

Administración de albúmina a largo plazo en cirrosis descompensada (ANSWER): un estudio abierto aleatorizado

Joaquín Sotomayor B.¹, Álvaro Ananías S.¹, Pauline Böhm G.¹,
Andrés Soffia P.¹, Luis Antonio Díaz P.² y Juan Pablo Arab V.²

Long-term albumin administration in decompensated cirrhosis (ANSWER): an open-label randomized trial

Pregunta clínica

En pacientes adultos cirróticos con ascitis no complicada que están recibiendo tratamiento con antagonistas de aldosterona (≥ 200 mg/día) y furosemida (≥ 25 mg/día), ¿Es más eficaz el administrar albúmina humana (AH) junto al tratamiento médico estándar (TME) versus solo el TME?

Para responder a esta pregunta se revisará el siguiente artículo: Caraceni P, Riggio O, Angeli P, Alessandria C, Neri S, Foschi F, Levantesi F, Airoldi A et al. Long-term albumin administration in decompensated cirrhosis (ANSWER): an open-label randomized trial. *Lancet*. 2018 16;391:2417-29¹, así como su material suplementario².

Contexto

La cirrosis descompensada tiene un mal pronóstico clínico, siendo la sobrevida promedio de estos pacientes cercana a los 2 años³. Su complicación más frecuente es la aparición de ascitis, es decir, la acumulación patológica de líquido en la cavidad peritoneal dependiente de hipertensión portal, que ha demostrado ser un predictor independiente de mortalidad en este grupo de pacientes^{4,5}. En pacientes cirróticos descompensados, el manejo de la ascitis continúa representando un desafío terapéutico y, aunque su único tratamiento definitivo es el trasplante hepático, se han planteado múltiples alternativas para su manejo sintomático.

La administración a largo plazo de albúmina humana (AH) ha sido tema de discusión recurrente en las últimas décadas, probablemente dada la alta frecuencia de hipoalbuminemia en estos pacientes. Si bien podría resultar intuitivo perseguir la nor-

malización de sus valores en miras de aumentar la presión oncótica sanguínea, y de esta forma reducir la aparición y/o desarrollo de ascitis, la hipoalbuminemia *per se* no pareciera tener un rol patogénico primario en esta enfermedad, ya que la gradiente de presión coloido-osmótica no se encuentra reducida en pacientes cirróticos⁶. Sin embargo, la AH es capaz de aumentar el volumen sanguíneo y la perfusión renal, pudiendo disminuir de forma secundaria la activación de ejes hormonales retenedores de sal y agua característicamente hiperfuncionantes en este escenario⁷. Aunque la administración de albúmina es bien tolerada, puede presentar reacciones alérgicas inmediatas, disminución brusca en la presión arterial y, en pacientes adultos mayores o con factores de riesgo de falla cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva⁸. Por otro lado, no se conoce con certeza el rol de los efectos no-oncóticos de la albúmina (ej. antioxidante, cotransportadora, etc.), que pudieran potenciar su efecto benéfico en pacientes cirróticos⁹.

Los efectos de la administración de AH junto al TME fueron evaluados previamente a través de dos estudios clínicos prospectivos controlados en pacientes con cirrosis descompensada con ascitis diagnosticada por ultrasonido, ejecutados por un mismo grupo de investigación. En el primer ensayo, la administración de 25 g de AH semanales por un año y 25 g de AH cada 2 semanas durante los siguientes 2 años fue más efectiva en el tratamiento de la ascitis que el uso aislado de diuréticos y redujo la probabilidad de readmisión hospitalaria, sin efectos en la sobrevida¹⁰. El segundo estudio extendió el seguimiento de los pacientes a una media de 84 meses, reportando una mejoría en la sobrevida libre de trasplante¹¹. Sin embargo, el pequeño tamaño de la muestra impide sacar conclusiones sólidas y las guías actuales de manejo no incluyen esta medida terapéutica.

¹Escuela de Medicina, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Santiago, Chile.
²Departamento de Gastroenterología, Escuela de Medicina, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

Recibido:

Aceptado:

Correspondencia a:
Dr. Juan Pablo Arab Verdugo
Departamento de Gastroenterología
Pontificia Universidad Católica de Chile.
Tel. +56 2 23543520
jparab@uc.cl

Medicina Basada en la evidencia en Gastroenterología

En este contexto, el estudio de Caraceni P. et al. pretendió comparar el efecto de administrar a largo plazo AH junto a TME *versus* solo TME, en términos de mortalidad, manejo de ascitis e incidencia de complicaciones en pacientes con cirrosis descompensada.

Métodos

Características generales

Pacientes: Se incluyeron 440 pacientes cirróticos con ascitis no complicada, seleccionados en admisiones hospitalarias y en consultas ambulatorias de 33 hospitales italianos. De estos, nueve pacientes resultaron ineligibles, por lo que 431 pacientes ingresaron al protocolo. Los criterios de inclusión y exclusión están expuestos en la Tabla 1.

Intervención: Los pacientes fueron randomizados a un grupo de intervención y otro de control, a los que durante 18 meses se les administró AH y TME o solo TME, respectivamente. La intervención correspondió a la administración de AH (40 g dos veces por semana por 2 semanas, y luego 40 g semanales por 18 meses), suministrando TME de acuerdo a las indicaciones de las guías clínicas disponibles¹¹⁻¹³. El TME consideró la administración de una dieta hiposódica, ajuste de dosis de diuréticos en función de la evolución de la ascitis, eventual paracentesis terapéutica (asociada a administración de albúmina) en caso de ascitis a tensión, sintomática o refractaria a tratamiento y eventual instalación de *transjugular intrahepatic portosystemic shunt* (TIPS) en caso de sangrado digestivo no controlado y ascitis refractaria. Los tratamientos de peritonitis bacteriana espontánea (PBE) y síndrome hepatorenal (SHR) tipo 1 incluyeron la administración de albúmina. Además, se realizó un manejo etiológico de los pacientes, administrando tratamiento antiviral en caso de infecciones por virus hepatitis B y C y promoviendo la abstinencia alcohólica². Los pacientes fueron evaluados de forma mensual por 18 meses o hasta la interrupción del estudio o muerte,

registrando de forma electrónica datos clínicos, de laboratorio e instrumentales (de ser necesarios). Se incluyeron entrevistas sobre la ingesta dietaria de sodio y alcohol, pudiendo consultar a familiares. La calidad de vida fue valorada con la Escala Visual Análoga (EVA) y el *5-Dimension Self-Report Questionnaire* (EQ-5D)^{14,15}. Contrariamente a lo planificado en el protocolo original del estudio, no se utilizó el cuestionario *Short Form 36*, debido a un insuficiente número de formularios completados adecuadamente.

Resultados (outcomes): El *outcome* primario fue la mortalidad a 18 meses. Los *outcomes* secundarios fueron: 1) número de paracentesis terapéuticas; 2) dosis acumulada de diuréticos; 3) hiponatremia (concentración de sodio sérico < 130 mmol/L) o hiperkalemia (concentración de potasio sérico $\geq 5,5$ mmol/L); 4) incidencia de complicaciones relacionadas a la cirrosis (ascitis refractaria, PBE, infecciones bacterianas, insuficiencia renal aguda, SHR tipo 1, encefalopatía hepática grado 3 o 4 y hemorragia gastrointestinal relacionada a hipertensión portal); 5) necesidad de 3 o más paracentesis terapéuticas por mes; 6) calidad de vida; 7) número y duración de admisiones hospitalarias y 8) costo-efectividad del tratamiento. Los efectos adversos fueron evaluados a lo largo de todo el estudio, reportando su severidad y relación a AH de acuerdo a la opinión del investigador.

Evaluación de la validez interna

Diseño: Estudio clínico multicéntrico, aleatorizado, abierto, paralelo y de tipo pragmático. Se estimaron 210 pacientes por grupo para asegurar un poder estadístico del 90%.

Aleatorización: Los pacientes fueron randomizados a recibir AH y TME o solo TME, según lo designado en las dos ramas del estudio. La secuencia de aleatorización fue ciega, generada a computador en razón de 1:1, a través de una permutación de bloques de cuatro celdas, estratificados según la necesidad de paracentesis terapéutica en el último mes (sí o no) y el valor de la natremia (< 135 mmol/L o ≥ 135 mmol/L).

Tabla 1. Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Diagnóstico de cirrosis con ascitis no complicada recibiendo antagonistas de aldosterona (≥ 200 mg/día) y furosemida (≥ 25 mg/día)	< 18 años
Endoscopia digestiva alta en los últimos 12 meses	Ascitis refractaria o complicaciones recientes de la cirrosis
Ecografía abdominal en los últimos 30 días	TIPS
Exámenes de laboratorio protocolares en los últimos 7 días	Carcinoma hepatocelular activo
	Trasplante hepático
	Consumo de alcohol activo
	Falla orgánica extrahepática
	Uso de AH para el tratamiento de la ascitis en el último mes

TIPS: *transjugular intrahepatic portosystemic shunt*. AH: albúmina humana.

Grupos de estudio: La muestra fue balanceada en relación a características demográficas, clínicas y de laboratorio.

Ciego: La secuencia de aleatorización fue generada de forma ciega. Los pacientes, médicos y estadísticos no fueron ciegos al tratamiento asignado.

Seguimiento: Del total de pacientes enrolados inicialmente, que cumplían los criterios de inclusión, se perdió el seguimiento a 30 pacientes, 17 pacientes de la rama TME + AH y 13 de la rama TME, correspondiendo al 6,9% de la muestra.

Escenario: Desarrollado en 33 hospitales italianos académicos y no académicos.

Tipo de análisis: Por intención de tratar modificada, dado que el análisis no incluyó a seis pacientes que se excluyeron dentro de los primeros 30 días de reclutamiento por inclusión errónea ni a tres pacientes que retiraron su consentimiento informado previo al inicio de tratamiento.

Tiempo de seguimiento: Seguimiento de 18 meses o menos si se alcanzaba alguno de los siguientes eventos: trasplante hepático, TIPS, necesidad de tres

o más paracentesis por mes, rechazo a continuar su participación o muerte.

Interrupción precoz por beneficio: No hubo.

Resultados principales

De los 440 pacientes incluidos, nueve resultaron inelegibles y 83 finalizaron el estudio de forma prematura, por lo que 348 pacientes completaron el estudio (176 y 172 en las ramas TME + AH y TME, respectivamente). En relación al *outcome* primario, la mortalidad a los 18 meses fue significativamente menor en el grupo de pacientes que recibió el esquema de tratamiento TME + AH (Tabla 2).

Con respecto a los *outcomes* secundarios evaluados, el grupo de pacientes que recibió el esquema de tratamiento TME + AH se vio beneficiado de forma estadísticamente significativa en relación al número de paracentesis terapéuticas, eventos de hiponatremia e hiperkalemia, incidencia de complicaciones relacionadas a la cirrosis, necesidad de 3 o más paracentesis terapéuticas por mes e incremento de calidad de vida. Asimismo, se observó una reducción significativa en el número y duración de las admisiones hospitalarias, cuyas principales causas se exponen en la Tabla 3.

Tabla 2. Comparación del *outcome* primario en grupo TME + AH versus TME

Outcome primario	Grupo TME + AH	Grupo TME	RR	RRR	RAR	NNT	Valor p
Mortalidad a 18 meses	0,27 [IC 95% 0,19-0,37]	0,44 [IC 95% 0,32-0,80]	0,61	0,39	0,17	5,88	0,037

AH: Albúmina humana. TME: Tratamiento médico estándar. IC: Intervalo de confianza. RR: Riesgo relativo. RRR: Reducción del riesgo relativo. RRA: Reducción del riesgo absoluto. NNT: Número necesario a tratar.

Tabla 3. Principales causas de admisión hospitalaria en grupo TME + AH versus TME

Principales causas de admisión hospitalaria	Grupo TME + AH TI [IC 95%]	Grupo TME TI [IC 95%]	RTI [IC 95%]	Valor p
Deterioro de la función hepática	0,06 [0,03-0,10]	0,29 [0,21-0,38]	0,21 [0,10-0,40]	< 0,0001
Ascitis	0,06 [0,03-0,10]	0,13 [0,08-0,20]	0,45 [0,20-0,96]	0,031
PBE	0,04 [0,02-0,08]	0,10 [0,06-0,16]	0,42 [0,16-1,01]	0,041
Infección espontánea no PBE	0,13 [0,09-0,19]	0,29 [0,21-0,39]	0,56 [0,33-0,94]	0,024
Encefalopatía hepática	0,26 [0,20-0,34]	0,36 [0,27-0,47]	0,72 [0,49-1,06]	0,085
Hemorragia digestiva	0,11 [0,07-0,17]	0,05 [0,02-0,10]	2,23 [0,97-5,73]	0,049
Admisión para procedimiento agendado	0,21 [0,15-0,28]	0,30 [0,22-0,40]	0,71 [0,15-0,28]	0,114

AH: Albúmina humana. TME: Tratamiento médico estándar. TI: Tasa de incidencia. IC 95%: Intervalo de confianza del 95%. RRR: Reducción del riesgo relativo. RTI: Razón de tasas de incidencia. PBE: Peritonitis bacteriana espontánea.

Además, se objetivó que el tratamiento TME + AH es costo-efectivo por sobre el manejo con TME, considerando las complicaciones secundarias a dicha rama. No se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la dosis acumulada de diuréticos entre ambas ramas.

Comentarios

General: El presente estudio pretendió establecer la eficacia del uso de AH a largo plazo como terapia en pacientes con cirrosis descompensada. Esto se justifica ante la falta de evidencia suficiente para determinar la efectividad y empleabilidad de la AH en este *setting* de pacientes.

Riesgo de sesgo: El diseño metodológico fue el adecuado para los objetivos del estudio. Fue randomizado con aleatorización computacional, con grupos sin diferencias significativas en variables demográficas, clínicas y de laboratorio. Tampoco hubo detención precoz del estudio. Una limitación destacable está dada por la ausencia de ciego en la asignación de tratamiento para pacientes, médicos y estadísticos. Además, aunque se estimaron 210 pacientes por rama, 83 pacientes se retiraron precozmente del estudio, por lo tanto, el análisis fue realizado por intención de tratar modificada. Finalmente, los pacientes del grupo TME + AH fueron evaluados de forma más frecuente por el equipo médico en el contexto de administración semanal de albúmina, lo que se traduce en un seguimiento más estricto con la consiguiente detección y manejo precoz de complicaciones.

Relevancia de los datos: Los datos resultan relevantes, ya que entregan evidencia sobre una potencial alternativa terapéutica disponible y costo-efectiva en el manejo de cirrosis descompensada.

Validez externa: Los criterios de inclusión y exclusión seleccionaron adecuadamente una población de pacientes que representa al grupo susceptible de requerir este tratamiento. Por otra parte, el estudio es de tipo pragmático, lo que implica que los protocolos implementados en el estudio podrían en teoría extrapolarse fácilmente al escenario clínico objetivo. En la misma línea de lo anterior, el grupo control representa de forma adecuada el manejo estándar que reciben los pacientes actualmente acorde a guías internacionales. Respecto a la AH, resulta destacable que de los efectos adversos reportados no relacionados a cirrosis, ninguno de aquellos considerados grado 3 y 4 superó el 5% de frecuencia. La aplicación de esta terapia en nuestra realidad local podría verse limitada por el alto costo de AH en nuestro medio, así como por las dificultades que limitan su acceso en forma ambulatoria. Cabe recordar que este estudio no da cuenta de los costos no relacionados a la atención en salud o indirectos, elementos que deben ser considerados en futuros análisis de costo-efectividad.

Conclusiones

La administración de albúmina semanal podría disminuir la mortalidad en pacientes con cirrosis descompensada. Además, su administración optimiza el manejo de la ascitis en este grupo de pacientes, disminuyendo la estadía hospitalaria.

Referencias

- 1.- 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 randomized trial. *Lancet*. 2018;391:2417-29.
- 2.- 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 randomized trial. *Lancet* 2018; publicado en línea 31 de mayo.
- 3.- Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. *Lancet*. 2014;383:1749-61.
- 4.- Henriksen JH, Stage JG, Schlichting P, Winkler K. Intraperitoneal pressure: ascitic fluid and splanchnic vascular pressures, and their role in prevention and formation of ascites. *Scand J Clin Lab Invest* 1980;40:493-501.
- 5.- Stepanova M, De Avila L, Afendy M, Younossi I, Pham H, Cable R, et al. Direct and indirect economic burden of chronic liver disease in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:759-66.
- 6.- 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;44:217-31.
- 7.- 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;63:1272-84.
- 8.- Liumbruno G, Bennardello F, Lattanzio A, Piccoli P, Rossetti G. Recommendations for the use of albumin and immunoglobulins. *Blood Transfus* 2009;7:216-34.
- 9.- García-Martínez 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;58:1836-46.
- 10.- Gentilini P, Casini-Raggi V, Di Fiore G, Romanelli RG, Buzzelli G, Pinzani M,

- et al. Albumin improves the response to diuretics in patients with cirrhosis and ascites: results of a randomized, controlled trial. *J Hepatol* 1999;30:639-45.
- 11.- Romanelli RG, La Villa G, Barletta G, Vizzutti F, Lanini F, Arena U, et al. Long-term albumin infusion improves survival in patients with cirrhosis and ascites: an unblinded randomized trial. *World J Gastroenterol* 2006;12:1403-7.
- 12.- European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol* 2010;53:397-417.
- 13.- Runyon BA, AASLD. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Practice Guideline management of adult patients with ascites due to cirrhosis 2012. *Hepatology* 2013;57:1651-53.
- 14.- Moore KP, Wong F, Gines P, Bernardi M, Ochs A, Salerno F, et al. The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the International Ascites Club. *Hepatology* 2003;38:258-66.
- 15.- Szende A, Janssen B, Cabases J, eds. Self-reported population health: an international perspective based on EQ-5D. Dordrecht: Springer, 2014.
- 16.- Scalone L, Cortesi PA, Ciampichini R, Belisari A, D'Angiolella LS, Cesana G, et al. Italian population-based values of EQ-5D health states. *Value Health* 2013;16:814-22.