MÁSTER EN HEPATOLOGÍA

Universidad Autónoma de Madrid

Universidad de Alcalá

“Uso de la albúmina en la cirrosis descompensada”

Agustín Albillos

Hospital Universitario Ramón y Cajal, IRYCIS,

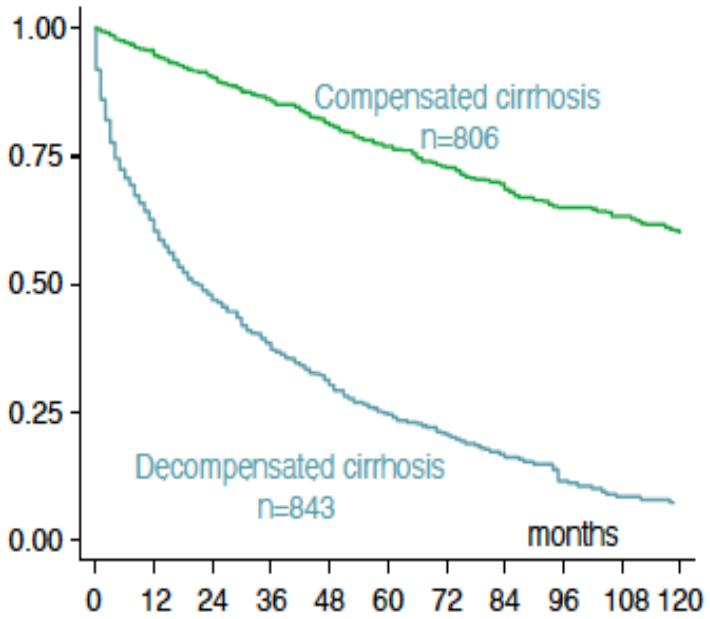
Universidad de Alcalá, CIBERehd, Madrid

Cirrosis descompensada
Supervivencia y utilización de recursos

DIGESTIVO RAMON Y CAJAL MADRID

Universidad de Alcalá

Supervivencia en cirrosis



G D'Amico et al. JHEP 2021

Ascitis en cirrosis

- **Causa más frecuente de descompensación**
  - 5–10% de cirrosis compensada/año

- **Impacto relevante en los pacientes**
  - Hospitalizaciones frecuente
  - Requiere tratamiento crónico
  - Causa directa de otras complicaciones
  - Compromete la calidad de vida

- **Mal pronóstico**
  - Supervivencia a 5 años, ~30%
  - Mediana supervivencia 6 meses si refractaria

MÁSTER EN HEPATOLOGÍA

Uso de albúmina en cirrosis

DIGESTIVO
RAMON Y CAJAL
MADRID

Universidad de Alcalá

Agenda

— Defectos de la albúmina en la cirrosis

— Uso de albúmina en cirrosis descompensada

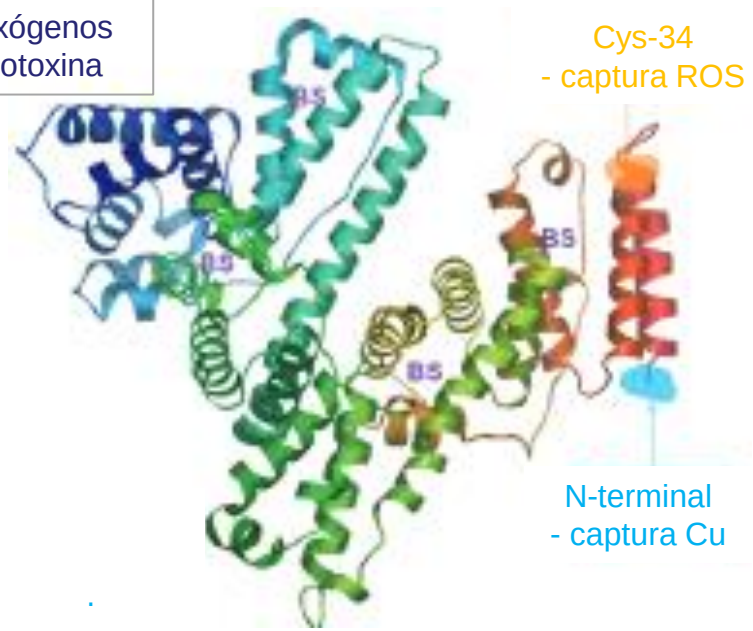
— Los estudios ANSWER y MACHT

MÁSTER EN HEPATOLOGÍA

Estructura y propiedades de la albúmina



Captura de
- compuestos endógenos/exógenos
- toxinas: endotoxina



Propiedades coloidosmóticas

- Partición del compartimento extracelular

Propiedades no coloidosmóticas

- **Antioxidación**: Cu^{+2}, Fe^{+2}, ROS, complejo albúmina-hemo
- **Captura**: PAMPs, DAMPs, LPS, bilirubina, ac biliares, PGE2
- **Inmunomodulación**: ↓VCAM1, ↓NF-kB por TNFα
- **Estabilización endotelial**
- **Efectos hemostáticos**: ↓TXA2, unión araquidónico y PAF
- **Equilibrio ácido-base:** ácido débil

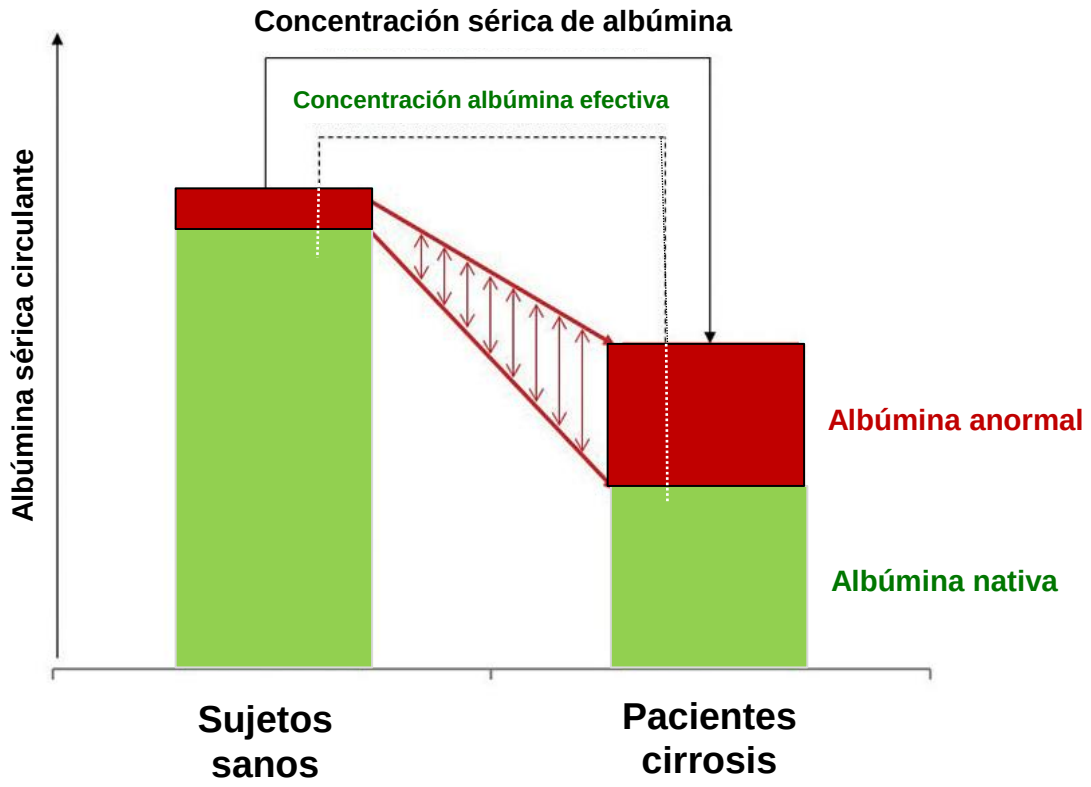
La albúmina en la cirrosis

Reducción concentración plasmática

- Hipoalbuminemia

Daño estructural y funcional

- Oxidación del residuo Cys-34
- Non-mercaptaalbúmina 1 y 2 (HNA-1 y -2)
- N-/C-terminal truncada
- Glicosilación

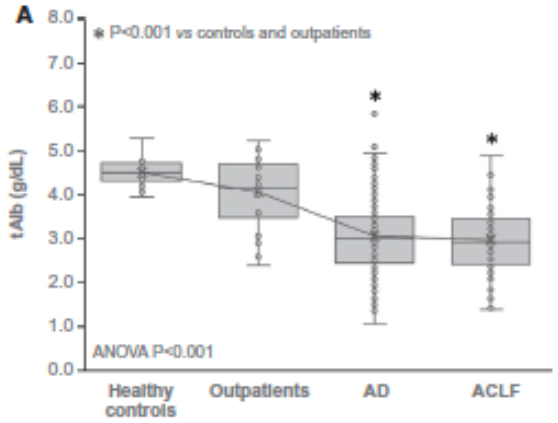


Albúmina “efectiva” en cirrosis descompensada

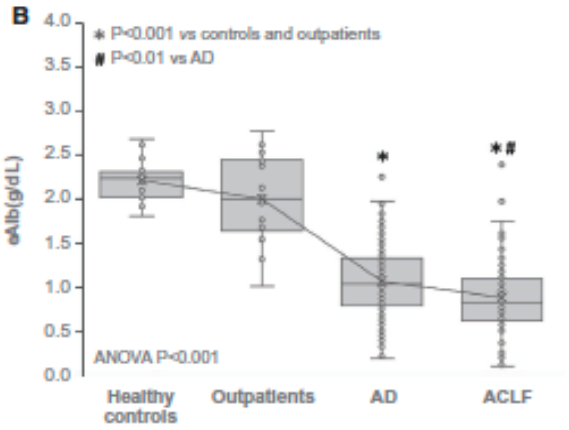
DIGESTIVO RAMON Y CAJAL MADRID

Universidad de Alcalá

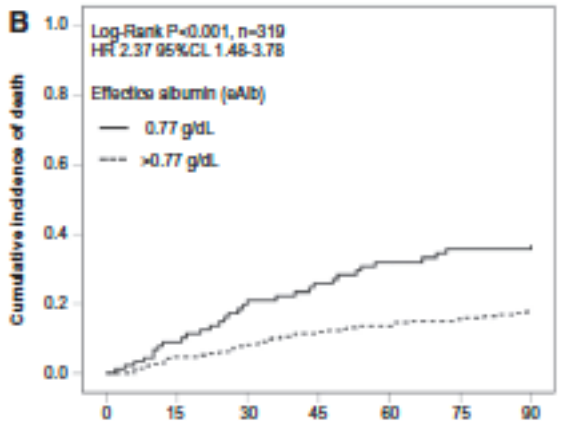
Albúmina total

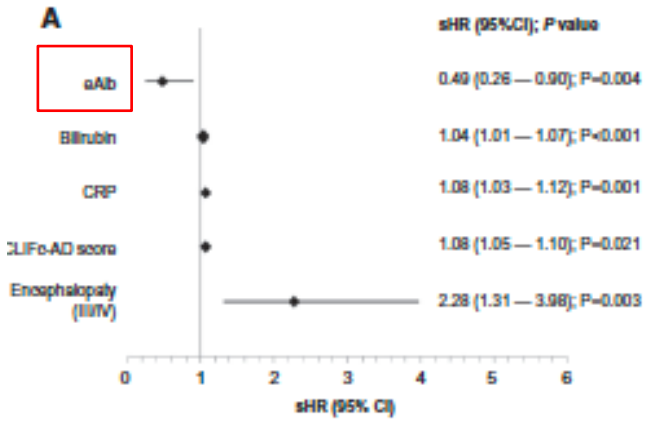


Albúmina efectiva

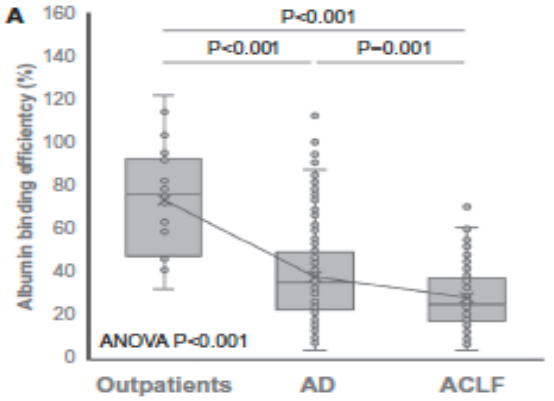


Mortalidad según la concentración de albúmina efectiva

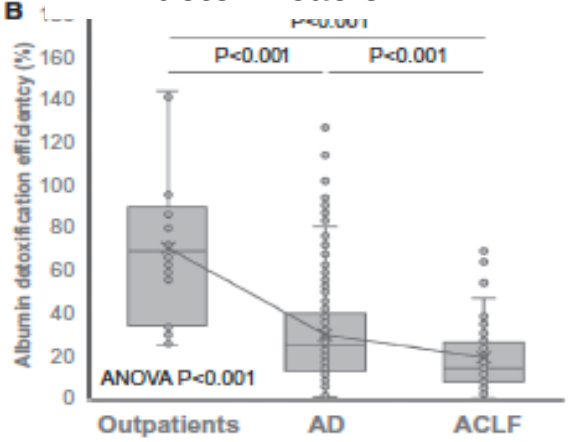




Eficiencia de captura

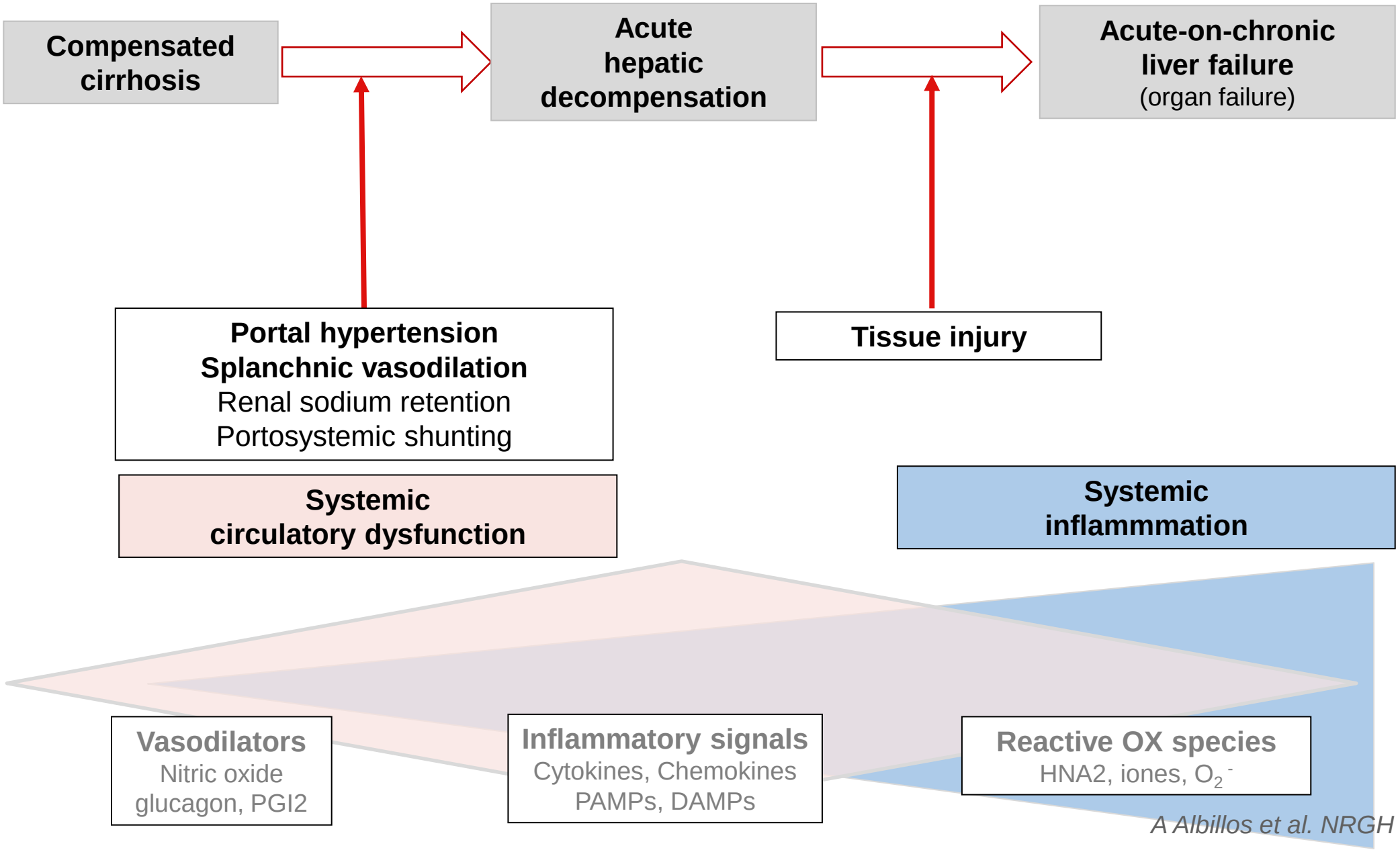


Eficiencia de detoxificación



M Baldassarre et al. Hepatology 2021

Drivers of cirrhosis progression

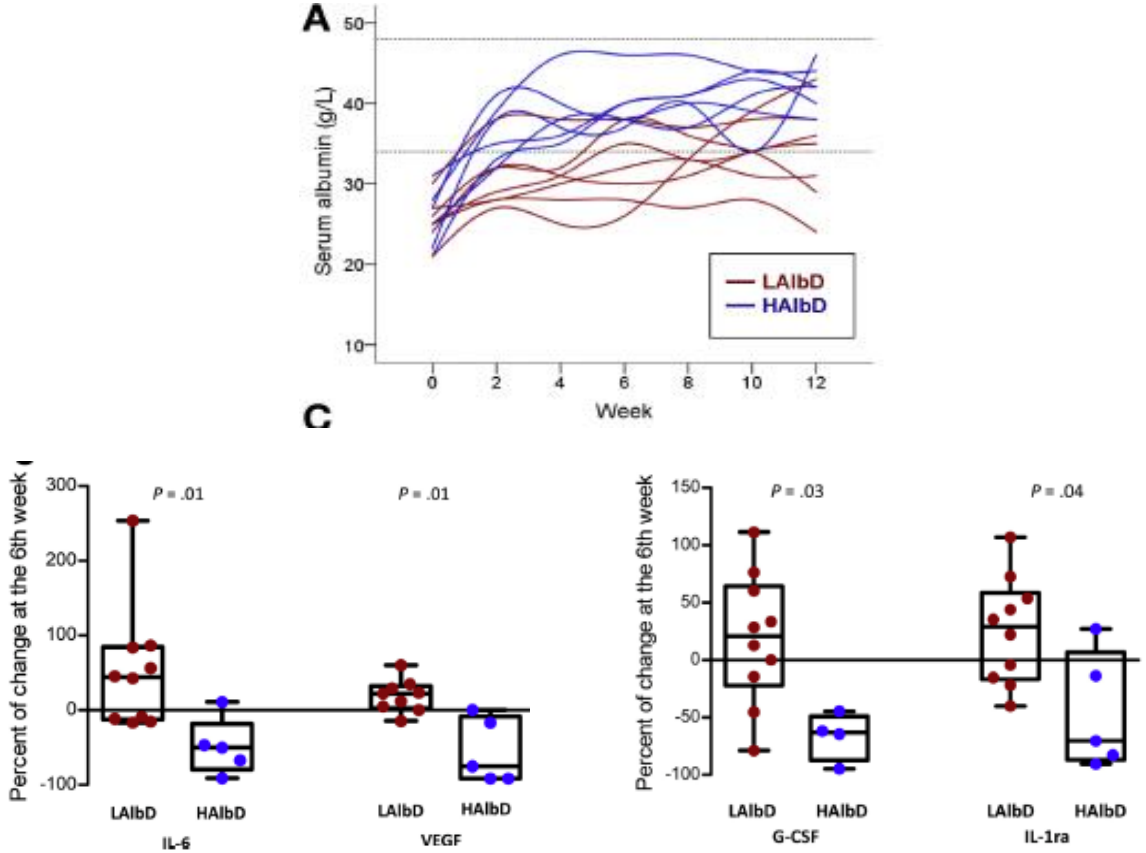


A Albillos et al. NRGH 2021

Efectos anti-inflamatorios e inmunomoduladores de la albúmina en la cirrosis

Efectos de la administración prolongada de albúmina en la albúmina sérica y citoquinas proinflamatorias

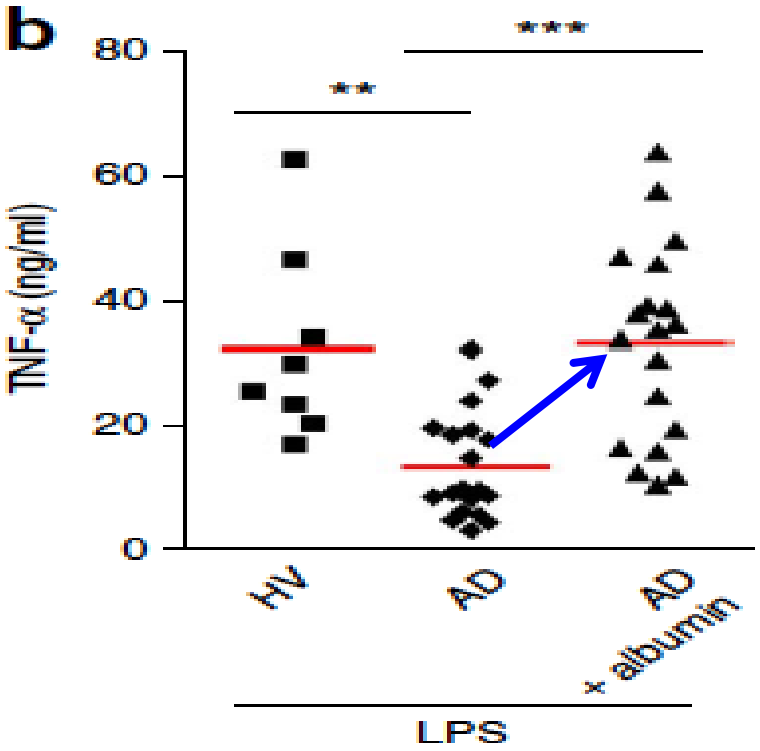
Dosis alta (H)(1.5 g/kg, q. sem), dosis baja (L) (1 g/kg, q. 2 sem)



- Sin cambios en la actividad de renina plasmática

J Fernandez et al. Gastroenterology 2019

Albúmina restablece la producción de TNFα en monocitos sanos incubados en plasma de pacientes con cirrosis



A O'Brien et al. Nat Med 2014

Uso de albúmina en cirrosis

Agenda

— Defectos de la albúmina en la cirrosis

— Uso de albúmina en cirrosis descompensada

— Los estudios ANSWER y MACHT

Uso de albúmina en cirrosis descompensada
Indicaciones establecidas y estudios finalizados o en curso

Uso a <u>corto</u> plazo (hospitalización)

• Indicaciones aceptadas (EASL CPG 2018)

• Ensayos en infección bacteriana diferente a la PBE

• Ensayo ATTIRE en hospitalizados con descompensación aguda

• Ensayos ALFAE/BETA en encefalopatía hepática aguda

Uso <u>prolongado</u> (ambulatorio)

- Ensayo ANSWER en ascitis no complicada

- Ensayo MATCH en ascitis en lista de espera de trasplante

- Ensayo PRECIOSA en ascitis no complicada, activo

Uso de albúmina en cirrosis descompensada
Indicaciones establecidas

Uso a <u>corto</u> plazo (hospitalización)

- **Indicaciones aceptadas** *(EASL CPG 2018)*
- Ensayos en infección bacteriana diferente a la PBE
- Ensayo ATTIRE en hospitalizados con descompensación aguda
- Ensayos ALPHA/BETA en encefalopatía hepática aguda

Uso prolongada (ambulatorio)

- Ensayo ANSWER en ascitis no complicada
- Ensayo MATCH en ascitis en lista de espera de trasplante
- Ensayo PRECIOSA en ascitis no complicada, Albuteína, activo

Situación clínica	Dosis y pauta de administración
Tratamiento del SHR-AKI	20-40 g/día (más vasoconstrictores)
Diagnóstico del SHR-AKI	1 g/kg BW 2 días
Prevención de la insuficiencia renal por PBE *	1.5 g/kg BW al diagnóstico, 1 g/kg BW a día 3
Prevención de la disfunción circulatoria post-paracentesis	8 g/l de ascitis extraída

* Creatinina >1 mg/dl, bilirrubina >4 mg/dl

EASL CPG 2018

Uso de albúmina en cirrosis descompensada

Uso a <u>corto</u> plazo (hospitalización)

• Indicaciones aceptadas (EASL CPG 2018)

• Ensayos en infección diferente a la PBE

• Ensayo ATTIRE en hospitalizados con descompensación aguda

• Ensayos ALFAE/BETA en encefalopatía hepática aguda

Uso prolongado (uso ambulatorio)

- Ensayo ANSWER en ascitis no complicada

- Ensayo MATCH en ascitis en lista de espera de trasplante

- Ensayo PRECIOSA en ascitis no complicada, Albuteína, activo

	M Guevara et al, 2012	**T Thevenot et al, 2015**	**J Fernández et al, 2020**
	Infección no-PBE, n=110	Infección no-PBE, sepsis, Child-Pugh >8 n=193	Infección no-PBE, cirrosis avanzada (creat >1.2, bili >4) n=119
Beneficio en **insuf. renal** Ab vs Ab+Alb	No 1.9 vs. 1.7% NS	No 13 vs. 14%* NS	**SI** 10 vs. 1.7%** p=0.04
Beneficio en **mortalidad** Ab vs Ab+Alb	No 17.8 vs. 14.8% NS	No 30 vs. 22% p=0.16	No 15 vs. 10% NS

* Pulmonary edema in 7 patients

Uso de albúmina en cirrosis descompensada

Uso a <u>corto</u> plazo (hospitalización)

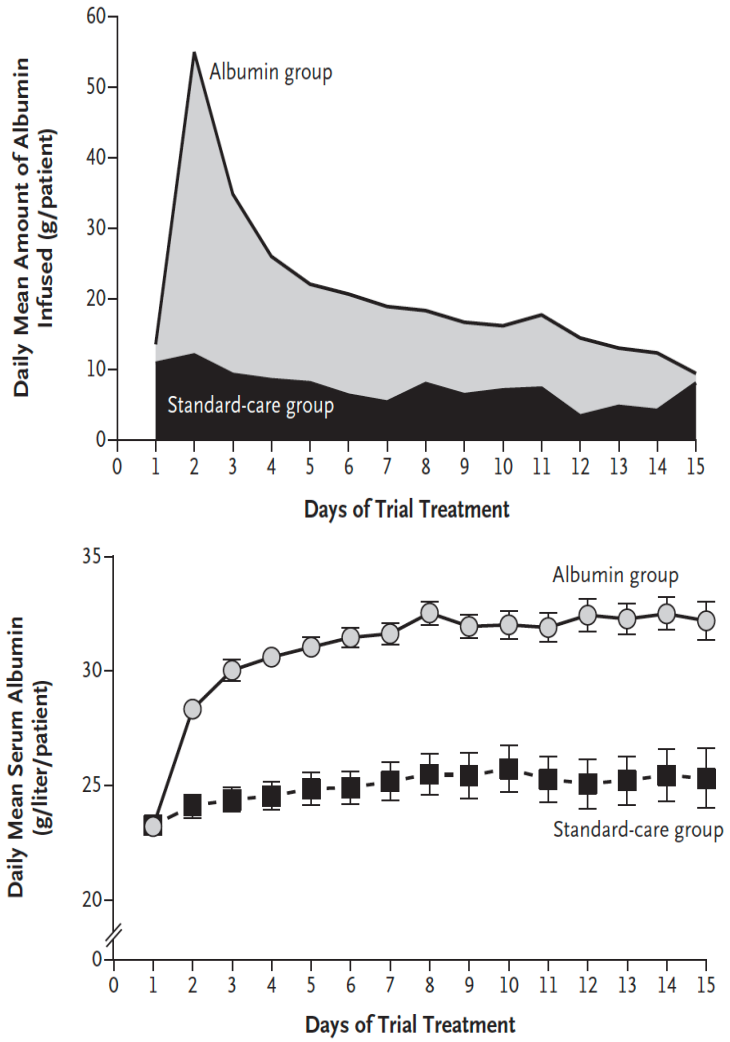
- Indicaciones aceptadas (EASL CPG 2018)
- Ensayos en infección bacteriana diferente a la PBE
- **Ensayo ATTIRE en hospitalizados descompensación aguda**
- Ensayos ALPHA/BETA en encefalopatía hepática aguda

Uso prolongado (uso ambulatorio)

- Ensayo ANSWER en ascitis no complicada
- Ensayo MATCH en ascitis en lista de espera de trasplante
- Ensayo PRECIOSA en ascitis no complicada, Albuteína, activo

Infusión de albúmina en pacientes hospitalizados con descompensación aguda de la cirrosis

	China et al, ATTIRE, 2021
Tipo de estudio	Aleatorizado, abierto, grupos paralelos
Número de pacientes	828 (380/397)
Población	Hospitalizados, descompensación aguda, albúmina <3.0 g/dl
Dosis de albúmina	20-80 g/d hasta albúmina ≥3.0 g/dl
Duración intervención	<15 días (hosp. 8 vs. 9 días)
Albúmina/paciente	200 vs. 20 g
MELD	**19.5 - 19.6**
Resultado	= complicaciones = mortalidad
Efectos adversos	↑ edema pulmón en albúmina, 6 vs. 3.2%



L China et al. NEJM 2021

Uso a corto plazo y prolongado de albúmina en cirrosis descompensada

Indicaciones establecidas y estudios finalizados o en curso

Uso a corto plazo (hospitalización)

- Indicaciones aceptadas (EASL CPG 2018)
- Ensayos en infección bacteriana diferente a la PBE
- Ensayo ATTIRE en hospitalizados con descompensación aguda
- Ensayos ALPHA/BETA en encefalopatía hepática aguda

Uso prolongado (ambulatorio)

- Ensayo ANSWER en ascitis no complicada
- Ensayo MATCH en ascitis en lista de espera de trasplante
- Ensayo PRECIOSA en ascitis no complicada, Albuteína, *activo*

MÁSTER EN HEPATOLOGÍA

Uso de albúmina en cirrosis

Agenda

— Defectos de la albúmina en la cirrosis

— Uso de albúmina en cirrosis descompensada

— Los estudios ANSWER y MACHT

Uso prolongado de albúmina en cirrosis descompensada
Estudios finalizados

	Gentilini et al, 1999	Romanelli et al, 2006	Di Pascoli et al, 2018
Tipo de estudio	Aleatorizado	Aleatorizado	No aleatorizado
Número de pacientes	126 (63/63)	100 (54/46)	70 (45/25)
Población	Ascitis controlada con diuréticos	Ascitis de novo	Ascitis refractaria
Dosis de albúmina	12.5 g/d hospitalización, 25 g/sem 12 meses, 25 g/2 sem 24 meses	25 g/sem 12 meses, 25 g/2 sem 36 meses	20 g/2 veces sem
Duración intervención	36.5 meses	48 meses	24 meses
MELD	ND	ND	15
Resultado	↓ complicaciones = mortalidad	↓ complicaciones ↓ mortalidad	↓ complicaciones ↓ mortalidad

Uso prolongado de albúmina en cirrosis descompensada

Estudio ANSWER, Lancet 2018

DIGESTIVO RAMON Y CAJAL MADRID

Pacientes

Cirrosis con ascitis persistente no complicada (controlada con diuréticos):

Espironolactona ≥200 mg/d, furosemida ≥25 mg/d

Diseño del estudio

Aleatorizado, abierto, multicéntrico, 431 pacientes

- Grupo tratamiento médico estándar (TME)
- Grupo TME más albúmina

  Albúmina humana 20%, viales 50 ml, iv

  40 g 2 veces sem durante 2 sem

  40 g 1 vez semana después

18 meses

Exclusiones: ascitis refractaria, TIPS

Características basales		
	Tratamiento estándar	**Tratamiento estándar + albúmina**
Edad (años)	61.4	61.0
Presión arterial media ((mmHg)	83 (80-90)	83 (68-91)
Ascitis **grado 2** **grado 3**	 81% 19%	 85% 15%
Edema periférico	48%	50%
Child-Pugh **B** **C**	 66% 20%	 65% 19%
MELD	**13** (10-16)	**12** (10-15)
Paracentesis (<6m) (media 3.5/año)	48%	46%
Profilaxis antibiótica	17%	21%
Beta-bloqueantes	54%	49%

MÁSTER EN HEPATOLOGÍA

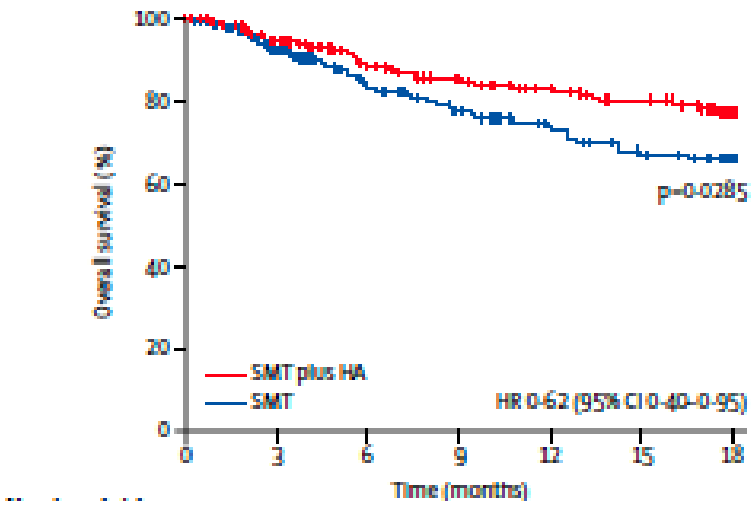
Uso prolongado de albúmina en cirrosis descompensada

Estudio ANSWER, 2018

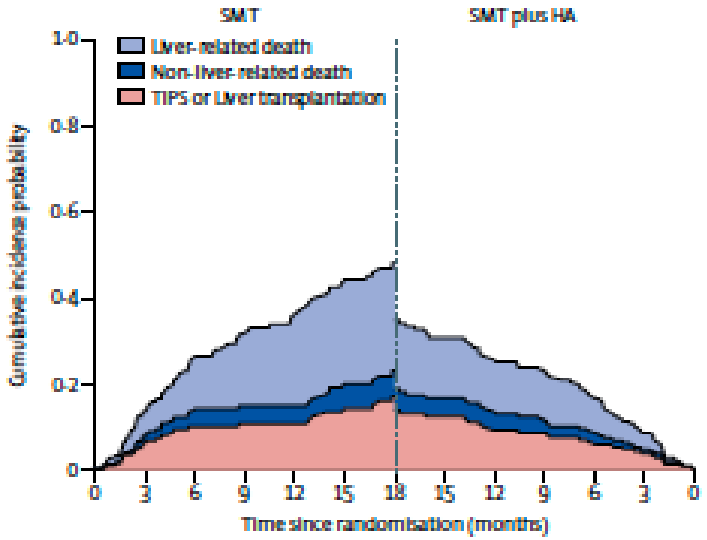
DIGESTIVO RAMON Y CAJAL MADRID

Universidad de Alcalá

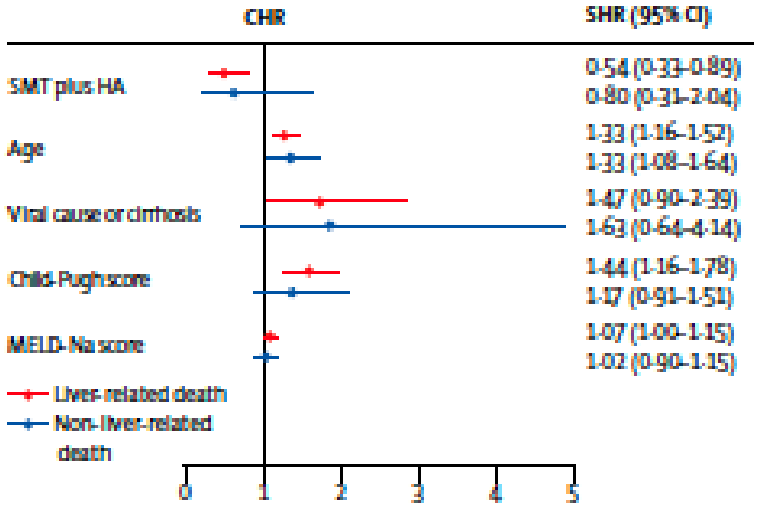
Supervivencia global



Incidencia acumulada de muerte de causa hepática y no hepática



Análisis multivariado de muerte de causa hepática y no hepática



Cox: tratar **7 pacientes** (95% CI 5–19) para evitar una muerte en 18 meses

MÁSTER EN HEPATOLOGÍA

P Caraceni et al. Lancet 2018

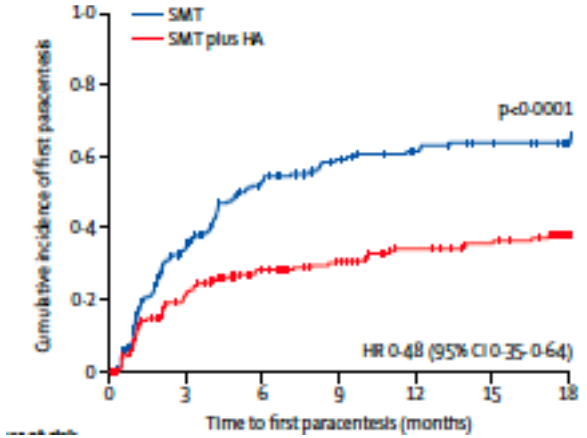
Uso prolongado de albúmina en cirrosis descompensada

Estudio ANSWER, 2018

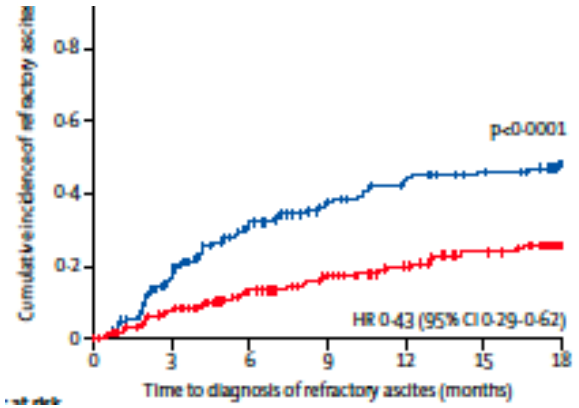
DIGESTIVO RAMON Y CAJAL MADRID

Universidad de Alcalá

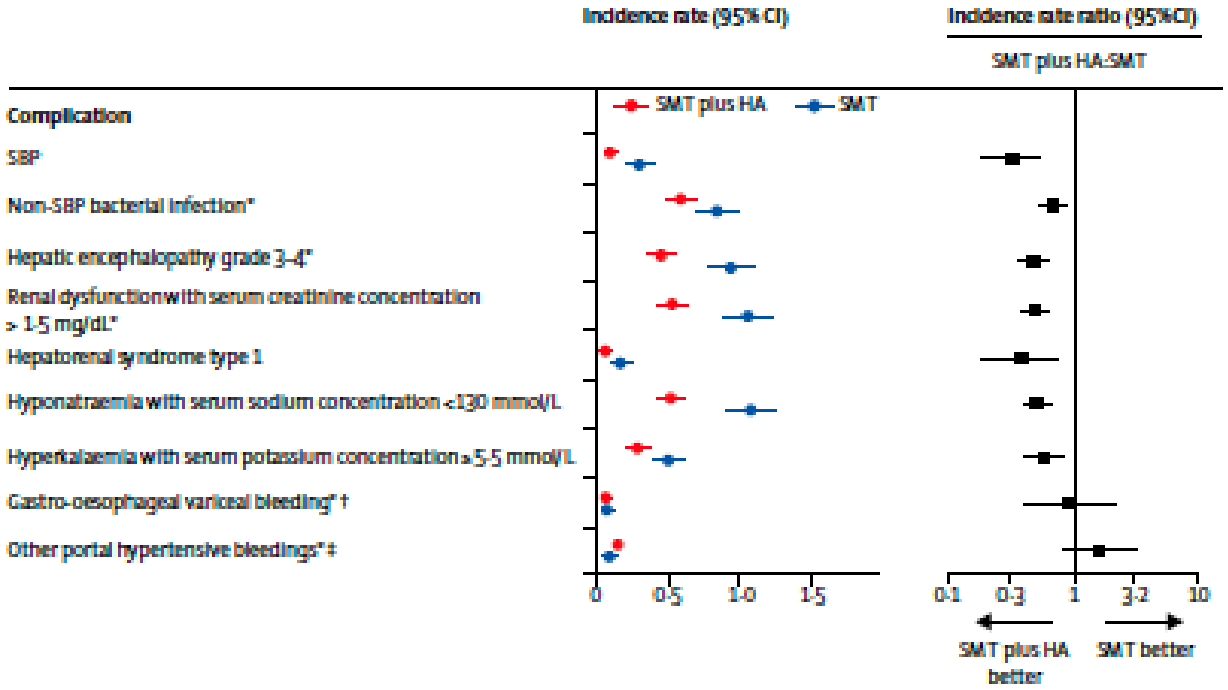
Incidencia acumulada de la primera paracentesis



Incidencia acumulada de la ascitis refractaria



Complicaciones de la cirrosis



P Caraceni et al. Lancet 2018

MÁSTER EN HEPATOLOGÍA

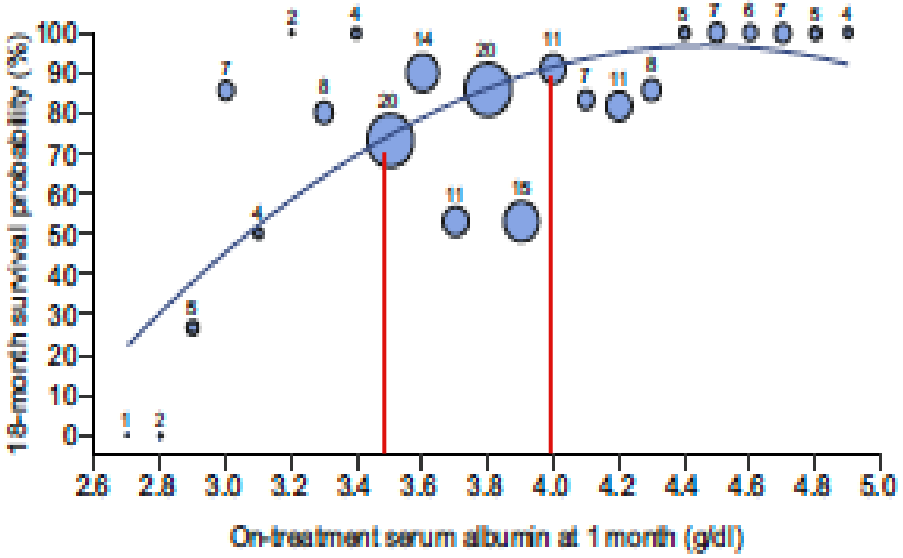
Uso prolongado de albúmina en cirrosis descompensada

Estudio ANSWER, 2018

DIGESTIVO RAMON Y CAJAL MADRID

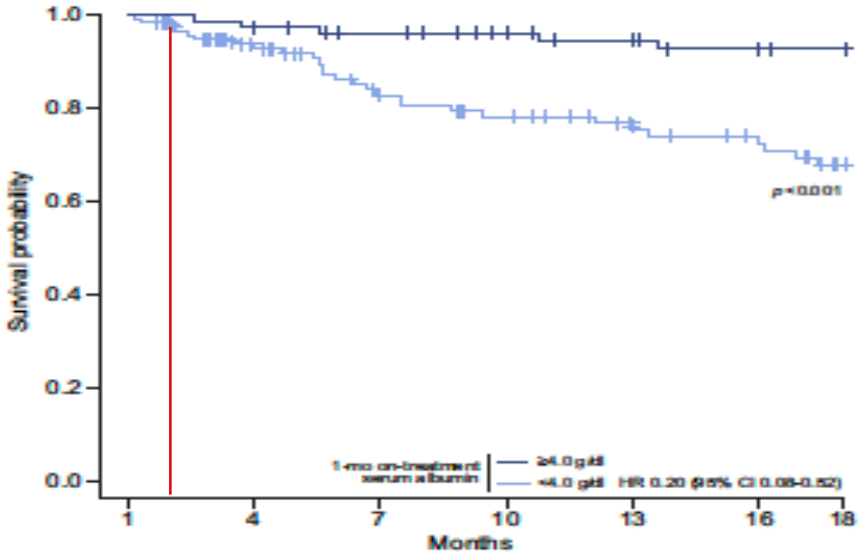
Universidad de Alcalá

Relación entre la albúmina sérica a 1 mes y la supervivencia



20.7%
no normalizan albúmina

Albúmina sérica de 4.0 g/dl en 1 mes y supervivencia



Modelo multivariado de supervivencia a 18 meses

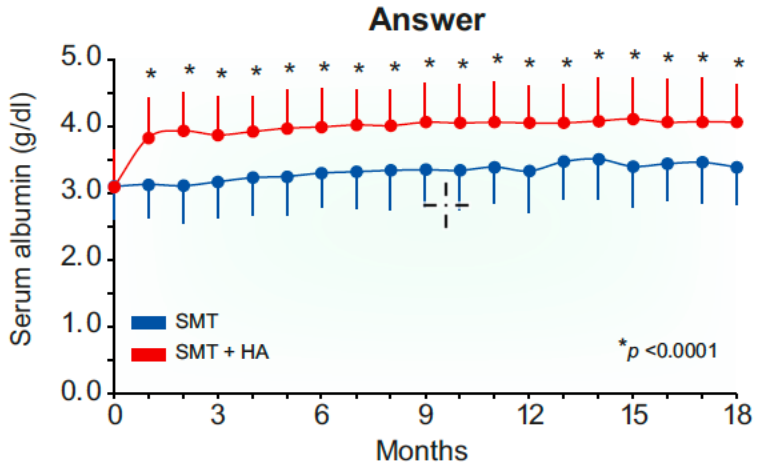
- Albúmina HR 1.08
- MELD-Na HR 1.21

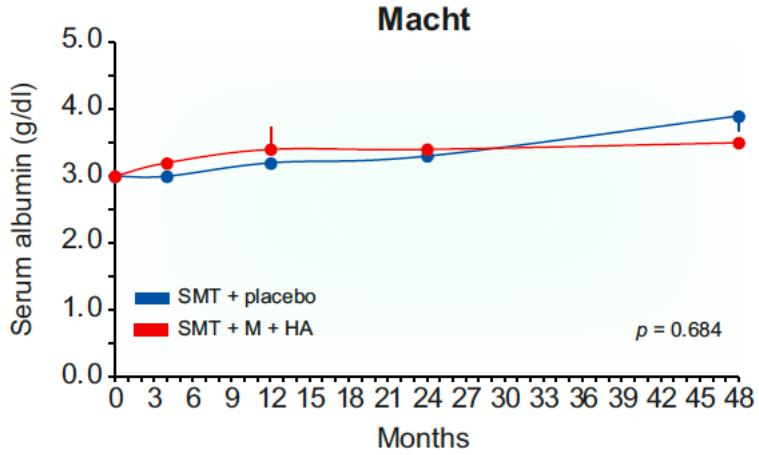
MÁSTER EN HEPATOLOGÍA

P Caraceni et al. JHEP 2020

Uso prolongado de albúmina en cirrosis descompensada
Estudios finalizados

	Caraceni et al, ANSWER, 2018	**Sola et al, MATCH, 2018**
Tipo de estudio	Aleatorizado, abierto	Aleatorizado, controlado **placebo**
Número de pacientes	431 (218/213)	173 (87/86)
Población	Ascitis controlada con diuréticos	Ascitis en lista espera trasplante
Dosis de albúmina	40 g/2 veces sem 2 sem, 40 g/sem 18 meses	40 g cada 2 sem y midodrina
Duración intervención (media)	14.5 meses	~2 meses
MELD	12-13	16-17
Resultado	↓ complicaciones ↓ mortalidad	= complicaciones = mortalidad
Efectos adversos	NS	NS





Uso prolongado de albúmina en cirrosis descompensada

Condiciones para mostrar beneficio

- Paciente: ascitis no complicada (incl. recurrente)
- Dosis: suficiente para alcanzar 4.0 (3.5) g/dl
- Tiempo suficiente: al menos 1-2 meses

Preguntas pendientes de respuesta

- Población diana
- Biomarcadores de respuesta: criterios de parada
- Optimización de dosis y duración
- Comparación con otros tratamientos: TIPS
- Coste eficacia en cada sistema de salud

Conclusiones

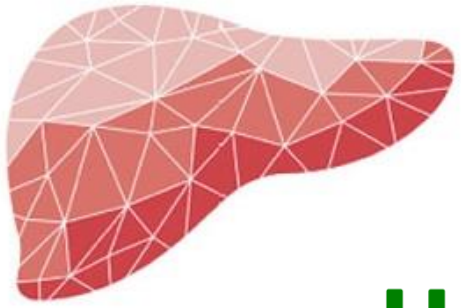
— Cirrosis causa una disminución de la síntesis y un daño estructural en la albúmina lo que compromete su función

— Beneficio de la albúmina en la cirrosis se debe a sus propiedades coloidosmóticas y a su efecto inmunomodulador, antiinflamatorio y captador de diversas moléculas solubles

— Uso a **corto plazo** de albúmina: establecido en guías clínicas

— Uso **prolongado** de albúmina: estudios confirmatorios

MÁSTER EN HEPATOLOGÍA



UAM
Universidad Autónoma de Madrid

Universidad de Alcalá