dosis habituales.

En los últimos años se ha destacado la importancia del aclaramiento renal aumentado o hiperfiltración glomerular (HFG) en los pacientes críticos que sufrieron un trauma grave.<sup>(7,8,9)</sup> La fisiopatología de este fenómeno no está aclarada actualmente. Se ha observado que los pacientes críticos pueden desarrollar un estado hiperdinámico/hipercinético, lo que conduce a un aumento del aclaramiento de creatinina (ClCr) y la eliminación renal de determinados fármacos.<sup>(10)</sup>

El objetivo de este estudio fue determinar la asociación de albuminuria e HFG en pacientes críticos ingresados en una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) tras sufrir un evento traumático grave.

## Métodos

Se realizó un estudio observacional en la UCI de Anestesiología del Hospital General Universitario de Albacete mediante el análisis retrospectivo de los datos obtenidos en un

estudio prospectivo previo diseñado para determinar la prevalencia de HFG en el paciente ingresado por trauma grave.<sup>(1)</sup>

Se incluyó a 85 pacientes con 18 años o más, sin antecedentes documentados de insuficiencia renal, que no recibieran terapia de remplazo renal durante el periodo de estudio, con supervivencia de más de 24 h después de su ingreso y que firmaron un consentimiento informado para su inclusión en el estudio, ya fuera el paciente o su representante.

El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación con Medicamentos (CEIm) local del Complejo Hospitalario Universitario de Albacete. La investigación se realizó conforme a los principios de la ética médica, la Declaración de Helsinki y las normas éticas institucionales y nacionales vigentes. Todos los pacientes participantes firmaron el consentimiento informado.

El análisis descriptivo se realizó utilizando las medidas habituales de tendencia central y dispersión (media y desviación estándar, o la mediana y rango intercuartílico). Para el análisis bivariable se empleó la prueba T de student para las variables paramétricas y la prueba U de Mann-Whitney para las no paramétricas. Para comparar proporciones se aplicó la prueba exacta de Fisher y la de ji al cuadrado. Se eligió un nivel de significancia estadística de  $p \leq 0,05$ .

Todos los análisis se llevaron a cabo con el *software* estadístico R versión 4.0.4.

Al ingreso se recogieron las variables siguientes de cada paciente: datos demográficos (edad, género, peso, altura), tipo y número de lesiones traumáticas, puntuación en las escalas Sequential Organ Failure Assessment Score (SOFA)<sup>(11)</sup> y escala Injury Severity Score (ISS),<sup>(12)</sup> constantes vitales y cifra de creatinina plasmática a su llegada al hospital.

Para la determinación de la proteinuria se recogió el volumen de orina de 24 h en varios momentos temporales de la primera semana de ingreso de los pacientes (a las 24, 72 y 168 h de ingreso). Como indicador de la tasa de filtrado glomerular (TFG) se calculó el ClCr en una muestra de recolección de orina de 4 h aplicando la fórmula:<sup>(13,14)</sup>

$$\text{ClCr} = \frac{[\text{Diuresis en mL (orina de 4 h)} \times \text{Creatinina en orina (mg/dL)}]}{[240 \text{ (min)} \times \text{Creatinina en plasma (mg/dL)}]}$$

Las determinaciones de albúmina y creatinina en el plasma y la orina se realizaron en el módulo c 702 de un Cobas 8000 de Roche/Hitachi. La determinación de albúmina se estableció por un método colorimétrico por su reacción con el colorante verde de

bromocresol y su determinación fotométrica a 505 y 570 nm, considerando el valor de un blanco. La creatinina se determinó mediante un método cinético colorimétrico basado en el método de Jaffé (también considerando el valor en un blanco).

Acorde con publicaciones previas, un CrCl por encima de 130 mL/min fue considerado HFG.<sup>(9,15,16)</sup>

Para el estudio de la albuminuria los hallazgos se clasificaron según las siguientes categorías especificadas por el documento de la Sociedad Española de Nefrología sobre las guías KDIGO: valores del cociente albúmina/creatinina por encima de 30 mg/g se consideraron indicativos de albuminuria. A su vez, la albuminuria se dividió en dos categorías: microalbuminuria con valores entre 30-300 mg/g y proteinuria si los valores fueron superiores a 300 mg/g.<sup>(13)</sup>

## Resultados

Se incluyó a 85 pacientes cuyas características generales se muestran en la tabla 1.

**Tabla 1** - Características basales de los pacientes

Características	Grupo de estudio (n = 85)
	n (%)
Edad, mediana (RIQ)	51 (26,0)
Sexo	
Masculino (no. [%])	67 (78,82)
Femenino (no. [%])	18 (21,18)
Superficie corporal en m <sup>2</sup> , media (DE)	1,87 (0,19)
SOFA mediana (RIQ)	4 (5)
ISS mediana (RIQ)	25 (11)
Creatinina media (mg/dL) (IC 95 <i>low</i> -IC 95 <i>high</i> )	
24 h	0,75 (0,69-0,8)
72 h	0,78 (0,72-0,85)
168 h	0,64 (0,55-0,74)
Politraumatizado (no. [%])	64 (75,29)
Número de traumas mediana (RIQ)	2 (1)
Días de ingreso mediana (RIQ)	5 (8)
HFG (no. [%])	61 (71,76)
Presencia de proteinuria	
Microalbuminuria (no. [%])	42 (35,9)
Proteinuria (no. [%])	2 (1,71)

Leyenda: DE: desviación estándar; ISS: escala Injury Severity Score; Sequential Organ Failure Assessment Score (SOFA); RIQ: rango intercuartílico; HFG: hiperfiltración glomerular; CrCl: aclaramiento de creatinina.

La edad mediana de los pacientes fue de 51 años (RIQ 26), 68 pacientes fueron varones (78,82 %). El 75,29 % de los pacientes fueron politraumatizados, definido por presentar dos lesiones traumáticas graves (amenazantes de la vida) o más, con una mediana de número de traumas de 2, con medianas de ISS de 25 y SOFA al ingreso de 4. La estancia mediana en la UCI fue de 5 días. En esta cohorte de pacientes un 71,76 % (61 pacientes) mostró HFG. Para el estudio de la incidencia de proteinuria global se incluyó todas las muestras de orina de 24 h recogidas durante el estudio (117 determinaciones) y se encontró que fue del 37,07 %; en su mayor proporción se halló cifras englobadas dentro de la clasificación de microalbuminuria y una mayor incidencia a las primeras 24 h de ingreso (50 %). El 59,52 % de los pacientes que presentaban microalbuminuria asociaba el fenómeno de HFG, aunque estos resultados no fueron estadísticamente significativos (tablas 2 y 3).

**Tabla 2** - Incidencia de albuminuria y su asociación con hiperfiltración glomerular

Variables	Microalbuminuria no. (%)	Proteinuria no. (%)	Normal no. (%)	<i>p</i>
HFG	42 (35,9)	2 (1,71)	73 (62,39)	0,17
CICr ≥ 130 mL/min	25 (59,52)	0 (0)	48 (65,75)	0,17
CICr < 130 mL/min	17 (40,48)	2 (100)	25 (34,25)	0,17

Leyenda: HFG: hiperfiltración glomerular; CICr: aclaramiento de creatinina.

**Tabla 3** - Incidencia de albuminuria en cada momento temporal y asociado con hiperfiltración glomerular

Periodo	Albuminuria no. (%)	HFG	CICr (mL/min)
24 h	26 (50)	15 (57,69) <i>p</i> = 0,24	136,6 (92,6) mediana (RIQ)
72 h	9 (19,1)	6 (66,67) <i>p</i> = 1	145,6 (67,4) media (DE)
168 h	7 (38,8)	3 (42,86) <i>p</i> = 0,33	146,2 (83,9) media (DE)

Leyenda: HFG: hiperfiltración glomerular; CICr: aclaramiento de creatinina.

## Discusión

La microalbuminuria se define como el incremento de la excreción urinaria de albúmina entre 20-200  $\mu\text{g}/\text{min}$  (30-300  $\text{mg}/\text{día}$ ) o bien un índice albúmina urinaria/creatinina de 2,5-25  $\text{mg}/\text{mmol}$  en hombres y 3,5-35  $\text{mg}/\text{mmol}$  en mujeres.<sup>(13)</sup>

Sobre la base de los escasos estudios publicados podemos observar que, en ausencia de una lesión renal aguda establecida, la respuesta hemodinámica innata a la agresión traumática grave, junto con las intervenciones clínicas comunes que implican la resucitación y estabilización, puede promover una mayor entrega de solutos a los riñones y una posterior eliminación renal aumentada.<sup>(17,18)</sup>

Hasta ahora no se han tratado la HFG y la microalbuminuria en la UCI como algo de importancia clínica relevante, posiblemente debido al hecho de que estas manifestaciones fisiológicas forman parte de un concepto normalmente empleado en el estudio de enfermedades crónicas. No obstante, se ha documentado que la microalbuminuria es un marcador de la enfermedad sistémica y es un índice temprano de alteración glomerular en pacientes críticos.<sup>(5)</sup>

Nuestros resultados muestran una frecuencia no desdeñable de pacientes ingresados en la UCI por trauma grave que presentan HFG y microalbuminuria. Esta cohorte de pacientes evidencia que la manifestación de ambos fenómenos se hace particularmente importante en las primeras 24 h de ingreso.

La presencia de albuminuria ya se había documentado relacionada con el paciente traumatizado y crítico posoperatorio y se había atribuido a la presencia de una alteración a nivel glomerular.<sup>(17)</sup> La magnitud de este aumento se correlaciona con la extensión del trauma, pero no parece lo suficientemente significativo como para predecir la gravedad de la enfermedad o el resultado.<sup>(17)</sup>

La manifestación de ambos fenómenos parece relacionarse con la respuesta inflamatoria sistémica inducida por el estrés, generando un síndrome que resulta en una fuga capilar que permite que pequeñas cantidades de albúmina escapen en la orina. Esta pérdida transcipilar de albúmina parece ser una de las principales causas de la hipoalbuminemia observada en varias afecciones agudas. No obstante, aunque en este estudio se halla documentado de forma puntual, debe tenerse en cuenta que la persistencia de proteinuria en cantidad anómala indica daño renal, bien sea por alteración de la barrera glomerular, bien por déficit

de la absorción tubular de proteínas filtradas como resultado de una enfermedad túbulo-intersticial o filtración de proteínas en exceso (p. ej., mieloma múltiple).

Es difícil poder determinar una relación clara entre HFG y albuminuria. Los capilares glomerulares deben estar intactos para eliminar las sustancias del plasma: cuanto más se compromete su integridad por deterioro y alteración de la permeabilidad, el filtrado glomerular resultante se parecerá más al plasma en su composición. Por lo tanto, la posibilidad de encontrar valores elevados de ClCr disminuye con el aumento del grado de permeabilidad de los capilares del glomérulo. En este estudio se observó que un 59,5 % de microalbuminuria se asociaba a HFG, y que el 65,7 % de los que presentaban HFG no presentaban eliminación renal de proteínas.

Una limitación del estudio puede ser haber considerado el corte de 130 mL/min para catalogar a los pacientes con HFG. Hallamos que el intervalo de referencia para determinar un aumento anormal del ClCr es amplio y, por tanto, el criterio definitorio de HFG no está firmemente establecido.

Otra limitación a tomar en consideración es el tamaño de la muestra usado para los resultados en cada momento temporal: el hecho de que los grupos (muestras de las 24; 48 y 72 h) no sean homogéneos, y por tanto comparables, se debe a problemas metodológicos en la toma de muestras (un elevado número de casos perdidos por no recogida de la recolección de la orina o por alta o *exitus* del paciente. Los autores somos conscientes de esta limitación a la hora de interpretar la potencia estadística de las asociaciones.

Consideramos útil estudiar las repercusiones que tiene la manifestación de albuminuria en los pacientes críticos en relación con la dosificación de fármacos que se eliminan unidos a proteínas. La fuga capilar de albúmina puede ser implicada en el proceso de eliminación, ya que muchas drogas se unen a proteínas plasmáticas, principalmente albúmina. El hecho de que en los casos de albuminuria la fracción del fármaco unida a proteínas también se pueda perder en la orina, convirtiéndola en una vía alternativa de eliminación del fármaco, puede tener repercusiones en la dosificación.<sup>(19,20)</sup>

Debemos tomar en consideración de que no solo este fenómeno será causa de un potencial fracaso terapéutico por no conseguir concentraciones plasmáticas adecuadas con la posología habitual, ya que otras particularidades clínicas como el aumento de la permeabilidad capilar, las variaciones rápidas del volumen de distribución y la función



alterada de otros órganos excretores aparte del riñón afectarán significativamente el perfil farmacocinético (PK) "normal" de muchos agentes.

## Conclusiones

En este estudio exploratorio encontramos que tanto la hiperfiltración glomerular como la albuminuria son fenómenos frecuentes en los pacientes críticos ingresados por trauma grave, aunque no queda demostrada de forma estadísticamente significativa la relación entre ambos fenómenos.

Las repercusiones clínicas en el área de la farmacocinética son relevantes. Recomendamos estudiar las repercusiones que estas modificaciones en la función renal pueden tener con la dosificación de los fármacos, específicamente en los que exista riesgo de infradosificación por una mayor eliminación de fármacos.

## Referencias bibliográficas

1. Aird WC. Endothelium as an organ system. *Crit Care Med*. 2004;32(5 Suppl):S271-9.
2. Gosling P. Microalbuminuria: a marker of systemic disease. *Br J Hosp Med*. 1995;54(6):285-90.
3. Esper DRC, Domínguez DVC. Microalbuminuria como marcador de gravedad en el paciente con sepsis grave. *Rev Asoc Mexicana Med Crit Terap Intens*. 2005;19(1).
4. Basu S, Chaudhuri S, Bhattacharyya M, Chatterjee TK, Todi S, Majumdar A. Microalbuminuria: An inexpensive, non invasive bedside tool to predict outcome in critically ill patients. *Indian J Clin Biochem*. 2010;25(2):146-52.
5. MacKinnon KL, Molnar Z, Lowe D, Watson ID, Shearer E. Use of microalbuminuria as a predictor of outcome in critically ill patients. *Br J Anaesth*. 2000;84(2):239-41.
6. Thorevska N, Sabahi R, Upadya A, Manthous C, Amoateng-Adjepong Y. Microalbuminuria in critically ill medical patients: prevalence, predictors, and prognostic significance. *Crit Care Med*. 2003;31(4):1075-81.
7. Charco Roca LM, Ortega Cerrato A, Tortajada Soler JJ. Hiperfiltración glomerular en el paciente traumático grave. *Nefrología*. 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2022.08.003>

8. Barletta JF, Mangram AJ, Byrne M, Sucher JF, Hollingworth AK, Ali-Osman FR, *et al.* Identifying augmented renal clearance in trauma patients: Validation of the Augmented Renal Clearance in Trauma Intensive Care scoring system. *J Trauma Acute Care Surg.* 2017;82(4):665-71.
9. Bilbao-Meseguer I, Rodríguez-Gascón A, Barrasa H, Isla A, Solinís MÁ. Augmented Renal Clearance in Critically Ill Patients: A Systematic Review. *Clin Pharmacokinet.* 2018;57(9):1107-21.
10. Lipman J, Udy AA, Roberts JA. Do we understand the impact of altered physiology, consequent interventions and resultant clinical scenarios in the intensive care unit? The antibiotic story. *Anaesth Intensive Care.* 2011;39(6):999-1000.
11. Arts DGT, de Keizer NF, Vroom MB, de Jonge E. Reliability and accuracy of Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) scoring. *Crit Care Med.* 2005;33(9):1988-93.
12. Baker SP, O'Neill B, Haddon W, Long WB. The injury severity score: a method for describing patients with multiple injuries and evaluating emergency care. *J Trauma.* 1974;14(3):187-96.
13. Pérez MG, Olmo RS, Arroyo RA, Fresnedo GF, Gui JMG, Diezhandino MAG, *et al.* Documento de la Sociedad Española de Nefrología sobre las guías KDIGO para la evaluación y el tratamiento de la enfermedad renal crónica. *Nefrol Publ of Soc Esp Nefrol.* 2014;34(3):302-16.
14. NS Jabary DM. Creatinina sérica y aclaramiento de creatinina para la valoración de la función renal en hipertensos. *Nefrología.* 2006;26(1):64-73.
15. Grootaert V, Willems L, Debaveye Y, Meyfroidt G, Spriet I. Augmented renal clearance in the critically ill: how to assess kidney function. *Ann Pharmacother.* 2012;46(7-8):952-9.
16. Barletta JF, Mangram AJ, Byrne M, Sucher JF, Hollingworth AK, Ali-Osman FR, *et al.* Identifying augmented renal clearance in trauma patients: Validation of the Augmented Renal Clearance in Trauma Intensive Care scoring system. *J Trauma Acute Care Surg.* 2017;82(4):665-71.
17. De Gaudio AR, Spina R, Di Filippo A, Feri M. Glomerular permeability and trauma: a correlation between microalbuminuria and Injury Severity Score. *Crit Care Med.* 1999;27(10):2105-8.

18. Fuster-Lluch O, Gerónimo-Pardo M, Peyró-García R, Lizán-García M. Glomerular hyperfiltration and albuminuria in critically ill patients. *Anaesth Intensive Care*. 2008;36(5):674-80.
19. Noda Albelo AL, Vidal Tallet A. Farmacocinética y farmacodinámica, implicación en un uso más racional de los antimicrobianos. *Rev Cuba Farm*. 2010;44(4):533-46.
20. Pea F, Viale P, Furlanut M. Antimicrobial therapy in critically ill patients: a review of pathophysiological conditions responsible for altered disposition and pharmacokinetic variability. *Clin Pharmacokinet*. 2005;44(10):1009-34.

### **Conflicto de intereses**

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

### **Consideraciones éticas**

El autor declara que el presente estudio fue aprobado por el Consejo Científico de la institución participante. La investigación se realizó conforme a los principios de la ética médica y la Declaración de Helsinki. Se procedió según las normas éticas institucionales y nacionales vigentes. En caso que este manuscrito contenga imágenes o información personal de los pacientes, estos autorizaron la divulgación de esta información.

### **Declaración**

Los resultados de la presente investigación y la opinión de sus autores no reflejan necesariamente la posición de la Sociedad Cubana de Medicina Intensiva y Emergencias o del Grupo Nacional de la especialidad.

### **Contribuciones de los autores**

*Conceptualización:* Luisa María Charco-Roca.

*Curación de datos:* Luisa María Charco-Roca.

*Análisis formal:* Luisa María Charco-Roca.

*Investigación:* Luisa María Charco-Roca.

*Metodología:* Luisa María Charco-Roca.

*Supervisión:* Agustín Ortega-Cerrato.

*Validación:* Agustín Ortega-Cerrato.

*Redacción - borrador original:* Luisa María Charco-Roca, Agustín Ortega-Cerrato.

*Redacción - revisión y edición:* Luisa María Charco-Roca, Agustín Ortega-Cerrato.