



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO "DR. EDUARDO
LICEAGA"**

TÍTULO

**EFFECTO DE LA ADMINISTRACIÓN INTERMITENTE DE
ALBÚMINA EN PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL
TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

GASTROENTEROLOGÍA

PRESENTA

DRA. LUCERO DEL CARMEN VALDIVIA HERNÁNDEZ

TUTOR DE TESIS

DRA. MARÍA DE FÁTIMA HIGUERA DE LA TIJERA



CIUDAD UNIVERSITARIA, CIUDAD DE MÉXICO, OCTUBRE 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



Título:

Efecto de la albúmina intermitente en
pacientes con cirrosis hepática

Nombre del investigador:

Lucero del Carmen Valdivia Hernández

No. De registro:

DECS/JPO-CT-919-2021



Dedicatoria:

A mi padre, quien me dio el coraje y la motivación necesaria para enfrentar mis más grandes obstáculos y salir adelante en la vida.

A mi madre, una mujer excepcional que me ha apoyado incondicionalmente, siendo mi luz en los momentos de mayor adversidad.

A mi familia, por brindarme su apoyo constante.

Agradecimientos:

A mis maestros, por su apoyo y enseñanzas para desarrollarme profesionalmente, y por compartir sus conocimientos.

A Yahir, por tu comprensión, cariño y amor. Por ser aquel que me conoce de verdad y a pesar de ello tener tanta paciencia y entrega para conmigo; gracias por apoyarme y cuidarme en esos momentos tormentosos y doy gracias por que formes parte de mi vida.

ÍNDICE

| | |
|------------------------------------------------|-----------|
| Antecedentes | 3 |
| Planteamiento del problema..... | 9 |
| Justificación | 9 |
| Hipótesis | 10 |
| Objetivos | 10 |
| Metodología | 11 |
| Operacionalización de Variables | 14 |
| Análisis estadístico | 16 |
| Cronograma de actividades..... | 17 |
| Aspectos éticos y de bioseguridad | 17 |
| Relevancia y expectativas..... | 17 |
| Resultados | 18 |
| Conclusiones | 22 |
| Discusión | 22 |
| Referencias..... | 24 |

Efecto de la administración intermitente de albúmina en pacientes con cirrosis hepática

ANTECEDENTES

La albúmina humana sérica es una proteína plasmática globular, no glicosilada, de 66 kDa, con carga negativa, que contiene 585 aminoácidos. Se encuentra compuesta de varias hélices a que se agrupan para formar 2 subdominios (A y B), y 3 pares idénticos de esto subdominios se unen para formar albumina.¹

En su estructura se encuentran 18 residuos de tirosina, 6 residuos de metionina, 1 residuo de triptófano, 59 residuos de lisina, 1 residuo de cisteína libre (Cys34) y 17 puentes disulfuro. Estos enlaces disulfuro contribuyen a la estructura terciaria de la albumina, pero al mismo tiempo proporcionan la flexibilidad necesaria para que pueda unirse a numerosas sustancias. Además, el residuo de cisteína libre tiene un sulfhidrilo reducido (tiol; -SH) que representa más del 75% del contenido de tiol en plasma. El resto tiol está involucrado en varias reacciones bioquímicas que inactivan especies reactivas de oxígeno, permitiendo así que la albúmina funcione como antioxidante ¹.

Es sintetizada principalmente en el hígado y es la proteína más abundante en la circulación. Su concentración típica en suero es de 35-45 g/L, que representa el 30 a 40% de la sintetizada en el hígado, distribuyéndose el restante entre los músculos y la piel. Una caída de la presión coloidal intersticial es el estímulo principal para su producción, por lo tanto, su función principal es mantener la presión coloidosmótica. Se han reconocido muchas otras funciones fisiológicas de la albumina, incluyendo la unión de ligandos y transporte de diversas moléculas, además de tener acciones antioxidantes y antiinflamatorias.¹

Ligando: Permite el transporte de sustancias a sus sitios de acción (facilitar activación de sustancias como hormonas o medicamentos) o eliminación.

En pacientes con cirrosis avanzada e hipoalbuminemia, la unión reducida de la albumina conduce a triptófano libre adicional, que puede cruzar la barrera hematoencefálica y conducir al desarrollo de encefalopatía hepática.¹

La capacidad de la albumina para reducir el daño al endotelio causado por especies reactivas de oxígeno y nitrógeno podría tener un efecto estabilizador del endotelio y ayudar a mantener la permeabilidad capilar a las macromoléculas; interfiere con adhesión de neutrófilos al endotelio capilar y, por lo tanto, reduce el efecto de la inflamación en el endotelio, contribuyendo al mantenimiento de la integridad endotelial.¹

Uso actualmente aprobado de albumina en cirrosis hepática:

La cirrosis hepática, se caracteriza por cambios hemodinámicos significativos, los cuales consisten en vasodilatación arterial sistémica y llenado arterial insuficiente, además de retención de agua y sodio. Estos pacientes son susceptibles a la sepsis, y una vez que se desarrolla la infección, también pueden seguir falla renal, choque y encefalopatía, afectando negativamente a la supervivencia. La albumina, con sus múltiples efectos fisiológicos de expansión de volumen, anti oxidación y protección endotelial, parece ser un tratamiento ideal para pacientes con cirrosis, especialmente en aquellos con ascitis.¹

Manejo de la ascitis: La ascitis es una de las complicaciones más frecuentes y graves de la cirrosis hepática, dentro de los factores más importantes en su patogenia se encuentra la retención de sodio, lo cual aumenta el volumen extracelular, y la alteración del equilibrio de las fuerzas de Starling en los sinusoides y capilares espláncnicos (aumento de la presión hidrostática y disminución de la presión coloidosmótica).²

El tratamiento estándar es la restricción de agua y sodio, además de uso de diuréticos. Sin embargo, se han realizado estudios que muestran mejor respuesta con infusiones semanales de 25 gramos de albumina, mejorando la respuesta diurética, disminuyendo estancia hospitalaria, menor acumulación de ascitis y tiempos más prolongados entre hospitalizaciones. ¹

Paracentesis de gran volumen: existe un agotamiento efectivo del volumen intravascular y niveles elevados de renina y aldosterona. Después de una paracentesis de gran volumen se puede desarrollar una disfunción circulatoria que lleva a lesión renal y desequilibrio hidroelectrolítico, particularmente hiponatremia, por lo que la infusión de albumina en estas situaciones puede prevenir esta complicación. ¹

Peritonitis bacteriana espontánea: en pacientes con PBE, existe el riesgo de que sus parámetros hemodinámicos puedan deteriorarse, con una mayor vasodilatación arterial y esplácnica, por lo cual tienen alto riesgo de lesión renal (indicador más importante de disminución de la supervivencia en pacientes con PBE). ¹

Síndrome hepatorenal: su sello distintivo es la hipoperfusión renal, causada tanto por la vasoconstricción renal activa como por una reducción en la presión de perfusión renal, que produce disminución del flujo sanguíneo renal y una tasa de filtración glomerular disminuida. Para el tratamiento de este síndrome se utilizan vasoconstrictores sistémicos, en combinación con infusiones de albumina para mejorar aún más la insuficiencia arterial, ayudando a mejorar la eficacia de la terapia vasoconstrictora. ¹

Hiponatremia: resultado de la hiperactividad de la vasopresina en respuesta de la reducción del volumen sanguíneo efectivo, para la cual, la albumina tiene una propiedad de expansión de volumen

Encefalopatía hepática: producida por múltiples etiologías, una de ellas, las anormalidades electrolíticas inducidas por diuréticos y la contracción del volumen sanguíneo. Se ha observado que la albumina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de amoníaco urinario, además de disminuir el estrés oxidativo, lo que le confiere ventaja sobre otras soluciones coloides. ¹

Uno de los tratamientos propuestos para la encefalopatía hepática y el SHR es el sistema de recirculación adsorbente molecular (MARS), que utiliza un sistema de diálisis modificado que se basa en las propiedades de unión a ligando de la albumina, eliminando selectivamente las sustancias unidas a esta, principalmente las toxinas que producen las complicaciones antes mencionadas. ¹

Primeros estudios en la administración a largo plazo de albúmina en cirrosis

Una estrategia terapéutica capaz de modificar la historia natural de la enfermedad previniendo el desarrollo de complicaciones, mejorando así la supervivencia, calidad de vida y costos en atención médica, sigue siendo una necesidad insatisfecha en el tratamiento de pacientes con cirrosis descompensada. En esta perspectiva, después de que se demostró que el uso a largo plazo de la albúmina se asocia con un mejor control de la ascitis en dos estudios fundamentales, y en paralelo con el avance en nuestro conocimiento de la relevancia de las propiedades no oncóticas de la albúmina en el tratamiento de la cirrosis descompensada, dos ensayos clínicos aleatorizados y un estudio observacional evaluaron recientemente los efectos de la administración de albúmina a largo plazo en este entorno. Este enfoque terapéutico intenta interrumpir la cascada fisiopatológica responsable de las manifestaciones clínicas de la cirrosis descompensada mediante un tratamiento mecanístico, por lo que el uso a largo plazo de la albúmina podría antagonizar varios mecanismos, incluida la inflamación sistémica y el estrés oxidativo.

En el estudio de Albúmina humana para el tratamiento de ascitis en pacientes con cirrosis hepática (ANSWER), un ensayo sin fines de lucro, multicéntrico, aleatorizado, abierto, 431 pacientes con ascitis no complicada pero persistente a pesar de la administración de diuréticos fueron aleatorizados para recibir ya sea tratamiento médico estándar (TME), o TME más albúmina (40 g dos veces por semana durante 2 semanas y luego 40 g / semana) durante 18 meses. Se observó una supervivencia general significativamente mejor de 18 meses en pacientes que recibieron albúmina (77%) con respecto a los que recibieron TME (66%), lo que corresponde a una reducción del 38% en la mortalidad. El uso a largo plazo de albúmina también mejoró el tratamiento de la ascitis, ya que la necesidad de paracentesis y la incidencia de ascitis refractaria disminuyeron en aproximadamente un 50%. Además, la incidencia acumulada de complicaciones de la cirrosis, incluyendo PBE, infecciones bacterianas no PBE, episodios de disfunción renal, definida por creatinina sérica superior a 1,5 mg / dL, SHR tipo 1 y encefalopatía hepática grave grado III o IV, así como los posibles efectos secundarios inducidos por diuréticos, como la hiponatremia y la hipercalemia, se redujeron en un 27% - 70% en el grupo de albúmina. Los resultados centrales del ensayo ANSWER fueron confirmados por un estudio prospectivo no aleatorizado que incluyó a 70 pacientes con cirrosis y ascitis refractaria. Los pacientes que recibieron TME + albúmina (20 g dos veces por semana) tuvieron una mortalidad a los 24 meses significativamente más baja que aquellos recibiendo TME.¹²

Sin embargo, un ensayo clínico controlado con placebo (Midodrina y albúmina para pacientes cirróticos en lista de espera para estudio de trasplante de hígado MATCH), que incluyó a pacientes con cirrosis descompensada en espera de trasplante hepático, desafió estos resultados. En este estudio, 173 pacientes con ascitis se aleatorizaron para recibir TME más albúmina (40 g/15 días) y el agonista del receptor α_1 midodrina (15-30 mg/día según la respuesta de la tensión arterial) o TME más placebos. El tratamiento con midodrina y albúmina se asoció con una

ligera pero significativa supresión de la actividad de la renina y la noradrenalina plasmática. Sin embargo, ni la presión arterial ni los niveles de citocinas en plasma cambiaron significativamente, además de no encontrarse diferencias significativas entre los dos grupos en la probabilidad de desarrollar complicaciones o la mortalidad al año.

La diferencia más notable está relacionada con la cantidad de albúmina administrada, siendo aproximadamente la mitad en el ensayo MACHT en comparación con los otros dos estudios. Además, una dosis de carga solo se usó en el estudio ANSWER. Esta fue la razón probable de un aumento significativo y sostenido de la albúmina sérica (0.6-0.8 g/dL a un valor medio cercano a 4 g/dL) visto en el estudio ANSWER, mientras que no se produjeron cambios en el estudio MATCH. De hecho, un reciente estudio de implementación en el mundo real confirmó los resultados del estudio ANSWER que muestra que las mejoras en la volemia efectiva y la inflamación sistémica en pacientes con cirrosis descompensada estable, sólo se lograron con una dosis alta de albúmina (1.5 g/kg de peso corporal/semana vs 1.0g/kg de peso corporal cada 2 semanas). Sobre la base de estos hallazgos es probable que los resultados positivos del estudio ANSWER puedan incluso mejorarse utilizando programas terapéuticos de albúmina más altos o ajustando la dosis de albúmina a la respuesta terapéutica. Por lo tanto, una lección relevante de los estudios más recientes es que la concentración de albúmina sérica debe usarse como guía para monitorear la dosificación de albúmina durante el tratamiento de albúmina a largo plazo en la cirrosis.

En el estudio de Caraceni P et al, donde siguieron a 6 meses a los pacientes, el grupo que recibió albúmina intermitente tuvo una supervivencia de 70.2% (153/218) versus el grupo que no recibió albúmina de 51.6% (110/213), demostrando superioridad del uso de albúmina intermitente para mejorar la supervivencia de pacientes con cirrosis.¹²

Pregunta de investigación:

¿La infusión de albumina semanal mejora la frecuencia de complicaciones y la supervivencia en cirrosis hepática en comparación con la infusión realizada únicamente al momento de cada hospitalización?

Planteamiento del problema:

Desde la década de 1950, cuando se introdujo la infusión de albúmina como una forma de mejorar la presión osmótica plasmática en pacientes cirróticos con ascitis e hipoalbuminemia, el papel de la albúmina en el tratamiento de las complicaciones de la cirrosis ha evolucionado rápidamente. Estos cambios se atribuyen a nuestra mejor comprensión de la fisiopatología de la cirrosis y las propiedades fisiológicas de la albúmina. A pesar de esto, aún persisten controversias sobre el mejor uso de las infusiones de albúmina en el tratamiento de pacientes con cirrosis, pues también encontramos efectos adversos a su administración. Hasta la fecha son pocos los estudios que han validado su uso y aún no son suficientes para que existan recomendaciones al respecto en guías de manejo de las complicaciones, por lo que proponemos este estudio para probar si la administración semanal de albúmina en infusión tiene ventaja en comparación con la administración de albúmina a demanda en cada hospitalización para reducir complicaciones y mortalidad en este tipo de pacientes.

Justificación:

La ascitis es una de las complicaciones más frecuentes y graves de la cirrosis hepática. Dos factores son de gran importancia en la patogénesis de esta alteración: la retención de sodio, que conduce a una expansión del volumen de líquido extracelular, y el desequilibrio en las fuerzas de Starling en los sinusoides hepáticos

y los capilares espláncnicos, que es responsable de la translocación de líquido desde el compartimento intravascular a la cavidad abdominal. A su vez, existe aumento de la presión hidrostática debido a la hipertensión portal y la baja presión oncótica debido a la hipoalbuminemia. De hecho, los pacientes con cirrosis y ascitis generalmente muestran hipoalbuminemia debido a una síntesis hepática reducida, secreción hepática alterada, plasma expandido y volumen intersticial y paso de albúmina desde el torrente sanguíneo al líquido ascítico ²

Se podría especular que el efecto favorable de la albumina humana podría estar relacionado con su capacidad para mejorar la disfunción circulatoria de los pacientes con cirrosis hepática y ascitis, disminuyendo el grado de activación de los principales sistemas vasoactivos y factores anti natriuréticos que caracterizan a estos pacientes.

Hipótesis:

La infusión de albúmina de manera intermitente a largo plazo (al menos 6 meses) agregada al tratamiento médico estándar (diuréticos), reducirá la mortalidad en al menos un 38% y disminuirá la frecuencia de complicaciones en los pacientes con cirrosis hepática en comparación con la administración de tratamiento médico estándar y albúmina a demanda en cada hospitalización.

Objetivos:

General: Evaluar el efecto de la albumina intermitente vs a demanda en la frecuencia de complicaciones y supervivencia en los pacientes con cirrosis hepática

Específicos:

- Determinar la frecuencia de hospitalizaciones por ascitis grado III en pacientes tratados con albumina semanal VS albumina utilizada sólo en paracentesis de gran volumen.
- Determinar la frecuencia de lesión renal aguda en pacientes tratados con infusión de albumina semanal VS infusión en cada hospitalización.
- Determinar la frecuencia de encefalopatía hepática en pacientes tratados con infusión de albumina semanal VS infusión en cada hospitalización.
- Analizar el efecto de la infusión de albumina semanal en la supervivencia de los pacientes con cirrosis hepática.

METODOLOGÍA

Tipo y diseño del estudio:

Se realizará un estudio observacional, retrospectivo, longitudinal, analítico de tipo casos y controles de los pacientes en seguimiento por la consulta externa de Clínica de Hígado en el servicio de Gastroenterología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”

Población:

Se recabarán expedientes clínicos de pacientes en seguimiento por la consulta externa de clínica de hígado en el servicio de Gastroenterología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”. Éstos pacientes se dividirán en dos grupos:

Casos: pacientes que cumplan con los criterios de inclusión, en seguimiento por consulta externa de Clínica de Hígado y que se encuentren recibiendo manejo médico estándar (diuréticos), además de tratamiento con 25 gramos de albúmina IV de manera intermitente 1 vez a la semana.

Controles: pacientes que cumplan con los criterios de inclusión, en seguimiento por consulta externa de Clínica de Hígado y que se encuentren recibiendo solamente manejo médico estándar (diuréticos), con administración de albúmina IV según necesidades en cada hospitalización.

Tamaño de muestra:

Se utilizó el programa estadístico Epidat 3.1, basándonos en los resultados de Caraceni P et al ¹², en donde a 6 meses de seguimiento, el grupo con albúmina tuvo una supervivencia de 70.2% (153/218) y el que no recibió albúmina de 51.6% (110/213), obtuvimos que:

Tamaños de muestra y potencia para comparación de curvas de supervivencia

Número de grupos: 2
 Razón entre muestras (grupo 2/grupo 1): 1.000
 Proporción de pérdidas: 10%
 Nivel de confianza: 95.0%

Probabilidad de supervivencia

Grupo 1 : 70.2
 Grupo 2 : 51.6

| Potencia (%) | Grupo 1 | Grupo 2 |
|--------------|---------|---------|
| 80.0 | 114 | 114 |

Tamaños de muestra y potencia para comparación de curvas de supervivencia

Número de grupos: 2
 Razón entre muestras (grupo 2/grupo 1): 1.000
 Proporción de pérdidas: 10%
 Nivel de confianza: 95.0%

Probabilidad de supervivencia

Grupo 1 : 62

Grupo 2 : 34

| Potencia (%) | Grupo 1 | Grupo 2 |
|--------------|---------|---------|
| 80.0 | 51 | 51 |

Criterios de inclusión

- Pacientes con cirrosis hepática de cualquier etiología
- Edad entre 30 a 65 años
- Seguimiento en la Clínica de Hígado del Hospital General de México
- Presencia de ascitis con requerimiento de paracentesis al momento de ser incluidos

Criterios de exclusión:

- Consumo activo de alcohol en el último año
- Diabetes no controlada (HbA1c > 7.0% no mayor a 3 meses)
- Obesidad mórbida.
- Insuficiencia cardiaca, respiratoria o renal crónicas
- Carcinoma hepatocelular o cualquier otra neoplasia

Operacionalización de Variables

| VARIABLE | DEFINICIÓN CONCEPTUAL | UNIDAD DE MEDICIÓN | TIPO DE VARIABLE | CODIFICACIÓN |
|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| EDAD | Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento. | Años | DISCONTINUA | NA |
| GÉNERO | Conjunto de personas o cosas que tienen características generales comunes. | Masculino/Femenino | NOMINAL | 0= Masculino 1= Femenino |
| ETIOLOGIA | Parte de la medicina que estudia el origen o las causas de las enfermedades. | Alcohol NASH Viral Autoimmune No determinada | ORDINAL | 1= Alcohol 2= NASH 3= Viral 4= Autoimmune 5= No determinada |
| HEMORRAGIA | Salida de sangre de las arterias, venas o capilares por donde circula, especialmente cuando se produce en cantidades muy grandes | Variceal/ No variceal | NOMINAL | 1 = Si 0 = No |
| ASCITIS | Acumulación de líquido seroso en la cavidad peritoneal | Grado I Grado II Grado III | NOMINAL | 1=si 0= No |
| PBE | Infección del líquido ascítico por una o más bacterias del líquido, sin que exista infección de órgano intraabdominal alguno. | Citológico: Leucocitos | NOMINAL | 1=si 0= No |
| ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA | Síndrome constituido por síntomas y signos neurológicos que aparecen asociados a un mal pronóstico en pacientes con hepatopatías agudas y, con más frecuencia, crónicas (cirrosis hepática) | WH I WH II WH III WH IV | NOMINAL | 1=si 0= No |
| LESIÓN RENAL AGUDA | Síndrome clínico caracterizado por una disminución brusca (horas a semanas) de la función renal y como consecuencia de ella, retención nitrogenada. | AKI IA AKI IB AKI II AKI III | NOMINAL | 1=si 0= No |

| | | | | |
|-------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|-------------|------------------|
| ALBÚMINA | Proteína animal y vegetal, rica en azufre y soluble en agua, que constituye el componente principal de la clara del huevo y se encuentra también en el plasma sanguíneo y linfático, en la leche y en las semillas de ciertas plantas | Gramos | DISCONTINUA | NA |
| DOSIS | Cantidad de algo, especialmente la de un medicamento o una droga que se ingiere en una toma. | Gramos | DISCONTINUA | NA |
| PARACENTESIS | Procedimiento en el que se coloca una aguja fina o un tubo en el abdomen para extraer líquido de la cavidad peritoneal | Litros | DISCONTINUA | NA |
| HOSPITALIZACIÓN | Ingreso de una persona enferma o herida en un hospital para su examen, diagnóstico, tratamiento y curación por parte del personal médico | | NOMINAL | 0 = NO 1 = SI |
| DESCOMPENSACIÓN | Hacer perder la compensación | | NOMINAL | 0 = NO 1 = SI |
| RESPUESTA A TRATAMIENTO | Acción de responder | | NOMINAL | 0 = NO 1 = SI |

Descripción de la obtención de la información y metodología requerida

Se recabarán expedientes clínicos de pacientes en seguimiento por la consulta externa de clínica de hígado en el servicio de Gastroenterología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, desde donde se recabarán los datos obtenidos durante su seguimiento en el año 2020 (enero – diciembre 2020), dentro de los cuales se recabará edad, sexo, etiología de la cirrosis, la causa de la

administración de albúmina y dosis de la misma, respuesta al tratamiento, además de causa de egreso hospitalario (mejoría, defunción, máximo beneficio, voluntario). Quienes cumplan con los criterios de inclusión mencionados y cumplan seguimiento durante al menos 6 meses o más en clínica de Hígado, serán asignados en 2 grupos:

El grupo 1 o casos (pacientes a quienes se haya administrado albúmina semanal durante su seguimiento en consulta externa al menos 6 meses, 25 gramos de albumina semanal + tratamiento médico estándar)

Grupo 2 o controles (pacientes con administración de albúmina a demanda solamente en cada hospitalización + tratamiento médico estándar durante su seguimiento médico al menos 6 meses)

Análisis estadístico

Se utilizará la prueba de Kolmogorov-Smirnov, la asimetría y la curtosis para definir si las variables cuantitativas presentan una distribución normal o no paramétrica. Las variables cualitativas con distribución normal se expresarán mediante media y desviación estándar, las variables cuantitativas con distribución no paramétrica se resumirán mediante mediana y rango intercuartílico. Para resumir las variables cualitativas se emplearán frecuencias y porcentajes. Para comparar entre casos y controles se utilizará prueba t de Student o prueba de U de Mann-Witnhey según sea apropiado tomando en cuenta el tipo de distribución de cada variable; en el caso de variables cualitativas se utilizará chi cuadrada o prueba exacta de Fisher. Un valor de P menor a 0.05 se considerará significativo.

Cronograma de actividades

| | Marzo 2021 | Abril 2021 | Mayo 2021 | Junio 2021 | Julio 2021 | Agosto 2021 | Septiembre 2021 | Octubre 2021 |
|------------------------------------|------------|------------|-----------|------------|------------|-------------|-----------------|--------------|
| Selección de expedientes clínicos | x | x | | | | | | |
| Realización de base de datos | | | x | x | x | x | x | |
| Análisis e interpretación de datos | | | | | | | X | |
| Conclusión | | | | | | | | X |
| Elaboración del informe | | | | | | | | X |

Aspectos éticos y de bioseguridad

La información recabada de los expedientes clínicos se utilizará solamente para fines académicos y de investigación, con privacidad y confidencialidad de todos los datos obtenidos.

Relevancia y expectativas

A pesar de la comprensión de la fisiopatología de la cirrosis y las propiedades fisiológicas de la albúmina, aún persisten controversias sobre el mejor uso de las infusiones de albúmina en el tratamiento de pacientes con cirrosis, pues también encontramos efectos adversos a su administración. Se podría especular que el efecto favorable de la albumina humana podría estar relacionado con su capacidad para mejorar la disfunción circulatoria de los pacientes y que la infusión de albúmina de manera intermitente a largo plazo podría mejorar la supervivencia y disminuir la frecuencia de complicaciones en los pacientes cirróticos.

Recursos disponibles

Recursos humanos: médicos adscritos y residentes del servicio de Gastroenterología del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"

Recursos materiales: Expedientes clínicos de pacientes en seguimiento por la consulta externa de Clínica de Hígado del servicio de Gastroenterología del hospital.

Recursos necesarios:

Expedientes clínicos de pacientes en seguimiento por la consulta externa de Clínica de Hígado del servicio de Gastroenterología del hospital.

RESULTADOS

Se evaluaron 70 pacientes con ascitis, 69 tenían diagnóstico de cirrosis y fueron incluidos en el análisis y 1 paciente no cirrótico quien fue hospitalizado por ascitis por carcinomatosis peritoneal se excluyó. La media de edad fue 56 ± 11.3 años, 42 (60.9%) fueron hombres. Respecto a la etiología de la cirrosis (Gráfico 1) 30 (43.5%) fueron por alcohol, 23 (33.3%) criptogénica, 9 (13%) MAFLD, 3 (4.3%) viral, 2 (2.9%) autoinmune, y 2 (2.9%) congestiva. De acuerdo al Child-Pugh: 21(30.4%) B, 48 (69.6%) C. La media de MELD fue 22.2 ± 6.5 .

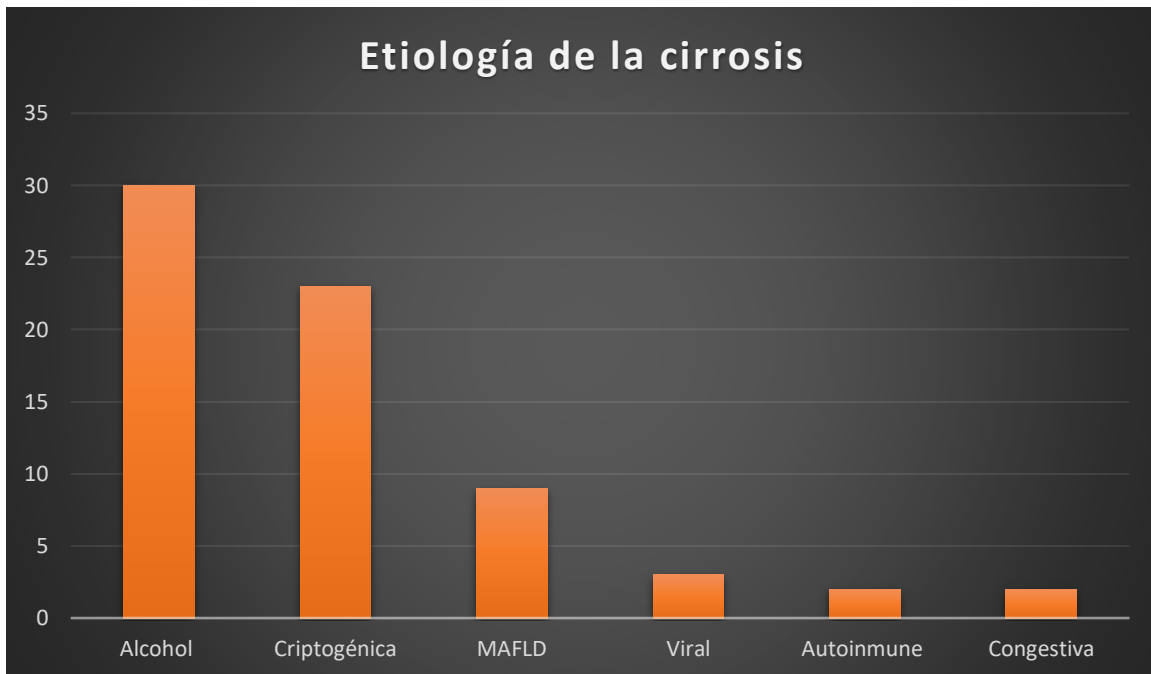


Gráfico 1

Complicaciones asociadas (Gráfico 2): Lesión renal aguda 39 (56.5%), encefalopatía 24 (34.8%), ascitis 49 (71%), hemorragia variceal 6 (8.7%), hemorragia no-variceal 3 (4.3%), PBE 10 (14.5%), hepatitis alcohólica 8 (11.6%), ACLF 11 (15.9%).

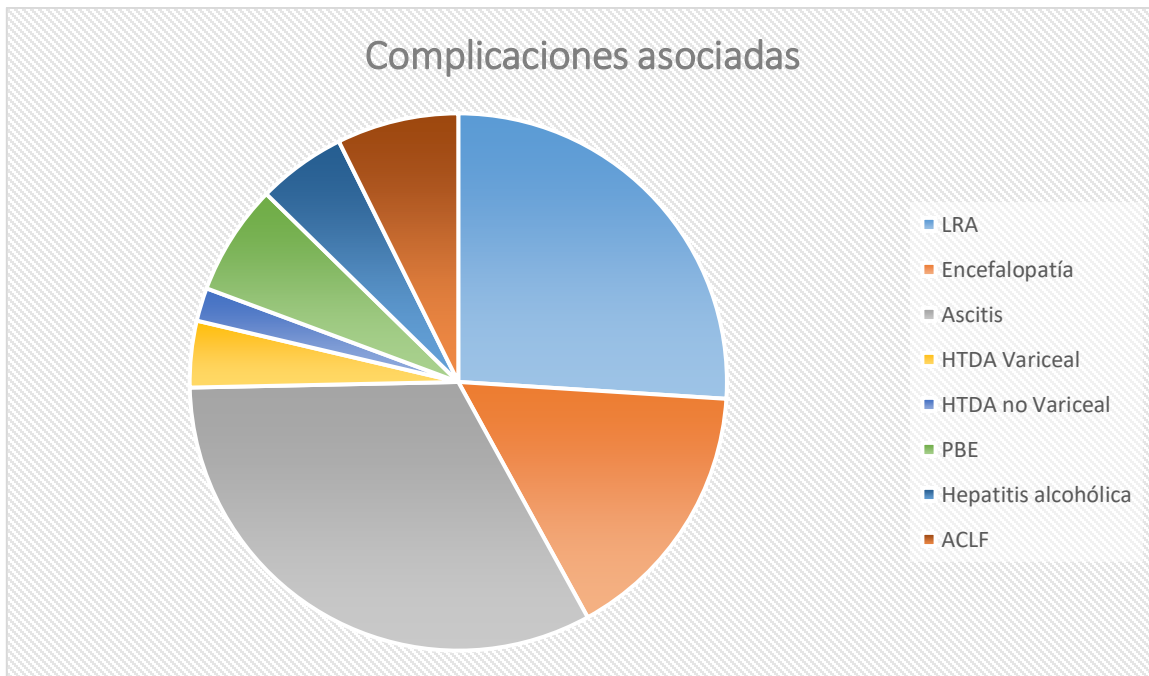


Gráfico 2

La mediana de administración por periodo de hospitalización de albúmina fue de 100 gr (50-250 gr), la mediana de tiempo en días por ocasión de administración de terapia con albúmina fue de 2 (1-4). Las causas principales que motivaron la terapia con albúmina (Gráfico 3) fueron: 34 (49.3%) paracentesis evacuadora y prevención de síndrome de disfunción circulatoria, 23 (33.3%) lesión renal aguda AKIN ≥ 1 b, 7 (10.1%) peritonitis bacteriana espontánea como profilaxis para evitar desarrollo de síndrome hepatorenal, 4 (5.8%) presencia de dos o más comorbilidades de las previamente descritas, 1 (1.4%) no se identificó causa con claridad en el expediente.

Las características de bioquímicas y de otros parámetros de laboratorio al ingreso de estos pacientes se muestran en la Tabla 1.



Gráfico 3

| | N Estadístico | Rango Estadístico | Mínimo Estadístico | Máximo Estadístico | Media | | Desviación Estadístico |
|-------------|---------------|------------------------|----------------------|------------------------|------------------------|-----------------------|------------------------|
| | | | | | Estadístico | Desviación Error | |
| GLUCOSA | 65 | 312 | 36 | 348 | 110.75 | 5.302 | 42.743 |
| CR INICIO | 63 | 6.67 | 0.45 | 7.12 | 2.2903 | 0.19409 | 1.54056 |
| ALBUMINA | 65 | 2.24 | 1.4 | 3.64 | 2.4235 | 0.06972 | 0.56214 |
| BT | 56 | 39.90 | 0.42 | 40.32 | 6.6657 | 1.26476 | 9.46458 |
| BD | 62 | 20.98 | 0.06 | 21.04 | 3.3266 | 0.63947 | 5.03523 |
| BI | 61 | 18.98 | .30 | 19.28 | 2.9454 | .50941 | 3.97859 |
| AST | 64 | 566 | 16 | 582 | 75.39 | 12.088 | 96.708 |
| ALT | 64 | 294.0 | 6.0 | 300.0 | 39.030 | 5.3354 | 42.6829 |
| GGT | 62 | 756 | 4 | 760 | 122.40 | 16.623 | 130.890 |
| FA | 64 | 989.1 | 30.9 | 1020.0 | 192.217 | 21.7297 | 173.8374 |
| DHL | 55 | 595 | 73 | 668 | 247.53 | 13.621 | 101.015 |
| TP | 62 | 111.7 | 11.1 | 122.8 | 19.953 | 1.8086 | 14.2408 |
| SODIO | 65 | 40.11 | 107.78 | 147.89 | 132.1675 | .85117 | 6.86232 |
| POTASIO | 64 | 4.60 | 2.20 | 6.80 | 4.3923 | .10787 | .86294 |
| MAGNESIO | 63 | 2.30 | 1.10 | 3.40 | 2.1210 | .05081 | .40327 |
| COLORO | 64 | 45 | 76 | 121 | 101.70 | .959 | 7.671 |
| CALCIO | 60 | 3.47 | 5.84 | 9.31 | 7.9205 | .09654 | .74780 |
| FÓSFORO | 59 | 6.0 | 1.9 | 7.9 | 3.905 | .1707 | 1.3114 |
| LEUCOCITOS | 64 | 37.6 | 1.0 | 38.6 | 8.514 | .8868 | 7.0947 |
| NEUTRÓFILOS | 58 | 94.17700000 0000000 | .0230000000 00000 | 94.20000000 0000000 | 38.21120689 6551730 | 4.8699700879 41632 | 37.08858722210 7580 |
| LINFOCITOS | 42 | 26.574 | .126 | 26.700 | 6.47062 | 1.187833 | 7.698035 |
| HEMOGLOBINA | 63 | 12.7 | 5.1 | 17.8 | 10.470 | .3318 | 2.6334 |
| HEMATOCRITO | 57 | 80.8 | 15.9 | 96.7 | 33.811 | 1.8272 | 13.7950 |
| PLAQUETAS | 65 | 366000 | 14000 | 380000 | 141061.54 | 9049.566 | 72959.937 |

Tabla 1. CR, Creatinina; BT, Bilirrubina total; BD, Bilirrubina directa; BI, Bilirrubina indirecta; AST, Aspartato aminotransferasa; ALT, Alanina aminotransferasa; GGT, Gamma-glutamyl transpeptidasa; FA, Fosfatasa alcalina; DHL, Deshidrogenasa láctica; TP, Tiempo de protrombina.

DISCUSIÓN

La cirrosis hepática, se caracteriza por cambios que consisten en vasodilatación arterial sistémica y llenado arterial insuficiente, además de retención de agua y sodio. Su prevalencia es mayor en hombres y las principales etiologías reportadas en la literatura son el consumo crónico de alcohol, hepatitis crónica B y C, y la esteatohepatitis no alcohólica.

La historia natural de esta enfermedad está caracterizada por una fase asintomática, seguida de una fase descompensada, marcada por el desarrollo de signos clínicos, como la ascitis en 80% de los casos, sangrado digestivo (variceal 70%), lesión renal aguda (68%) y encefalopatía hepática. Estos pacientes son susceptibles a la sepsis (como la PBE con una prevalencia de 1.5-3.5%), y una vez que se desarrolla la infección, pueden seguir falla renal y choque, afectando negativamente a la supervivencia.

La albúmina, con sus múltiples efectos fisiológicos de expansión de volumen, antioxidación y protección endotelial, parece ser un tratamiento ideal para estos pacientes. En el estudio realizado en nuestro hospital, se muestra una prevalencia similar en etiologías, siendo las principales el consumo de alcohol y MAFLD; ésta última colocándose como la segunda causa conocida más frecuente de cirrosis, con mayor prevalencia en las mujeres, además de una prevalencia similar de complicaciones.

CONCLUSIONES

Los pacientes que requieren terapia con albúmina presentan enfermedad hepática crónica avanzada descompensada, siendo las dos causas más frecuentes que motivan esta prescripción la ascitis a tensión con requerimiento de paracentesis y prevención de la disfunción circulatoria y en segundo lugar la lesión renal aguda.

De todos los expedientes revisados, no se encontró ningún paciente en tratamiento con albúmina intermitente, esto además dificultado por motivos de la pandemia actual de SARS-Cov2, en la cual se realizó suspensión del servicio de consulta externa, haciendo imposible realizar dicho tratamiento a los pacientes. El resto de los datos recabados corresponden a pacientes a los cuales se les administra albúmina de manera ocasional en caso de necesidad por las múltiples causas descritas previamente en cada hospitalización.

REFERENCIAS

1. Wong, F., 2007. Drug Insight: the role of albumin in the management of chronic liver disease. *Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology*, 4(1), pp.43-51.
2. Laffi G, Gentilini P, Romanelli R, La Villa G. Is the use of albumin of value in the treatment of ascites in cirrhosis? The case in favour. *Digestive and Liver Disease*. 2003;35(9):660-663.
3. Romanelli R. Long-term albumin infusion improves survival in patients with cirrhosis and ascites: An unblinded randomized trial. *World Journal of Gastroenterology*. 2006;12(9):1403.
4. 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(5):1836-1846. Bernardi et al. *Critical Care* 2012, 16:211
5. Arroyo V, García-Martinez R, Salvatella X. Human serum albumin, systemic inflammation, and cirrhosis. *Journal of Hepatology*. 2014;61(2):396-407.
6. Arroyo V, Fernández J. Bases fisiopatológicas del uso de la albúmina humana en la cirrosis hepática. *Gastroenterología y Hepatología*. 2012;35(1):42-49.
7. Małkowski P. Human albumin: old, new, and emerging applications. *Annals of Transplantation*. 2013;18:205-217.
8. Fernández J, Navasa M, Garcia-Pagan J, G-Abraldes J, Jiménez W, Bosch J et al. Effect of intravenous albumin on systemic and hepatic hemodynamics and vasoactive neurohormonal systems in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *Journal of Hepatology*. 2004;41(3):384-390.
9. Bernardi M, Ricci C, Zaccherini G. Role of Human Albumin in the Management of Complications of Liver Cirrhosis. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. 2014;4(4):302-311.

10. Bostan F, Çekin AH. Long-term albumin administration in decompensated cirrhosis. *Turk J Gastroenterol* 2019; 30(4): 385-6.
11. Mirici-Cappa F. How albumin administration for cirrhosis impacts on hospital albumin consumption and expenditure. *World Journal of Gastroenterology*. 2011;17(30):3479.
12. Caraceni P, Riggio O, Angeli P, Alessandria C, Neri S, Foschi F et al. Long-term albumin administration in decompensated cirrhosis (ANSWER): an open-label randomised trial. *The Lancet*. 2018;391(10138):2417-2429.
13. Bernardi, M., Angeli, P., Claria, J., Moreau, R., Gines, P., Jalan, R., Caraceni, P., Fernandez, J., Gerbes, A., O'Brien, A., Trebicka, J., Thevenot, T. and Arroyo, V., 2020. Albumin in decompensated cirrhosis: new concepts and perspectives. *Gut*, pp.gutjnl-2019-318843.
14. Carvalho J, Machado M. New Insights About Albumin and Liver Disease. *Annals of Hepatology*. 2018;17(4):547-560.
15. Bernardi M. Human albumin in the management of complications of liver cirrhosis. *Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine*. 2012;16(211).