

Tovar-Díaz, Lina Paola

Lina Paola Tovar-Díaz

lina.tovar@sanvicentefundacion.com.

Universidad de Antioquia, Colombia

Hepatoología

Asociación Colombiana de Hepatología, Colombia

ISSN: 2711-2330

ISSN-e: 2711-2322

Periodicidad: Semestral

vol. 5, núm. 1, 2024

editor@revistahepatologia.com

Recepción: 02 Octubre 2023

Aprobación: 01 Diciembre 2023

URL: <http://portal.amelica.org/ameli/journal/774/7744789005/>

DOI: <https://doi.org/10.59093/27112330.100>.

Revista Hepatología



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

Resumen: La albúmina sérica humana es la proteína más abundante en el plasma, su estructura molecular le confiere estabilidad, pero también flexibilidad para ligar y transportar un amplio rango de moléculas. Su función oncótica es la propiedad más reconocida que la lleva a introducirse en la terapéutica médica como un expansor de volumen. Sin embargo, en los últimos años se le han adicionado funciones con carácter antioxidante, inmunomodulador y de estabilización endotelial, que hacen presumir que su impacto terapéutico está más allá de sus funciones volumétricas. En los últimos años, específicamente en la cirrosis y la falla hepática aguda sobre crónica, se ha tenido un cambio en el paradigma fisiológico, desde una perspectiva netamente hemodinámica hacia una perspectiva inflamatoria, en donde las funciones oncóticas y no oncóticas de la albúmina están alteradas y tienen un carácter pronóstico en estas entidades. Este conocimiento creciente, desde una perspectiva inflamatoria, hace que se fortalezca el uso terapéutico de la albúmina sérica humana desde las indicaciones tradicionales como prevención de la disfunción circulatoria posparacentesis, prevención y tratamiento de lesión renal aguda, hasta las discusiones para administración a largo plazo en pacientes cirróticos con ascitis.

Palabras clave: albúmina sérica humana, cirrosis hepática, falla hepática aguda sobre crónica, inflamación, ascitis.

Abstract: Human serum albumin is the most abundant protein in plasma, with a molecular structure that provides stability while also allowing flexibility to bind and transport a wide range of molecules. Its oncotic function is the most recognized property, leading to its introduction in medical therapy as a volume expander. However, in recent years, additional functions with antioxidant, immunomodulatory, and endothelial stabilization properties have been identified, suggesting that its therapeutic impact extends beyond its volumetric functions. Specifically, in cirrhosis and acute-on-chronic liver failure, there has been a shift in the pathophysiological paradigm from a purely hemodynamic perspective to an inflammatory perspective, where both oncotic and non-oncotic functions of albumin are altered and have prognostic significance in these conditions. This growing understanding from an inflammatory perspective strengthens the therapeutic use of human serum albumin, not only for traditional indications such as the prevention of post-paracentesis circulatory dysfunction, prevention and treatment of acute kidney injury, but also for discussions regarding long-term administration in cirrhotic patients with ascites.

Keywords: human serum albumin, liver cirrhosis, acute-on-chronic liver failure, inflammation, ascites.

INTRODUCCIÓN

En los últimos años se ha planteado un cambio en el entendimiento fisiopatológico de la cirrosis como una entidad de inflamación sistémica [1,2]. Por ende, los resultados investigativos de orden diagnóstico y terapéutico que se han venido generando se enfocan en la documentación e intervención de la inflamación [2,3,4]. La albúmina sérica humana (ASH) ha sido uno de los tratamientos más frecuentes en pacientes con cirrosis descompensada (CD), y cada vez, con más frecuencia, se reportan efectos más allá de la expansión volumétrica, y que probablemente se explican mejor por su acción como moduladora de la inflamación sistémica [1,3,5]. La presente revisión se propone proveer una actualización sobre el cambio de paradigma fisiopatológico de la CD y la falla hepática aguda sobre crónica (ACLF, del inglés, *Acute-on-Chronic Liver Failure*) como entidades inflamatorias, discutir las propiedades multifuncionales de la albúmina en la cirrosis y explorar los usos terapéuticos actuales y futuros de la albúmina en la cirrosis.

LA ALBÚMINA COMO MOLÉCULA

La albúmina sérica humana (ASH) es la proteína plasmática más abundante, representando el 50 % de las proteínas circulantes en individuos sanos. Comprende 585 aminoácidos, con una gran proporción de aminoácidos ácidos que le dan una carga negativa a pH de 7. Su estructura le confiere gran estabilidad, pero también gran flexibilidad, lo que le permite ligar y transportar un amplio rango de moléculas, tanto endógenas como exógenas [6,7,8] (**figura 1**).

La ASH contiene una cisteína libre en posición 34 (residuo Cys-34) que representa el sitio molecular propicio para tiolación, nitrosilación y oxidación. De hecho, la estructura química de la ASH es susceptible de modificación a través de reacciones enzimáticas y no enzimáticas, incluyendo glicosilación, oxidación reversible y no reversible en la posición Cys-34. La variedad de glicosilación es más encontrada en pacientes diabéticos, mientras que la oxidación en Cys-34 es encontrada con frecuencia en falla hepática aguda y crónica [8,9]. En individuos sanos, la ASH existe predominantemente en una forma reducida (70 % a 80 %) conocida como mercaptoalbúmina (HMA, del inglés, *Human Mercaptoalbumin*), una fracción (20 % a 30 %) existe como compuestos disulfuros conocida como nomercaptoalbúmina 1 (HNMA1) y finalmente existe una pequeña fracción altamente oxidada en la posición Cys-34 llamada nomercaptoalbúmina 2 (HNMA2) [5,10].

La ASH es sintetizada exclusivamente por los hepatocitos. En individuos sanos la producción de albúmina es cercana a 9 a 12 g/día. Una vez producida es liberada directamente al espacio intravascular sin almacenamiento intracelular. De la cantidad de albúmina total, 30 % a 40 % se conserva en el espacio intravascular y el resto se distribuye en el espacio intersticial. A pesar de que la ASH es conocida como una molécula extracelular, puede ser endocitada por varios tipos celulares, incluyendo el endotelio. Después de la endocitosis, la ASH puede ser catabolizada por degradación lisosomal o liberada de nuevo al espacio extravascular [5,11]. Su vida media total es cercana a 19 días, pero esto puede alterarse en estados de enfermedad [11].

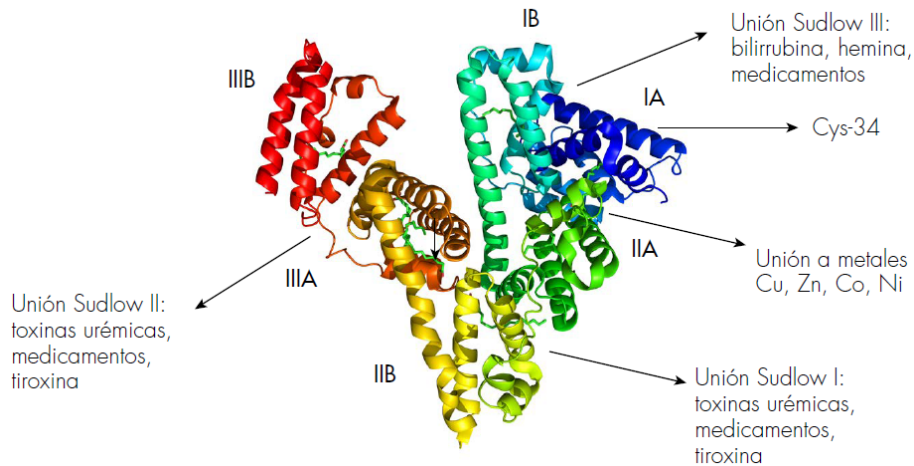


FIGURA 1.

Estructura de la molécula de albúmina que indica sus subdominios (IA, IB, IIA, IIB, IIIA, IIIB) y los sitios de unión a moléculas exógenas y endógenas: Sudlow I, II, III y unión a metales. Como reguladora de estrés oxidativo presenta varios sitios de unión a radicales libres de oxígeno, siendo el más importante el residuo Cys-34.

FUNCIONES DE LA ALBÚMINA

La ASH es responsable de cerca del 70 % de la presión oncótica plasmática; y es explicada no solo por su alta concentración, sino también por el denominado efecto Gibbs-Donnan, en donde la carga eléctrica negativa atrae moléculas de sodio y agua al compartimento intravascular [12]. La función oncótica es la propiedad más reconocida de la ASH que la lleva a introducirse en la terapéutica médica como un expansor de volumen [1,8]; sin embargo, se han venido adicionando funciones con carácter antioxidante [9,10], inmunomodulador [13,14,15] y de estabilización endotelial [16], que se describen con más detalle en la **figura 2**.

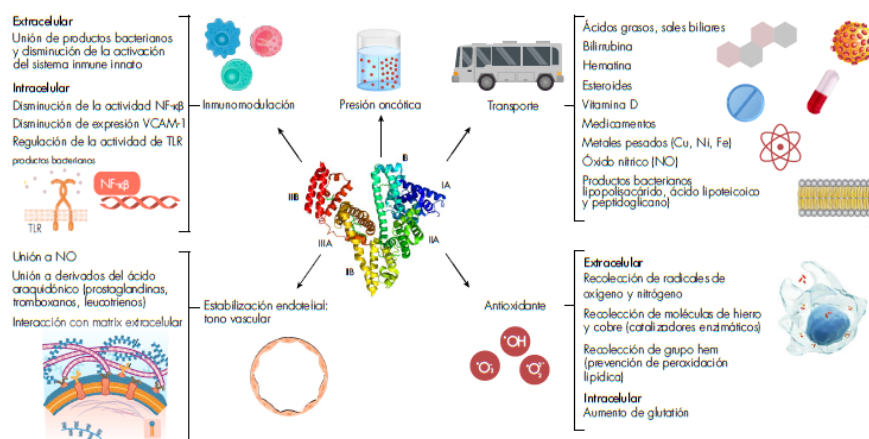


FIGURA 2.

Funciones de la albúmina. La albúmina es una molécula multifuncional cuyas propiedades biológicas derivan de su ubicación (intravascular, extravascular e intracelular), alta concentración y carga negativa.

Demuestra una alta capacidad de unión y transporte de diversas moléculas endógenas y exógenas, incluyendo radicales libres, metales y grupo hem, que le confieren actividad antioxidante. Su capacidad de inactivación de productos bacterianos como lipopolisacáridos, la unión a derivados del ácido araquidónico, además de la regulación de sistemas intracelulares como el factor nuclear kappa-beta (NFκB), y la disminución de moléculas de adhesión inflamatorias como VCAM-1 (del inglés, *Vascular Cell Adhesion Molecule-1*), la hacen una molécula con capacidad de inmunomodulación y estabilización endotelial.

LA CIRROSIS COMO ENTIDAD INFLAMATORIA

La cirrosis es una enfermedad crónica hepática caracterizada por fibrosis difusa, alteración del flujo venoso intrahepático, hipertensión portal y falla hepática. El período de la enfermedad que precede a la ocurrencia de complicaciones es denominado cirrosis compensada (CC), en contraposición a la cirrosis descompensada (CD), entidad caracterizada por la aparición de complicaciones por hipertensión portal, siendo las más frecuentes ascitis, hemorragia variceal y encefalopatía hepática. Tras la aparición de estas complicaciones el pronóstico es pobre, dado por una supervivencia de 3 a 5 años. En ocasiones, sobre todo en CD se agrega la ACLF, un síndrome clínico caracterizado por la descompensación aguda de la cirrosis, la presencia de falla orgánica (de un solo órgano o múltiples, que pueden ser tanto hepáticas como extrahepáticas) y una alta probabilidad de muerte a corto plazo (probabilidad del 30 % al 50 % en el primer mes) [4,17].

Desde la fisiopatología clásica el evento cardinal para el desarrollo de CD es un cambio hemodinámico que consiste en la reducción progresiva de la volemia efectiva [18,19]. Esta hipovolemia es el producto de una caída de la resistencia vascular sistémica (RVS), mucho más acentuada en el área esplácnica debida al aumento de óxido nítrico (NO), endocannabinoides y monóxido de carbono (CO). Esto evoca la activación compensatoria de los sistemas neurohumorales disponibles para promover la vasoconstricción y retención renal de sodio y agua, incluyendo el sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA), el sistema nervioso simpático (SNS) y la hormona antidiurética (ADH) [2,3,20]. En este escenario fisiopatológico resulta esencial la preservación de la volemia como meta terapéutica primaria [3,21].

Complementaria a esta perspectiva hemodinámica clásica se ha documentado que la cirrosis es una enfermedad asociada a la inflamación sistémica [22]. Marcadores como la proteína C reactiva (PCR), las citoquinas proinflamatorias, los marcadores de activación del macrófago y el estrés oxidativo están presentes [23,24]. De hecho, el grado de inflamación sistémica se va incrementando a medida que la enfermedad

progresa, siendo menor en la CD y mucho mayor en la ACLF [2,25,26]. Los disparadores inflamatorios mejor documentados son:

Patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPS)

La cirrosis se caracteriza por la traslocación de bacterias viables, o solo algunos productos altamente inmunogénicos conocidos como PAMPS (del inglés, *Pathogen-Associated Molecular Patterns*), desde la luz intestinal. Las bacterias viables son destruidas por el sistema inmune entérico, pero los PAMPS son reconocidos por los receptores de reconocimiento de patrones (PRRs, del inglés, *Pattern Recognition Receptors*) localizados en la superficie de las células del sistema inmune innato o epiteliales. Una vez reconocidos los PAMPS se activa una cadena proinflamatoria originalmente diseñada e indispensable para combatir bacterias invasivas. Sin embargo, una activación crónica o excesiva puede causar daño colateral (también llamado inmunopatología) y evocar una respuesta compensatoria antiinflamatoria que lleva a la supresión inmune y al riesgo de segundas infecciones. Esta inflamación sistémica estéril (sin bacterias invasivas viables) es común en CD, y prácticamente es la norma en ACLF [23,27].

Patrones moleculares asociados a daño (DAMPS)

Los PRRs no solo reconocen material bacteriano, sino que también son sensibles a las moléculas del huésped liberadas en procesos de muerte celular. Disparadores como la hepatitis alcohólica, hepatitis por virus B, medicamentos o sepsis inducen la muerte de hepatocitos, y sus productos moleculares serán reconocidos por los PRRs activando la respuesta inmune, de igual manera a lo que hacen los DAMPS (del inglés, *Danger-Associated Molecular Patterns*) [28].

Infecciones

Finalmente, se mencionan las infecciones bacterianas como el tercer mecanismo de inducción de inflamación. La traslocación bacteriana recurrente del cirrótico activa de manera constante el sistema inmune innato, de modo que cuando exista una infección bacteriana la respuesta del sistema inmune será exagerada [23,27].

Las hipótesis hemodinámica e inflamatoria no son excluyentes, de hecho, favorecen la formación de un círculo vicioso en donde los mediadores inflamatorios inducen vasodilatación sistémica y disminución de contractilidad cardíaca, con la consecuente disfunción circulatoria. Estos mediadores también contribuyen directamente al daño de órganos tras inducir daño celular y coagulación microvascular [2,29] (**figura 3**).

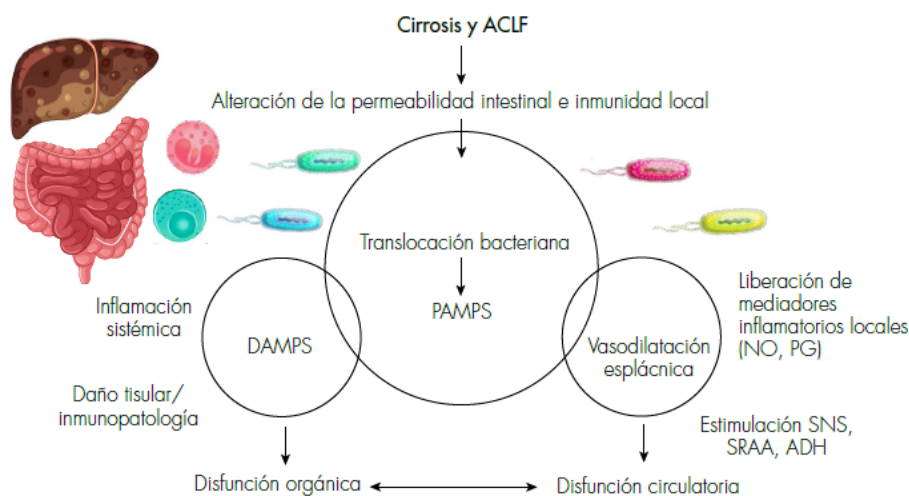


FIGURA 3.

Fisiopatología inflamatoria de la cirrosis descompensada (CD) y la falla hepática aguda sobre crónica (ACLF). El evento inicial es la alteración de la permeabilidad intestinal que facilita la traslocación bacteriana y la entrada de PAMPS (patrones moleculares asociados a patógenos) desde el lumen intestinal hasta la sangre. A nivel local facilita la liberación de mediadores inflamatorios como óxido nítrico (NO) y prostaglandinas (PG), que llevarán a la vasodilatación esplácica y la estimulación de sistemas reguladores: SRAA (sistema renina angiotensina aldosterona), SNS (sistema nervioso simpático) y ADH (hormona antidiurética), que perpetuarán la traslocación bacteriana y la vasodilatación esplácica. También habrá una intensa inflamación sistémica que puede ocasionar liberación de DAMPS (patrones moleculares asociados a daño), daño tisular colateral (inmunopatología) y disfunción orgánica múltiple.

ALTERACIÓN ESTRUCTURAL Y FUNCIONAL DE LA ALBÚMINA EN CIRROSIS

La cirrosis es un estado patológico bien conocido por cursar con hipoalbuminemia, que no solo es un marcador de enfermedad, sino que tiene un carácter pronóstico importante, incluida en puntuaciones como el Child-Pugh. La evidencia creciente de la multifuncionalidad de la albúmina ha traído a la literatura un concepto reciente denominado “concentración efectiva de albúmina”, en el cual la función de la ASH no está relacionada solo a los niveles circulantes, sino a la cantidad de ASH que está biológica y estructuralmente intacta [2,11].

La ASH en la cirrosis está sujeta a varias modificaciones postranscripcionales, probablemente como resultado del ambiente proinflamatorio y prooxidante propio de la enfermedad. Las alteraciones mejor descritas se expresan en términos de glicosilación u oxidación de la molécula, siendo el aumento de las fracciones HNMA1 y HNMA2 las más representativas [9,30]. Estas isoformas dañadas de la ASH, cuando son acumuladas en el espacio intravascular, contribuyen activamente al aumento de la respuesta inflamatoria sistémica. Se han visto vinculadas en el aumento de producción de citoquinas y la activación leucocitaria y plaquetaria [31,32]. Así las cosas, la capacidad inmunomoduladora de la ASH está profundamente influenciada por su estado redox: podría actuar como un agente proinflamatorio cuando está oxidada, mientras que puede balancear la respuesta inmune cuando predomina en su estado reducido [33].

Varias técnicas para medir la capacidad funcional de la albúmina han sido descritas [9]. Lo documentado hasta ahora muestra que los pacientes con CD y ACLF tienen una función reducida de la ASH, y que esta alteración en la funcionalidad se correlaciona con la gravedad de la enfermedad. Por ejemplo, los niveles séricos de HNMA2 parecen ser predictores de supervivencia en pacientes con CD [30,34].

La conclusión parcial hasta este momento es que los cambios postranscripcionales de la ASH, que generan una disminución funcional de la molécula, son importantes no solo en la fisiopatología de la enfermedad, sino que también son marcadores pronósticos tanto en CD como en ACLF [30,34].

USOS TERAPÉUTICOS DE LA ALBÚMINA EN CIRROSIS

Desde una perspectiva farmacológica, la ASH no solo aporta su potencial oncótico, sino también su capacidad como molécula transportadora, antioxidante, inmunomoduladora y de estabilización endotelial a la hora de prevenir y tratar las complicaciones propias de la CD y la ACLF [2,5,6] (figura 4). La traducción clínica que se hace a estos elementos fisiopatológicos será descrita a continuación.

Disfunción circulatoria posparacentesis (DCPP)

La paracentesis es la primera línea de manejo en pacientes con ascitis a tensión y ascitis refractaria [35]. Cuando este procedimiento se realiza en altos volúmenes y sin sustitución plasmática, hay un descenso del volumen efectivo circulante que lleva a un incremento significativo (>50 %) de los niveles de actividad de renina plasmática 4 a 6 días después de la paracentesis [36,37]. Esto genera una alta tasa de recurrencia de ascitis, hiponatremia dilucional, falla renal, rehospitalización y muerte, que se verán inclusive meses después de la paracentesis [1,38].

Hacia 1980 fue demostrado, por primera vez, que la ASH mejoraba la disfunción circulatoria y prevenía la ocurrencia de la DCPP [38,39]. Desde ese momento, la ASH ha sido comparada con cristaloides y otros coloides, arrojando como conclusiones que disminuye la probabilidad de DCPP en un 66 %, hiponatremia en un 42 % y muerte en un 36 % [39,40,41]. Este efecto se ve en paracentesis de alto volumen (>5 L) y con dosificaciones usuales de albúmina de 6 g a 8 g por cada litro de ascitis removido [41,42].

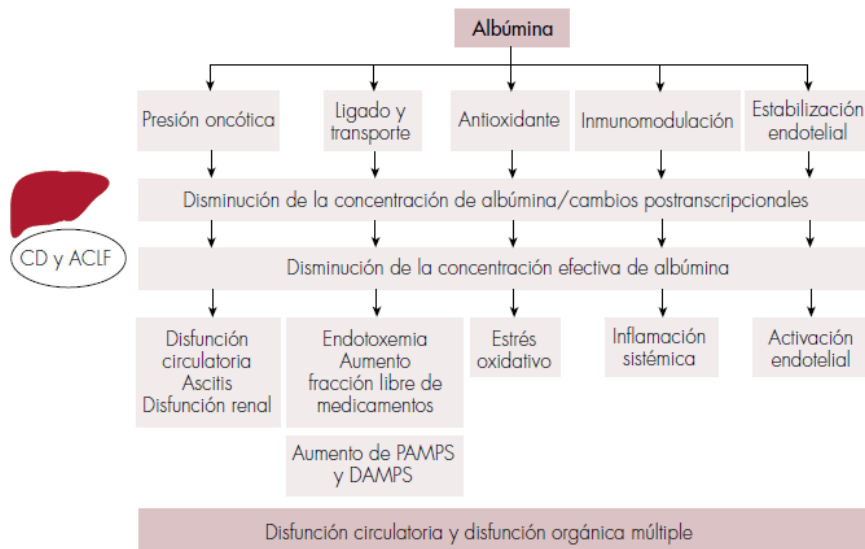


FIGURA 4.

Efectos biológicos de la alteración de la albúmina en cirrosis descompensada (CD) y falla hepática aguda sobre crónica (ACLF). La albúmina tiene propiedades multifuncionales que son alteradas en CD y ACLF debido a una disminución en su concentración y una alteración funcional, incluyendo la oxidación de la molécula. Esto puede llevar a un amplio rango de consecuencias biológicas que conducen a la disfunción orgánica múltiple que caracteriza a la CD y la ACLF.

Prevención de la lesión renal aguda en peritonitis bacteriana espontánea

La peritonitis bacteriana espontánea (PBE) es una infección grave del líquido ascítico, diagnosticada mediante un recuento de >250 células/mm³ polimorfonucleares en ausencia de infección intraabdominal o malignidad [35]. Cerca de 1/3 de los pacientes con PBE desarrollarán lesión renal aguda (LRA), independiente de la resolución de la infección, con un impacto directo en la mortalidad hospitalaria (42 % con LRA y 7 % sin LRA) [43,44]. La alta incidencia de la LRA es mediada por una respuesta inflamatoria exagerada a la infección que es propia de los cirróticos, además de un deterioro cardiocirculatorio crónico característico del cirrótico con ascitis, que en últimas llevará a una reducción de la volemia efectiva y perfusión renal [45].

Las primeras documentaciones clínicas de las propiedades no-oncóticas de la ASH fueron reportadas en pacientes con PBE cuando la ASH fue comparada con el hidroxietil almidón (HES, del inglés, *Hydroxyethyl Starch*) [46]. En este estudio piloto la ASH demostró un aumento del volumen circulante, RVS y gasto cardiaco, además de una disminución de los niveles de factor de von Willebrand, factor VIII y NO, elementos que no fueron vistos con HES.

Posterior a este estudio exploratorio, se publica en 1999 [47] el primer ensayo clínico agregando ASH al tratamiento antibiótico estándar (cefotaxime) a dosis de 1,5 g/kg (máximo 100 g día) dentro de las primeras seis horas del diagnóstico de PBE y 1 g/kg al tercer día de manejo. El objetivo primario de este ensayo clínico fue evaluar el impacto de la adición de ASH en la mortalidad y desarrollo de LRA, esta última entendida como concentraciones de creatinina (Cr) mayores a 1,5 mg/dL o concentraciones de nitrógeno ureico sanguíneo (BUN) mayores a 30 mg/dL. Los resultados mostraron que, a pesar de lograr tasas de curación microbiológica similar, la incidencia de LRA se redujo de 33 % en el grupo de solo cefotaxime a 10 % en aquellos tratados con ASH más cefotaxime. Las tasas de mortalidad a 3 meses también se redujeron en números similares: 10 % en el grupo de ASH más antibiótico versus 30 % en el grupo de solo antibiótico. Metaanálisis posteriores han confirmado este impacto en LRA y mortalidad [48].

Diagnóstico y tratamiento del síndrome hepatorenal-lesión renal aguda

El síndrome hepatorenal (SHR) es uno de los posibles fenotipos de disfunción renal que ocurren en pacientes con enfermedad hepática, en especial aquellos con cirrosis y ascitis. Su definición ha cambiado en las últimas décadas hasta acoplarse en los consensos con la propuesta hecha en las guías KDIGO [35]. Es así como los términos de LRA, enfermedad renal aguda (ERA) y enfermedad renal crónica (ERC) reemplazaron las definiciones iniciales de síndrome hepatorenal tipo I y II. Específicamente la ASH se usa en el diagnóstico y tratamiento del síndrome hepatorenal con lesión renal aguda (SHR-LRA), en donde la marcada vasoconstricción renal, mediada por la inflamación local y sistémica, además de la hiperactivación de los sistemas vasoconstrictores endógenos, son los principales eventos fisiopatológicos [49].

La definición del SHR-LRA requiere un aumento de la Cr sérica de 0,3 mg/dL dentro de 48 horas, o un incremento de la Cr sérica $>1,5$ veces por encima de la basal, en los 7 días anteriores. Para su diagnóstico, además del citado aumento de la Cr, se requiere la ausencia de enfermedad renal parenquimatosa (definida por la ausencia de proteinuria >500 mg/dL, ausencia de hematuria >50 glóbulos rojos por campo de alto poder y una ecografía normal), exclusión del uso actual o reciente de medicamentos nefrotóxicos (medios de contraste, AINES y diuréticos), ausencia de choque y, en lo que respecta a la presente revisión, su tratamiento inicia con el retiro de diuréticos y el aporte de ASH a dosis de 1 gr/kg/día por 2 días. El uso de ASH en este escenario no solo es necesario para repletar el volumen y descartar componentes prerrenales de LRA por hipovolemia (70 % de los casos), sino que también contrarresta el estado de vasodilatación sistémica que lleva a una reducción de la volemia efectiva que hace parte de la fisiopatología del SHR [35,49].

Una vez definidos los criterios diagnósticos de SHR-LRA, la ASH también hace parte de la terapéutica junto al uso de vasoconstrictores (sobre todo terlipresina) [50,51]. A dosis usuales de ASH de 20 a 40 g/día (hasta por 2 semanas), y mientras sea administrado el vasoconstrictor, se ha evidenciado aumento en las tasas de resolución de LRA y una disminución de la mortalidad, aun cuando la evidencia debe ser tomada con cautela dada su baja cualificación [51,52,53].

Administración de albúmina a largo plazo

La ascitis es la complicación más frecuentemente vista en CD, ocurre en cerca del 50 % de los pacientes dentro de los primeros 10 años del diagnóstico, y se asocia con un empeoramiento en el pronóstico. El tratamiento usual consiste en la administración de diuréticos junto a la restricción del aporte de sodio. Cerca del 10 % de los pacientes por año desarrollarán ascitis refractaria, complicación consistente en la resistencia o no tolerancia a los diuréticos. A su vez, esta ascitis refractaria se correlacionará con mayores tasas de LRA, hiponatremia y PBE con un deterioro marcado en la sobrevida (aproximadamente de 30 % a 2 años) [21,35].

Una estrategia terapéutica capaz de modificar la historia natural de la enfermedad mediante la prevención del desarrollo de complicaciones, mejoría en la sobrevida, calidad de vida y costos para el sistema de salud es una estrategia aún no alcanzada por completo en CD. De hecho, el enfoque actual es el manejo individual de cada complicación y la evaluación de la susceptibilidad o no de trasplante hepático (TH) [35]. El uso de la ASH a largo plazo resulta prometedor dado el trasfondo fisiopatológico multimodal que pudiera intervenir, como ya se describió previamente.

En el ANSWER (del inglés, *Albumin for the treatment of ascites in patients with hepatic cirrhosis*) [54], un estudio abierto, aleatorizado y multicéntrico publicado en el año 2018, donde 440 pacientes con ascitis no complicada, pero persistente a pesar de diuréticos, fueron aleatorizados a recibir TMO (terapia médica óptima) vs. TMO más ASH (40 g dos veces por semana por 2 semanas y luego 40 g/semana por 18 meses), fue vista una mejoría significativa en la sobrevida global en los pacientes que recibieron ASH (77 %) con respecto a los de solo TMO (66 %). El análisis de riesgo multivariado tras considerar TIPS (derivación portosistémica transyugular intrahepática) y TH como eventos productores de sesgo, mostró que la administración de ASH fue la única variable protectora. El uso a largo plazo de ASH también demostró una disminución tanto de la necesidad de paracentesis como de pacientes con ascitis refractaria en cerca del 50 %. Más allá de lo anterior, las tasas de PBE, infecciones no PBE, LRA y encefalopatía hepática disminuyeron entre un 27 % a 70 % en el grupo de intervención con ASH. Como producto combinado de lo anterior, hubo una disminución en las tasas de hospitalización y días de estancia hospitalaria. No hubo impacto en las tasas de sangrado variceal.

En contraposición a lo anterior, también se publica en el año 2018 un ensayo clínico controlado con placebo: MACHT study (del inglés, *Midodrine and Albumin for Cirrhotic patients in the waiting list for liver Transplantation*) [55], que reclutó 196 pacientes con CD aleatorizados para recibir por 1 año TMO más placebo versus TMO más ASH (40 g cada 15 días) y midodrine (medicamento oral alfa-1-agonista) en dosis de 15 a 30 mg/día titulados acorde a una respuesta presora arterial. El tratamiento con midodrine más ASH no modificó la mortalidad ni la incidencia de complicaciones por CD (LRA, hiponatremia, infecciones bacterianas, encefalopatía hepática o sangrado gastrointestinal). Solo se asoció con una ligera disminución de los niveles de renina y noradrenalina, sin cambiar significativamente la presión arterial.

Los resultados del ANSWER y del MATCH no son contradictorios si se revisan con detalle las intervenciones realizadas y los grupos de pacientes en los cuales fueron aplicadas. Tal vez las diferencias más grandes radican en:

- La gravedad de los pacientes. El estudio MATCH reclutaba pacientes en lista de TH con un MELD promedio de 17 puntos que solo fueron expuestos al tratamiento en una media de 63 días, mientras

eran trasplantados o fallecían. En contraposición, el estudio ANSWER reclutaba pacientes con un MELD promedio de 12 puntos con un seguimiento continuo de 18 meses.

- La dosificación de la ASH era bastante diferente en los dos ensayos clínicos. Mientras el ANSWER utilizaba 40 g semanales con una dosis de carga inicial por 2 semanas, el MATCH solo lo hacía de forma quincenal. De hecho, el ANSWER asegura que a esta dosificación los niveles séricos de ASH aumentan de 0,6 g/dL a 0,8 g/dL hasta alcanzar un promedio de 4 g/dL en los primeros 2 meses de intervención; diferente a lo anterior, el MATCH solo logra ascenso de ASH de 0,5 g/dL hasta un promedio de 3,5 g/dL, sin que haya una diferencia importante con respecto al placebo.

En esta diferencia metodológica probablemente radiquen las distintas conclusiones de los ensayos clínicos. Un punto importante que se abre paso para la discusión en la literatura es que de realizarse la prescripción de la ASH a largo plazo deberá ajustarse acorde a unos rangos en los niveles séricos; los más experimentales abren la puerta a perseguir unos niveles funcionales idóneos que vayan concatenados al concepto de concentración efectiva de ASH [2]. La puerta investigativa queda abierta para definir si el uso crónico de ASH impactará de forma multimodal en los desenlaces clínicos, al igual que queda por definir a quiénes, cuánto, cómo y cuándo deberá administrarse [56].

CONCLUSIONES

En los últimos años se ha dado un cambio en el entendimiento de la biología de la cirrosis y sus complicaciones, al igual que de la biología de la ASH. El rasgo distintivo es reconocer la cirrosis como un estado de inflamación sistémica que se va potenciando a medida que avanzan las complicaciones y la ACLF. En este sentido, el tratamiento con ASH no solo interviene en la disfunción circulatoria, sino también en la inflamación disregulada. A los usos actuales en LRA, DCP y PBE, resulta prometedor plantear que el uso crónico de ASH podría impactar de forma sincrónica en la prevención y el tratamiento de las complicaciones por cirrosis.

REFERENCIAS

1. Arroyo V, García-Martínez R, Salvatella X. Human serum albumin, systemic inflammation, and cirrhosis. *J Hepatol* 2014;61:396-407. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.04.012>.
2. 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>.
3. Bernardi M, Moreau R, Angeli P, Schnabl B, Arroyo V. Mechanisms of decompensation and organ failure in cirrhosis: From peripheral arterial vasodilation to systemic inflammation hypothesis. *J Hepatol* 2015;63:1272-1284. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.07.004>.
4. Arroyo V, Moreau R, Kamath PS, Jalan R, Ginès P, Nevens F, et al. Acute-on-chronic liver failure in cirrhosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2: 16041. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.41>.
5. Garcia-Martinez R, Caraceni P, Bernardi M, Gines P, Arroyo V, Jalan R. Albumin: Pathophysiologic basis of its role in the treatment of cirrhosis and its complications. *Hepatology* 2013;58:1836-1846. <https://doi.org/10.1002/hep.26338>.
6. Tufoni M, Baldassarre M, Zaccherini G, Antognoli A, Caraceni P. Hemodynamic and systemic effects of albumin in patients with advanced liver disease. *Curr Hepatol Rep* 2020;19:147-158. <https://doi.org/10.1007/s11901-020-00521-1>.
7. Fanali G, Di Masi A, Trezza V, Marino M, Fasano M, Ascenzi P. Human serum albumin: from bench to bedside. *Mol Asp Med* 2012;33:209-90. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2011.12.002>.

8. Quinlan GJ, Martin GS, Evans TW. Albumin: biochemical properties and therapeutic potential. *Hepatology* 2005;41:1211-1219. <https://doi.org/10.1002/hep.20720>.
9. Oetl K, Marsche G. Redox state of human serum albumin in terms of cysteine-34 in health and disease. *Methods Enzymol* 2010;474: 181-95. [https://doi.org/10.1016/S0076-6879\(10\)74011-8](https://doi.org/10.1016/S0076-6879(10)74011-8).
10. Naldi M, Baldassarre M, Domenicali M, Bartolini M, Caraceni P. Structural and functional integrity of human serum albumin: analytical approaches and clinical relevance in patients with liver cirrhosis. *J Pharm Biomed Anal* 2017;144:138-53. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2017.04.023>.
11. Spinella R, Sawhney R, Jalan R. Albumin in chronic liver disease: Structure, functions and therapeutic implications. *Hepatol Int* 2015;10:124-132. <https://doi.org/10.1007/s12072-015-9665-6>.
12. Kragh-Hansen U, Chuang VT, Otagiri M. Practical aspects of the ligand-binding and enzymatic properties of human serum albumin. *Biol Pharm Bull* 2002;25:695-704. <https://doi.org/10.1248/bpb.25.695>.
13. Gioannini TL, Zhang DS, Teghanemt A, Weiss JP. An essential role for albumin in the interaction of endotoxin with lipopolysaccharide-binding protein and sCD14 and resultant cell activation. *J Biol Chem* 2002;277:47818-47825. <https://doi.org/10.1074/jbc.M206404200>.
14. Yang J, Petersen CE, Ha CE, Bhagavan NV. Structural insights into human serum albumin-mediated prostaglandin catalysis. *Protein Sci* 2009;11:5385-45. <https://doi.org/10.1110/ps.28702>.
15. Di Masi A, Leboffe L, Polticelli F, Tonon F, Zennaro C, Caterino M, et al. Human serum albumin is an essential component of the host defense mechanism against *Clostridium difficile* intoxication. *J Infect Dis* 2018;218:1424-1435. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiy338>.
16. Kremer H, Baron-Menguy C, Tesse A, Gallois Y, Mercat A, Henrion D, et al. Human serum albumin improves endothelial dysfunction and survival during experimental endotoxemia: concentration-dependent properties. *Crit Care Med* 2011;39: 1414-1422. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e318211ff6e>.
17. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 2006;44:217-231. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2005.10.013>.
18. Møller S, Bendtsen F. The pathophysiology of arterial vasodilatation and hyperdynamic circulation in cirrhosis. *Liver Int* 2018;38:570-580. <https://doi.org/10.1111/liv.13589>.
19. Hennenberg M, Trebicka J, Sauerbruch T, Heller J. Mechanisms of extrahepatic vasodilation in portal hypertension. *Gut* 2008;57:1300-1314. <https://doi.org/10.1136/gut.2007.144584>.
20. Solà E, Ginès P. Renal and circulatory dysfunction in cirrhosis: current management and future perspectives. *J Hepatol* 2010;53:1135-1145. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.08.001>.
21. Tsochatzis EA, Gerbes AL. Diagnosis and treatment of ascites. *J Hepatol* 2017;67:184-185. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.01.011>.
22. Tilg H, Wilmer A, Vogel W, Herold M, Nölchen B, Judmaier G, et al. Serum levels of cytokines in chronic liver diseases. *Gastroenterology* 1992;103:264-274. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(92\)91122-k](https://doi.org/10.1016/0016-5085(92)91122-k).
23. Albillos A, Lario M, Álvarez-Mon M. Cirrhosis-associated immune dysfunction: distinctive features and clinical relevance. *J Hepatol* 2014;61:1385-1396. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.08.010>.
24. Trebicka J, Amoruso A, Pitarch C, Titos E, Alcaraz-Quiles J, Schierwagen R, et al. Addressing profiles of systemic inflammation across the different clinical phenotypes of acutely decompensated cirrhosis. *Front Immunol* 2019;10:476. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00476>.
25. Clària J, Stauber RE, Coenraad MJ, Moreau R, Jalan R, Pavesi M, et al. Systemic inflammation in decompensated cirrhosis: characterization and role in acute-on-chronic liver failure. *Hepatology* 2016;64:1249-1264. <https://doi.org/10.1002/hep.28740>.
26. Solé C, Solà E, Morales-Ruiz M, Fernández G, Huelin P, Graupera I, Moreira R, et al. Characterization of inflammatory response in acute-on-chronic liver failure and relationship with prognosis. *Sci Rep* 2016;6:32341. <https://doi.org/10.1038/srep32341>.
27. Wiest R, Lawson M, Geuking M. Pathological bacterial translocation in liver cirrhosis. *J Hepatol* 2014;60:197-209. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.07.044>.

28. Kubes P, Mehal WZ. Sterile inflammation in the liver. *Gastroenterology* 2012;143:1158-1172. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.09.008>.
29. Iwakiri Y, Groszmann RJ. The hyperdynamic circulation of chronic liver diseases: from the patient to the molecule. *Hepatology* 2006;43:S121-131. <https://doi.org/10.1002/hep.20993>.
30. Oettl K, Birner-Gruenberger R, Spindelboeck W, Stueger HP, Dorn L, Stadlbauer V, et al. Oxidative albumin damage in chronic liver failure: relation to albumin binding capacity, liver dysfunction and survival. *J Hepatol* 2013;56:978-983. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.06.013>.
31. O'Brien AJ, Fullerton JN, Massey KA, Auld G, Sewell G, James S, et al. Immunosuppression in acutely decompensated cirrhosis is mediated by prostaglandin E2. *Nat Med* 2014;20:1-8. <https://doi.org/10.1038/nm.3516>.
32. Alcaraz-Quiles J, Casulleras M, Oettl K, Titos E, Flores-Costa R, Duran-Güell M, et al. Oxidized albumin triggers a cytokine storm in leukocytes through p38 MAP kinase: role in systemic inflammation in decompensated cirrhosis. *Hepatology*. 2018;68:1937-1952. <https://doi.org/10.1002/hep.30135>.
33. China L, Maini A, Skene SS, Shabir Z, Sylvestre Y, Colas RA, et al. Albumin counteracts immune-suppressive effects of lipid mediators in patients with advanced liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16:738-747. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.08.027>.
34. Domenicali M, Baldassarre M, Giannone FA, Naldi M, Mastroroberto M, Biselli M, et al. Posttranscriptional changes of serum albumin: clinical and prognostic significance in hospitalized patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2014;60:1851-1860. <https://doi.org/10.1002/hep.27322>.
35. Angeli P, Bernardi M, Villanueva C, Francoz C, Mookerjee RP, Trebicka J, et al. EASL clinical practice guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2018;69:406-460. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.024>.
36. Pozzi M, Osculati G, Boari G, Serboli P, Colombo P, Lambrughi C, et al. Time course of circulatory and humoral effects of rapid total paracentesis in cirrhotic patients with tense, refractory ascites. *Gastroenterology* 1994;106:709-719. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(94\)90706-4](https://doi.org/10.1016/0016-5085(94)90706-4).
37. Ruiz del Arbol L, Monescillo A, Jimenez W, et al. Paracentesis-induced circulatory dysfunction: mechanism and effect on hepatic hemodynamics in cirrhosis. *Gastroenterology* 1997;113:579-586. <https://doi.org/10.1053/gast.1997.v113.pm9247479>.
38. Ginès P, Tito LV, Arroyo V, et al. Randomized comparative study of therapeutic paracentesis with and without intravenous albumin in cirrhosis. *Gastroenterology* 1988;94: 1493-1502. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(88\)90691-9](https://doi.org/10.1016/0016-5085(88)90691-9).
39. Sola-Vera J, Miñana J, Ricart E, et al. Randomized trial comparing albumin and saline in the prevention of paracentesis-induced circulatory dysfunction in cirrhotic patients with ascites. *Hepatology* 2003;37:1147-1153. <https://doi.org/10.1053/jhep.2003.50169>.
40. Abdel-Khalek EE, Arif SE. Randomized trial comparing human albumin and hydroxyethyl starch 6% as plasma expanders for treatment of patients with liver cirrhosis and tense ascites following large volume paracentesis. *Arab J Gastroenterol* 2010;11:24-29. <https://doi.org/10.1016/j.ajg.2010.01.006>.
41. Bernardi M, Caraceni P, Navickis RJ, Wilkes MM. Albumin infusion in patients undergoing large-volume paracentesis: A meta-analysis of randomized trials. *Hepatology* 2012;55:1172-1181. <https://doi.org/10.1002/hep.24786>.
42. Caraceni P, Angeli P, Prati D, Bernardi M, Alessandria C, Riggio O, et al. AISF-SIMTI position paper: The appropriate use of albumin in patients with liver cirrhosis. *Dig Liver Dis* 2016;48:4-15. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2015.11.008>.
43. Follo A, Love JM, Navasa M, Planas R, Fornas X, Francitorra A, et al. Renal impairment after spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors and prognosis. *Hepatology* 1994; 20:1495-1501. <https://doi.org/10.1002/hep.1840200619>.

44. Tandon P, Garcia-Tsao G. Renal dysfunction is the most important independent predictor of mortality in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 260-5. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2010.11.038>.
45. Ruiz-del Arbol L, Urman J, Fernández J, et al. Systemic, renal, and hepatic hemodynamic derangement in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 2003; 38: 1210-1218. <https://doi.org/10.1053/jhep.2003.50447>.
46. Fernández J, Monteagudo J, Bargallo X, Jiménez W, Bosch J, Arroyo V, et al. A randomized unblinded pilot study comparing albumin versus hydroxyethyl starch in spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 2005;42:627-634. <https://doi.org/10.1002/hep.20829>.
47. Sort P, Navasa M, Arroyo V, Aldeguer X, Planas R, Ruiz-del Arbol L, et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 1999;341:403-409. <https://doi.org/10.1056/nejm199908053410603>.
48. Salerno F, Navickis RJ, Wilkes MM. Albumin infusion improves outcomes of patients with spontaneous bacterial peritonitis: A meta-analysis of randomized trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:123-130. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2012.11.007>.
49. Simonetto DA, Gines P, Kamath PS. Hepatorenal syndrome: pathophysiology, diagnosis, and management. *BMJ* 2020;370:m2687. <https://doi.org/10.1136/bmj.m2687>.
50. Moreau R, Lebrec D. The use of vasoconstrictors in patients with cirrhosis: type 1 HRS and beyond. *Hepatology* 2006;43:385-394. <https://doi.org/10.1002/hep.21094>.
51. Allegretti AS, Israelsen M, Krag A, Jovani M, Goldin AH, Schulman AR, Winter RW, Gluud LL. Terlipressin versus placebo or no intervention for people with cirrhosis and hepatorenal syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;6:CD005162. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005162.pub4>.
52. Israelsen M, Krag A, Allegretti AS, Jovani M, Goldin AH, Winter RW, Gluud LL. Terlipressin versus other vasoactive drugs for hepatorenal syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;9:CD011532. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011532.pub2>.
53. Wang H, Liu A, Bo W, Feng X, Hu Y. Terlipressin in the treatment of hepatorenal syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Medicine* 2018;97:e0431. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000010431>.
54. 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).
55. Solà E, Solà C, Simón-Talero M, Martín-Llahí M, Castellote J, Garcia-Martínez R, et al. Midodrine and albumin for prevention of complications in patients with cirrhosis awaiting liver transplantation. A randomized placebo-controlled trial. *J Hepatology* 2018;69:1250-1259. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.08.006>.
56. González-Domínguez EH, Marín-Tirado HA, Torres-Cueva GA. Uso de albúmina a largo plazo en el paciente cirrótico. Revisión sistemática. *Hepatología* 2023;4:25-36. <https://doi.org/10.52784/27112330.164>.