

Uso de albúmina a largo plazo en el paciente cirrótico. Revisión sistemática

González-Domínguez, Esteban Horacio; Marín-Tirado, Henry Ariel;
Torres-Cueva, Gabriela de los Ángeles

Esteban Horacio González-Domínguez

tebogonzalez@hotmail.com

Universidad de Cuenca, Ecuador

Henry Ariel Marín-Tirado

Universidad de Cuenca, Colombia

Gabriela de los Ángeles Torres-Cueva

Universidad de Cuenca, Colombia

Hepatología

Asociación Colombiana de Hepatología, Colombia

ISSN: 2711-2330

ISSN-e: 2711-2322

Periodicidad: Semestral

vol. 4, núm. 1, 2023

editor@revistahepatologia.com

Recepción: 12 Agosto 2022

Aprobación: 19 Septiembre 2022

URL: <http://portal.amelica.org/ameli/journal/774/7744045003/>

DOI: <https://doi.org/10.52784/27112330.164>

EDIMECO



Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-
NoComercial-SinDerivar 4.0 Internacional.

Resumen: Introducción. La cirrosis constituye la etapa final de la enfermedad hepática crónica, con una alta mortalidad, y puede deberse a diferentes etiologías. La albúmina tiene tres indicaciones bien establecidas: la prevención de la disfunción circulatoria inducida por paracentesis, la peritonitis bacteriana espontánea y el síndrome hepatorenal, sin embargo, su uso a largo plazo es controvertido. El objetivo de esta revisión fue identificar si el uso prolongado de la albúmina tiene efectos beneficiosos en el tratamiento de pacientes cirróticos. **Metodología.** Se realizaron búsquedas en la base de datos de PubMed, empleando los siguientes términos: ("Liver Cirrhosis"[Mesh]) AND ("Serum Albumin"[Mesh] OR "Serum Albumin, Human"[Mesh]). Se excluyeron los artículos que no cumplieron con la temática y aquellos que tenían más de 5 años de antigüedad, a excepción de aquellos relevantes para la revisión. **Resultados.** Se ha demostrado en varios estudios realizados en los últimos 4 años, que la administración prolongada de albúmina reduce la mortalidad en el paciente cirrótico. Además, resulta en una disminución en ingresos hospitalarios por complicaciones de la cirrosis, disminución de la necesidad de paracentesis y menor uso de albúmina para otras indicaciones ya establecidas, lo que contrarresta los costos derivados de la terapia. **Conclusión.** Se concluye con base en la evidencia presentada, que el uso de albúmina a largo plazo podría resultar beneficioso en pacientes con cirrosis hepática descompensada. No obstante, es necesario abordar otros aspectos de la terapia en estudios posteriores.

Palabras clave: cirrosis hepática, albúminas, albúmina sérica, resultado del tratamiento.

Abstract: Introduction. Cirrhosis is the final stage of chronic liver disease, has a high mortality and can be due to different etiologies. Albumin has three well-established indications: prevention of circulatory dysfunction induced by paracentesis, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome, however, its long-term use is controversial. The objective of this review was to identify if the prolonged use of albumin has beneficial effects in the treatment of cirrhotic patients. **Methodology.** PubMed database was searched using the following terms: ("Liver Cirrhosis"[Mesh]) AND ("Serum Albumin"[Mesh] OR "Serum Albumin, Human"[Mesh]). Articles that did not meet the topic and those that were more than 5 years old were excluded, except for those relevant to the review. **Results.** It has been shown in several studies within

the previous 4 years, that prolonged administration of albumin reduces mortality in cirrhotic patients. In addition, it results in a decrease in hospital admissions due to complications of cirrhosis, a decrease in the need for paracentesis and less use of albumin for other established indications, which offsets the costs derived from therapy. **Conclusion.** It is concluded based on the evidence presented, that the long-term use of albumin could be beneficial in patients with decompensated liver cirrhosis. However, other aspects of the therapy need to be addressed in further studies.

Keywords: liver cirrhosis, albumins, serum albumin, treatment outcome.

INTRODUCCIÓN

La concentración reducida de albúmina sérica es una característica presente en pacientes con cirrosis descompensada. En estudios más recientes se ha evidenciado que las alteraciones de la albúmina en la cirrosis consisten no solo en un déficit cuantitativo, sino también en cambios postranscripcionales que alteran las propiedades funcionales de la molécula [1]. La hipoalbuminemia tiene un papel importante en los diversos mecanismos fisiopatológicos sobre los que se desarrollan las complicaciones de la cirrosis [2].

La prevención de disfunción circulatoria inducida por paracentesis de grandes volúmenes (>5 litros), la prevención de la disfunción renal causada por peritonitis bacteriana espontánea (PBE) y el tratamiento del síndrome hepatorenal (SHR) con vasoconstrictores asociados, son las indicaciones establecidas y ampliamente aceptadas para la administración a corto plazo de albúmina humana (AH) en el paciente con cirrosis [3]. Aunque en un principio los efectos beneficiosos de su administración se atribuían a su función como un expansor del volumen plasmático, han surgido pruebas las cuales indican que estos efectos pueden también deberse a las diversas propiedades no oncóticas de la proteína, dichas propiedades incluyen funciones reguladoras antioxidantes, unión a moléculas endógenas y exógenas como fármacos, inmunomodulación y protección de la integridad capilar [4,5]. Tales hallazgos aportan relevancia a la luz del conocimiento actual de los antecedentes fisiopatológicos de la cirrosis descompensada, en la cual se presenta un entorno proinflamatorio y prooxidante. Esto parece explicar por qué concentraciones de albúmina nativa e intacta o sus isoformas anormales están estrechamente relacionadas con la supervivencia del paciente y la aparición de complicaciones en la cirrosis [1].

Es por este avance en la comprensión de las propiedades de la AH y su relación con la fisiopatología de la cirrosis descompensada, que la administración de AH a largo plazo se perfila como un tratamiento potencial para la modificación de la enfermedad [4].

METODOLOGÍA

Se realizó una revisión sistemática breve con búsquedas en la base de datos PubMed, empleando los siguientes términos: ("Liver Cirrhosis"[Mesh]) AND ("Serum Albumin"[Mesh] OR "Serum Albumin, Human"[Mesh]). Se excluyeron aquellos estudios en donde el resumen no cumplía con la temática, de igual manera los artículos de más de 5 años de publicación, exceptuando algunos de relevancia para la presente revisión. Se incluyeron revisiones sistemáticas, artículos de revisión, ensayos clínicos aleatorizados, estudios clínicos y metaanálisis (figura 1).

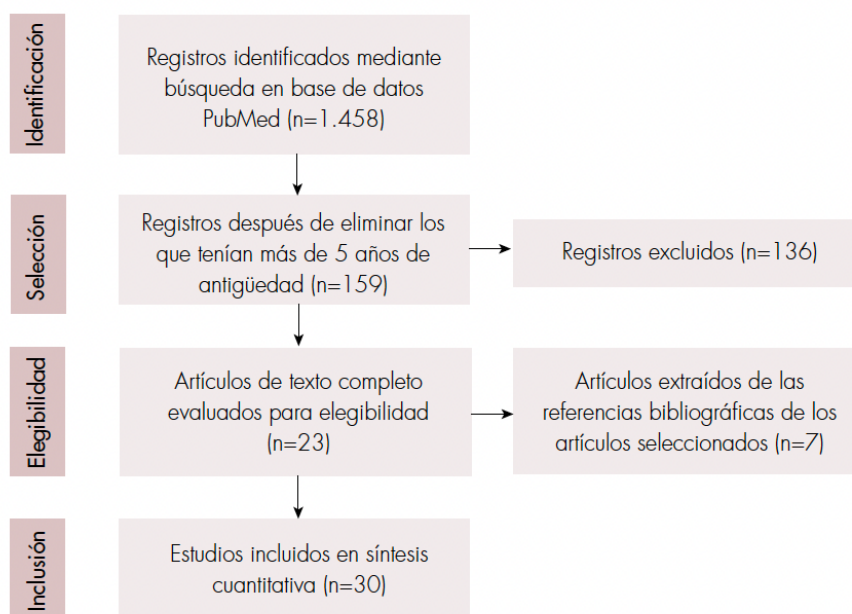


FIGURA 1.
Diagrama de flujo de búsqueda de la información.

RESULTADOS

Cirrosis hepática

La cirrosis hepática es una de las causas más comunes de mortalidad y morbilidad en el mundo, constituye la etapa final de la enfermedad hepática crónica y puede deberse a diversas etiologías, entre las principales se encuentran: hepatitis viral B y C, hepatopatía alcohólica y esteatohepatitis no alcohólica [6]. Independientemente de la causa, la lesión hepática crónica causa inflamación y fibrosis hepática, esto puede conducir a la formación de nódulos regenerativos característicos de la cirrosis, además, causa colapso de las estructuras hepáticas, distorsión del parénquima hepático y de la arquitectura vascular. La progresión de la fibrosis provoca una disminución de la función hepática tanto metabólica como sintética [7].

En la cirrosis hepática existen dos etapas; cirrosis compensada y cirrosis descompensada. En la primera, los pacientes pueden estar asintomáticos o presentar síntomas como fatiga, debilidad, pérdida de apetito, molestias en el cuadrante superior derecho y pérdida de peso inexplicable. En la segunda, los pacientes presentan síntomas indicativos de alteración en la función hepática, como ictericia e hipertensión portal, la cual predispone a la formación de varices esofágicas, además, hay retención de líquidos que se presenta como ascitis o edema periférico; otra manifestación es la encefalopatía hepática y el SHR como indicativo de insuficiencia renal [3].

Fisiopatología de la cirrosis

Un evento patógeno importante en el desarrollo de complicaciones de la cirrosis es el deterioro de la función circulatoria relacionado con la hipertensión portal, de ahí surge la hipótesis de la vasodilatación arterial periférica [3], la cual plantea que los cambios en la microbiota intestinal y el deterioro de la barrera de la mucosa intestinal, la translocación de bacterias y la inflamación local, causan la liberación de mediadores

vasoactivos inflamatorios, lo que conduce a la vasodilatación arterial esplácica en la cirrosis, hipovolemia y caída de la presión arterial. La hipotensión activa los barorreceptores localizados en el seno carotídeo, cayado aórtico y aurícula derecha, con la siguiente activación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, que genera liberación de norepinefrina en las terminales del sistema nervioso simpático y aumento de secreción suprarrenal de epinefrina, además, se da la activación del sistema renina-aldosterona y aumento de la liberación de hormona antidiurética, ya que estos son los principales mecanismos de restauración de la presión arterial, sin embargo, esto conduce a la retención de líquidos, que se acumula en forma de ascitis [3].

Además de lo planteado por esta teoría, se ha defendido también una reducción relativa del gasto cardíaco, que se favorece por la cardiomiopatía cirrótica, como un evento adicional que agrava la hipovolemia efectiva en los estadios más avanzados de la cirrosis. También se ha evidenciado que la cirrosis descompensada cursa con un estado proinflamatorio y prooxidante sostenido, que juega un papel importante en el desarrollo de la disfunción multiorgánica [8].

La ascitis constituye el evento descompensante más frecuente en la cirrosis; se estima que entre el 5 % y el 10 % de los pacientes compensados desarrollan esta complicación cada año. La ascitis clínicamente manifiesta, es decir grados 2 y 3, perjudica la vida laboral y social de los pacientes, puesto que requiere tratamiento crónico y hospitalizaciones recurrentes, debido a que es causa directa o indirecta de otras complicaciones como PBE, insuficiencia renal, desnutrición, hernias abdominales y disfunción ventilatoria restrictiva [9].

Existe evidencia de que los diuréticos y las paracentesis de gran volumen, las terapias más comunes para la ascitis, son tratamientos sintomáticos, porque actúan contrarrestando la retención de sodio o eliminando líquido, es por esto que se busca instaurar mejores alternativas de manejo antes de que el paciente desarrolle ascitis refractaria, y se sugiere que la albúmina por todas sus propiedades oncóticas y no oncóticas podría ser una buena opción de tratamiento [10].

¿Qué es la albúmina?

La albúmina constituye la principal proteína circulante y se sintetiza predominantemente en los hepatocitos [11]. Hasta el 40 % de la albúmina producida se libera en el torrente sanguíneo, su vida media fluctúa entre 12 a 19 días y su degradación se produce principalmente en el hígado, los riñones y los músculos [12]. La albúmina mantiene el equilibrio de líquidos en el cuerpo mediante la regulación de la presión oncótica entre los espacios intra y extravascular [6].

Propiedades de la albúmina

Evidencia reciente sugiere que la albúmina además de ser un potente expansor de plasma, tiene varias funciones no oncóticas, entre ellas, ejerce un efecto inmunomodulador al regular la expresión del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y el factor nuclear proinflamatorio kappa [12]. La albúmina también se une a varios metales, incluidos cobre, cobalto, níquel, zinc y hierro, en su porción N-terminal, a través de una unión de alta afinidad, y esto contribuye a la actividad antioxidante de la proteína [13].

La albúmina también tiene propiedades antiinflamatorias, al estar involucrada en la regulación de los sistemas de señalización entre células inflamatorias, especialmente neutrófilos y células endoteliales, a través de la inhibición reversible de citocinas proinflamatorias como TNF- α y factores del complemento [13]. Además, la albúmina actúa como eliminador de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno, incluido el óxido nítrico, el cual se ha demostrado que desempeña un papel importante en la disminución de la resistencia vascular sistémica en la cirrosis avanzada [14].

Anomalías de la albúmina en cirrosis

La hipoalbuminemia es el hallazgo más destacado en pacientes con cirrosis y está implicada en el desarrollo de complicaciones como la ascitis [2]. Además, los pacientes con enfermedad hepática no solo sufren hipoalbuminemia, sino que una mayor proporción de su albúmina restante es disfuncional. Por tanto, el nivel de albúmina disfuncional es considerado un buen predictor de progresión de la enfermedad [11]. De hecho, la albúmina es un componente de la puntuación de Child-Pugh, escala usada para la estadificación y evaluación del pronóstico de la cirrosis [12].

Indicaciones de la albúmina

La mayoría de los tratamientos para prevenir o tratar las complicaciones de la cirrosis intentan restaurar la volemia efectiva, esto basándose en la hipótesis de la vasodilatación arterial periférica. Incluso las indicaciones actuales establecidas para el uso de AH en pacientes con cirrosis, se refieren a condiciones caracterizadas por un empeoramiento agudo de la hipovolemia efectiva [15]. En la **tabla 1** se resumen las indicaciones establecidas.

La disfunción circulatoria inducida por paracentesis (PICD), se define como el aumento de al menos el 50 % o más en los niveles de renina sérica hasta 6 días después de una paracentesis de gran volumen (>5 L) en pacientes con cirrosis [12]. El mecanismo fisiopatológico por el cual ocurre la PICD se basa en una caída excesiva de la resistencia vascular periférica después de la paracentesis, lo que conduce a una disminución en el volumen circulante efectivo y a una reducción en la presión arterial a pesar de la disminución de la presión intraabdominal y el aumento del retorno venoso, el gasto cardíaco y el volumen sistólico; esto conlleva a la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona y del sistema nervioso simpático, lo que explica la disfunción renal y el aumento de la mortalidad. La incidencia es de hasta el 80 % cuando se realiza paracentesis sin posterior expansión de volumen plasmático, y se reduce al 18 % con la administración de expansores de plasma. Estudios han demostrado que la infusión de albúmina disminuye la incidencia de PICD y la mortalidad en pacientes con cirrosis [16].

Las infecciones bacterianas constituyen una complicación importante de la cirrosis. Representan entre el 25 % y el 46 % de las hospitalizaciones por eventos de descompensación aguda en pacientes con cirrosis y se asocian con una alta morbilidad [17]. El diagnóstico de la peritonitis bacteriana espontánea (PBE) se basa en un recuento de polimorfonucleares (PMN) en líquido ascítico >250/mm³ [18]. Se ha demostrado que el tratamiento de PBE con antibióticos más albúmina se asocia con una reducción del 60 % en la prevalencia del SHR [19]. Sin embargo, la lesión renal aguda, la insuficiencia hepática y la muerte son complicaciones frecuentes a mediano plazo, que pueden surgir a pesar del manejo adecuado del paciente [17].

El SHR ocurre debido a que en la cirrosis descompensada, tanto la vasodilatación secundaria a la hipertensión portal como la inflamación sistémica inducida por la translocación bacteriana intestinal, tienden a inducir la vasoconstricción arterial renal por la activación de los sistemas vasoconstrictores en respuesta a la disminución del volumen sanguíneo efectivo, vasoconstricción renal intensa y alteración de la autorregulación renal que conducen a una disminución de la filtración glomerular [20]. El diagnóstico de SHR se basa en los criterios AKI, los cuales hacen referencia a un aumento de la creatinina sérica de 0,3 mg/dL dentro de las 48 horas o a un aumento porcentual de la creatinina sérica del 50 % [21]. Para el tratamiento se ha establecido el uso de vasoconstrictores, especialmente terlipresina en combinación con AH, con una tasa de respuesta que oscila entre el 25 % al 75 % [20].

TABLA 1.
Indicaciones establecidas actualmente para el uso de albúmina
en pacientes con cirrosis. Tomado y adaptado de [15].

Condición clínica	Dosis y duración del tratamiento
Prevención de PICD	8 g por cada litro de líquido ascítico extraído
Prevención de disfunción renal inducida por PBE	1,5 g/kg en el diagnóstico + 1 g/kg en el día 3
Tratamiento de SHR	20-40 g/día (asociado con vasoconstrictores)

PICD: disfunción circulatoria inducida por paracentesis; PBE: peritonitis bacteriana espontánea; SHR: síndrome hepatorenal.

Uso crónico de albúmina en el manejo de cirrosis

Las estrategias actuales para el manejo en la cirrosis descompensada se centran en medidas específicas para abordar cada complicación. Sin embargo, además de mejorar los tratamientos establecidos, se busca apuntar a un manejo más integral, ya que actualmente no se cuenta con una estrategia terapéutica que pueda modificar la historia natural de la enfermedad, con lo cual se busca evitar la aparición de complicaciones, mejorando así la sobrevida, calidad de vida y costos sanitarios de los pacientes cirróticos [3,15].

A la luz de los nuevos avances acerca de la fisiopatología de la cirrosis descompensada y los efectos no oncóticos de la albúmina, la AH se perfila como un tratamiento a largo plazo en la cirrosis, tal enfoque terapéutico intenta interrumpir la cascada fisiopatológica responsable de las manifestaciones clínicas en la cirrosis descompensada [22,23]. En la **tabla 2** se resumen los estudios en los que se ha evaluado el uso a largo plazo de la albúmina en la cirrosis descompensada.

En los últimos 5 años han surgido varios estudios de importancia que evalúan el uso de la albúmina a largo plazo, pero fueron Wilkinson y Sherlock en 1962 [24], quienes estudiaron por primera vez el papel de la infusión de AH a largo plazo; aleatorizaron a 16 pacientes con ascitis refractaria a diuréticos para que recibieran infusión de albúmina versus tratamiento médico estándar (TME) durante 19 meses, en este estudio la AH a largo plazo no mejoró la supervivencia global ni redujo la necesidad de diuréticos. En un estudio posterior en 1999, Gentilini y colaboradores [25] inscribieron a 126 pacientes con ascitis refractaria para recibir infusiones de albúmina o TME. Los pacientes recibieron 25 g de AH semanal en el primer año, seguido de la misma dosis cada dos semanas hasta los 3 años. Dicha infusión de albúmina redujo la recurrencia de ascitis y el reingreso relacionado con la ascitis, pero no hubo mejora de la supervivencia general. En 2007, el mismo grupo se encargó de realizar un estudio para evaluar los resultados de la infusión de albúmina a largo plazo, con una extensión del periodo de seguimiento a una mediana de 84 meses. El estudio incluyó a 100 pacientes con ascitis de nueva aparición, y de igual manera se les administró AH o TME. En este estudio se demostró nuevamente el efecto de la administración de AH a largo plazo para reducir la recurrencia de ascitis, pero más importante aún, también demostró que la albúmina a largo plazo mejora la supervivencia sin trasplante a los 5 años (62 % AH versus 26 % TME; $p=0,0078$) por primera vez [26].

En 2018, el estudio ANSWER inscribió a 431 pacientes con cirrosis descompensada y ascitis controlada médicamente (en este estudio se consideró a pacientes cirróticos con presencia de ascitis no complicada), comparando los resultados entre pacientes que recibieron infusiones de albúmina a largo plazo contra el TME [27]. La infusión de AH fue de 40 g dos veces por semana durante dos semanas, seguida de 40 g por semana. En este estudio se observó una mortalidad significativamente menor en el grupo que recibió albúmina, y también hubo un menor riesgo de paracentesis y ascitis refractaria que en el grupo control. Además, la infusión a

largo plazo se asoció con un menor riesgo de infección bacteriana relacionada y no relacionada con la PBE, encefalopatía hepática (EH) de grado II y IV, SHR, disfunción renal e hiponatremia [27].

En otro estudio prospectivo, pero no aleatorizado, realizado por Di Pascoli y colaboradores, se inscribieron a 70 pacientes con cirrosis y ascitis refractaria para recibir una infusión de AH a largo plazo versus TME, con el criterio de valoración principal de la supervivencia a los 24 meses. Los participantes en el grupo de albúmina recibieron 20 g dos veces por semana. Este estudio demostró una mejora significativa en la supervivencia a 24 meses en el grupo de albúmina en comparación con el TME, (58 % versus 8 %) durante una media de seguimiento de 408 días. Además, el grupo de albúmina tuvo un menor riesgo de hospitalizaciones por PBE, infecciones no PBE y EH. En cuanto a la tasa de trasplante hepático fue similar en ambos grupos (AH 11 % versus somatostatina 8 %); cabe mencionar que ninguno de los pacientes con ascitis refractaria recibió derivación portosistémica intrahepática transyugular (TIPS) [18].

En contraste a estos estudios surgió el ensayo MACHT (midodrina y albúmina en pacientes cirróticos en lista de espera para trasplante de hígado), el cual diverge en los resultados sobre el beneficio de supervivencia de la albúmina a largo plazo en pacientes con cirrosis descompensada [28]. En este ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, 196 pacientes en lista de espera para trasplante se inscribieron para recibir TME o una infusión de albúmina (40 g cada 15 días durante un año) más midodrina, siendo las complicaciones relacionadas con la cirrosis la variable principal [28]. A diferencia del estudio ANSWER, las complicaciones relacionadas con la cirrosis, el control de la ascitis y la supervivencia general fueron similares entre los dos grupos en estudio [28].

Otro estudio que investigó el papel de la albúmina en el tratamiento a largo plazo es el Pilot-PRECIOSA, en el cual se formaron dos grupos de pacientes a partir de un total de 18 pacientes; un grupo con una dosis de albúmina 1 g/kg cada 2 semanas, formando el grupo DALbB (dosis de albúmina baja), y el otro con una dosis de 1,5 g/kg cada semana, formando el grupo DALbA (dosis de albúmina alta) [19]. Se observó que el 100 % de los pacientes del grupo DALbA que tenían hipoalbuminemia basal, normalizaron sus niveles de albúmina sérica. Por el contrario, en el grupo DALbB solo 1 de los 7 que presentaban hipoalbuminemia basal se benefició de este efecto [19]. También se observó que en la mayoría de pacientes con dosis altas de albúmina (85,7 %) hubo una disminución de los valores de IL-6 en plasma, comparado con apenas un 11 % en el grupo a dosis bajas. Otro hallazgo relacionado con la inflamación fue la reducción en 13 citocinas distintas; mientras que en el grupo manejado con dosis bajas hubo ligeras disminuciones o incluso aumentos moderados, en el grupo con dosis altas hubo una marcada supresión de la mayoría de las citocinas medidas [19].

A diferencia del tratamiento con DALbB, el de DALbA se asoció con un aumento significativo en el índice cardíaco, volumen sistólico e índice de trabajo sistólico del ventrículo izquierdo, lo que indica un aumento en la función del mismo. Por último, en este estudio no se evidenció una supresión significativa de la renina plasmática activada (RPA) en ninguno de los dos grupos, sin embargo, fue mayor la frecuencia en el desarrollo de picos de RPA en el grupo DALbB que en el grupo DALbA (60 % versus 12,5 % de los pacientes) [19].

TABLA 2.
Características de los estudios sobre el uso de albúmina a largo plazo en pacientes con cirrosis descompensada. Tomado de [12,19].

Autores	Diseño del estudio	Tiempo de seguimiento	Población de estudio	Tiempo de infusión de AH	Tamaño de la muestra	Intervención	Control
Wilkinson y Sherlock, 1962	Unicéntrico, no aleatorizado	22 meses	Pacientes cirróticos con ascitis a pesar de 6 semanas en terapia dietética y diurética	616 días	16	Albúmina 25 g a 100 g hasta que la presión oncótica del coloide sérico fuera de 38 cm a 40 cm de H ₂ O	TME
Gentilini <i>et al.</i> , 1999	Unicéntrico, aleatorizado, controlado	3 años	Pacientes adultos con cirrosis y ascitis después de una semana de reposo en cama y dieta baja en sodio	1.095 días	126	Albúmina 12,5 g/día	TME
Romanelli <i>et al.</i> , 2006	Unicéntrico, aleatorizado, controlado	84 meses	Pacientes adultos con cirrosis y ascitis	1.440 días	100	Albúmina 25 g cada semana en el primer año, y cada 2 semanas en adelante	TME
Caraceni <i>et al.</i> , 2018. ANSWER	Multicéntrico, aleatorizado, controlado	18 meses	Pacientes adultos con cirrosis en control médico, ascitis sin complicaciones	540 días	431	Albúmina 40 g dos veces por semana las primeras 2 semanas, y 40 g semanales hasta los 18 meses	TME
Solà <i>et al.</i> , 2018. MACHT	Multicéntrico, aleatorizado, controlado	1 año	Pacientes cirróticos con ascitis en lista de espera para trasplante hepático	365 días	196	Midodrina 15 mg a 30 mg/día, y albúmina 40 mg/15 días por 1 año	TME
Di Pascoli <i>et al.</i> , 2019	No aleatorizado, prospectivo	Mediana de 408 días	Pacientes adultos con cirrosis y ascitis refractaria	720 días	70	Albúmina 20 g dos veces a la semana	TME, PGV cuando esté indicada
Fernandez <i>et al.</i> , 2019. Pilot-PRECIOUSA	Multicéntrico, no aleatorizado, prospectivo	5 meses	Pacientes con cirrosis descompensada y disfunción circulatoria severa definida por ascitis, disfunción renal, niveles altos de RPA y necesidad de terapia diurética para prevenir la recurrencia de ascitis	84 días	18	Grupo DALbB: albúmina 1 g/kg cada 2 semanas Grupo DALbA: albúmina 1,5 g/kg cada semana	-

AH: albúmina humana; TME: tratamiento médico estándar; PGV: paracentesis de grandes volúmenes; RPA: renina plasmática activada; DALbB: dosis de albúmina baja; DALbA: dosis de albúmina alta.

¿El uso prolongado de albúmina es una terapia costo-efectiva?

En el estudio ANSWER se demostró que el costo extra relacionado con la administración de albúmina, se vio contrarrestado en gran medida por ahorros provenientes de una menor hospitalización y realización de paracentesis, además de un menor uso de AH para indicaciones establecidas, como la prevención de disfunción circulatoria en paracentesis de grandes volúmenes, la disfunción renal inducida por PBE y el SHR tipo 1. El resultado final fue un costo incremental de 2.448 euros por año [27].

DISCUSIÓN

En relación a la investigación del beneficio del uso crónico de la albúmina, los estudios ANSWER y MACHT son los estudios con mayor número de participantes, además de recientes, los cuales han ofrecido resultados contrastantes entre sí. Aunque el estudio ANSWER ha proporcionado información valiosa sobre el uso de albúmina a largo plazo para prevenir las complicaciones asociadas a la cirrosis y la muerte en pacientes con cirrosis estable con ascitis controlada médicamente, cabe mencionar que se excluyó a pacientes con cirrosis más avanzada, ascitis refractaria y descompensación reciente [12].

El análisis de las características de estos estudios proporciona datos de relevancia para la interpretación de sus resultados contradictorios. La diferencia más destacable radica en la cantidad de albúmina administrada, siendo aproximadamente la mitad en el ensayo MACHT. En adición a esto, solo se utilizó dosis de carga en el estudio ANSWER. Estas diferencias en la dosificación de albúmina pudieron haber sido la razón del aumento significativo y sostenido de la albúmina sérica observado en el estudio ANSWER, que no se observó

en el estudio MACHT [3]. Por lo tanto, es probable que la falta de impacto de la administración de albúmina en los resultados obtenidos en el estudio MACHT se deba a una dosis de albúmina insuficiente.

El estudio Pilot-PRECIOSA, a pesar del inconveniente de su bajo tamaño muestral y que no era aleatorizado, aportó información relevante al respecto de esta discrepancia, ya que en sus resultados se evidenció que una dosis de 1 g/kg cada 2 semanas, que es superior a la dosis del estudio MACHT y solo ligeramente inferior a la dosis del estudio ANSWER, fue incapaz de normalizar la concentración de albúmina sérica en 7 de los 8 pacientes con hipoalbuminemia incluidos en el grupo DAlbB. En contraparte tenemos la segunda dosis utilizada (1,5 g/kg por semana), la cual normalizó rápidamente la concentración de albúmina sérica en todos los pacientes con hipoalbuminemia incluidos en el grupo DAlbB [19]. El estudio ATTIRE, un estudio reciente, demostró que tal vez la terapia no pueda ser efectiva en cierto grupo de pacientes, como fue en el caso del estudio en el que no hubo beneficio en el uso de albúmina para prevenir infecciones en pacientes con insuficiencia hepática crónica [29].

Teniendo en cuenta la utilidad y repercusión que puede tener el uso de albúmina a largo plazo en la práctica clínica, no hay duda de que las soluciones de albúmina se suman como un potencial tratamiento innovador en el manejo crónico de la cirrosis [30]. Sin embargo, aún se necesita aclarar algunos aspectos más allá del beneficio que ha demostrado su uso, como la dosis y pauta óptimas, costo-efectividad, la definición de poblaciones de pacientes que más se beneficiarían de ella y el papel del nivel de albúmina sérica durante el tratamiento.

CONCLUSIÓN

La evidencia se inclina a favor de la existencia de un beneficio en el uso de albúmina a largo plazo en pacientes cirróticos descompensados (considerados en el estudio ANSWER como pacientes cirróticos con presencia de ascitis no complicada), en este grupo de pacientes se demostró reducción de la mortalidad y de complicaciones al recibir infusiones de albúmina a dosis de 40 g dos veces por semana durante la primeras dos semanas como dosis de carga, seguidas de 40 g por semana; dosis inferiores a las de este estudio no han logrado los efectos alcanzados en el mismo. En cuanto a la inquietud sobre el costo que puede implicar esta terapia, en el mismo estudio se evidenció que el costo derivado de la administración de AH se vio contrarrestado en gran medida por los ahorros derivados de la disminución en ingresos hospitalarios por complicaciones, disminución en la necesidad de paracentesis y menor uso de AH para otras indicaciones ya establecidas.

REFERENCIAS

1. Bañares R, Bernardi M. Long-term albumin administration in patients with decompensated cirrhosis. It is time for a reappraisal. *Liver Int* 2019;39:45-48. <https://doi.org/10.1111/liv.13996>.
2. Bostan F, Çekin AH. Long-term albumin administration in decompensated cirrhosis. *Turk J Gastroenterol* 2019;30:385-386. <https://doi.org/10.5152/tjg.2019.260319>.
3. Bernardi M, Angeli P, Claria J, Moreau R, Gines P, Jalan R, et al. Albumin in decompensated cirrhosis: new concepts and perspectives. *Gut* 2020;69:1127-1138. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318843>.
4. Carvalho JR, Verdelho-Machado M. New insights about albumin and liver disease. *Ann Hepatol* 2018;17:547-560. <https://doi.org/10.5604/01.3001.0012.0916>.
5. Spinella R, Sawhney R, Jalan R. Albumin in chronic liver disease: structure, functions and therapeutic implications. *Hepatol Int* 2016;10:124-132. <https://doi.org/10.1007/s12072-015-9665-6>.
6. Zaccherini G, Tufoni M, Bernardi M. Albumin administration is efficacious in the management of patients with cirrhosis: A systematic review of the literature. *Hepat Med* 2020;12:153-172. <https://doi.org/10.2147/hmer.S264231>.
7. Smith A, Baumgartner K, Bositis C. Cirrhosis: Diagnosis and management. *Am Fam Physician* 2019;100:759-770.

8. Tufoni M, Zaccherini G, Caraceni P. Prolonged albumin administration in patients with decompensated cirrhosis: the amount makes the difference. *Ann Transl Med* 2019;7:S201. <https://doi.org/10.21037/atm.2019.07.16>.
9. Caraceni P, Angeli P, Prati D, Bernardi M, Liumbruno GM, Bennardello F, et al. AIsF-SIMTI position paper: the appropriate use of albumin in patients with liver cirrhosis. *Blood Transfus* 2016;14:8-22. <https://doi.org/10.2450/2016.0294-15>.
10. Garcia-Tsao G. Long-term albumin in cirrhosis: is it the ANSWER? *Lancet* 2018;391:2391-2392. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)30948-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)30948-6).
11. Grüngreiff K, Gottstein T, Reinhold D, Blindauer CA. Albumin substitution in decompensated liver cirrhosis: Don't forget zinc. *Nutrients* 2021;13:4011. <https://doi.org/10.3390/nu13114011>.
12. Wong YJ, Kumar R, Chua YJJ, Ang TL. Long-term albumin infusion in decompensated cirrhosis: A review of current literature. *World J Hepatol* 2021;13:421-432. <https://doi.org/10.4254/wjh.v13.i4.421>.
13. Bernardi M, Ricci CS, Zaccherini G. Role of human albumin in the management of complications of liver cirrhosis. *J Clin Exp Hepatol* 2014;4:302-311. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2014.08.007>.
14. Paine CH, Biggins SW, Pichler RH. Albumin in cirrhosis: More than a colloid. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2019;17:231-243. <https://doi.org/10.1007/s11938-019-00227-4>.
15. Zaccherini G, Bernardi M. The role and indications of albumin in advanced liver disease. *Acta Gastroenterol Belg* 2019;82:301-308.
16. Arora V, Vijayaraghavan R, Maiwall R, Sahney A, Thomas SS, Ali R, et al. Paracentesis-induced circulatory dysfunction with modest-volume paracentesis is partly ameliorated by albumin infusion in acute-on-chronic liver failure. *Hepatology* 2020;72:1043-1055. <https://doi.org/10.1002/hep.31071>.
17. Marciano S, Díaz JM, Dirchwolf M, Gadano A. Spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis: incidence, outcomes, and treatment strategies. *Hepat Med* 2019;11:13-22. <https://doi.org/10.2147/hmer.S164250>.
18. Di Pascoli M, Fasolato S, Piano S, Bolognesi M, Angeli P. Long-term administration of human albumin improves survival in patients with cirrhosis and refractory ascites. *Liver Int* 2019;39:98-105. <https://doi.org/10.1111/li.v.13968>.
19. Fernández J, Clària J, Amorós A, Aguilar F, Castro M, Casulleras M, et al. Effects of albumin treatment on systemic and portal hemodynamics and systemic inflammation in patients with decompensated cirrhosis. *Gastroenterology* 2019;157:149-162. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.03.021>.
20. Francoz C, Durand F, Kahn JA, Genyk YS, Nadim MK. Hepatorenal syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019;14:774-781. <https://doi.org/10.2215/cjn.12451018>.
21. Tufoni M, Zaccherini G, Caraceni P, Bernardi M. Albumin: Indications in chronic liver disease. *United European Gastroenterol J* 2020;8:528-535. <https://doi.org/10.1177/2050640620910339>.
22. Bernardi M, Zaccherini G, Caraceni P. Pro: The role of albumin in pre-liver transplant management. *Liver Transpl* 2019;25:128-134. <https://doi.org/10.1002/lt.25356>.
23. Sandi BB, Leão GS, de Mattos AA, de Mattos Â Z. Long-term albumin administration in patients with cirrhosis and ascites: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gastroenterol Hepatol* 2021;36:609-617. <https://doi.org/10.1111/jgh.15253>.
24. Wilkinson P, Sherlock S. The effect of repeated albumin infusions in patients with cirrhosis. *Lancet* 1962;2:1125-1129. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(62\)90895-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(62)90895-4).
25. Gentilini P, Casini-Raggi V, Di Fiore G, Romanelli RG, Buzzelli G, Pinzani M, et al. Albumin improves the response to diuretics in patients with cirrhosis and ascites: results of a randomized, controlled trial. *J Hepatol* 1999;30:639-645. [https://doi.org/10.1016/s0168-8278\(99\)80194-9](https://doi.org/10.1016/s0168-8278(99)80194-9).
26. Romanelli RG, La Villa G, Barletta G, Vizzutti F, Lanini F, Arena U, et al. Long-term albumin infusion improves survival in patients with cirrhosis and ascites: an unblinded randomized trial. *World J Gastroenterol* 2006;12:1403-1407. <https://doi.org/10.3748/wjg.v12.i9.1403>.

27. Caraceni P, Riggio O, Angeli P, Alessandria C, Neri S, Foschi FG, et al. Long-term albumin administration in decompensated cirrhosis (ANSWER): an open-label randomised trial. *Lancet* 2018;391:2417-2429. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)30840-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)30840-7).
28. Solà E, Solé C, Simón-Talero M, Martín-Llahí M, Castellote J, García-Martínez R, et al. Midodrine and albumin for prevention of complications in patients with cirrhosis awaiting liver transplantation. A randomized placebo-controlled trial. *J Hepatol* 2018;69:1250-1259. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.08.006>.
29. China L, Skene SS, Bennett K, Shabir Z, Hamilton R, Bevan S, et al. ATTIRE: Albumin to prevent infection in chronic liver failure: Study protocol for an interventional randomised controlled trial. *BMJ Open* 2018;8:e023754. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-023754>.
30. Jagdish RK, Maras JS, Sarin SK. Albumin in advanced liver diseases: The good and bad of a drug! *Hepatology* 2021;74:2848-2862. <https://doi.org/10.1002/hep.31836>.