

Uso racional Albúmina IV

Dr. Manuel Barbero
Unidad de trasplante hepático
Hospital El Cruce – FUNDIEH

04/09/2019



Introducción

- El uso de albúmina IV se ha incrementado en la última década.
- Existen 3 indicaciones validadas por EASL y AASLD:
 - ① Paracentesis terapéutica > 5lt de LA
 - ② Diagnóstico y tratamiento del SHR
 - ③ PBE al diagnóstico y a las 48hs.

Introducción

- **Otras indicaciones aún no validadas:**
 - ① **Infecciones severas diferentes a PBE**
 - ② **Hiponatremia severa**
 - ③ **Tratamiento a largo plazo de la ascitis**
 - ④ **Toracocentesis evacuatoria**

Paracentesis evacuatoria

- **Paciente con cirrosis y ascitis a tensión, se realiza paracentesis evacuatoria 6Lt (recuento celular menor a 250 elementos).**



¿Qué conducta tomo?

- **Albúmina IV 8gr/Lt extraído**
- **$6 \times 8 = 48\text{gr}$ (1 frasco = 10 gramos)**
- **5 frascos de albúmina IV.**

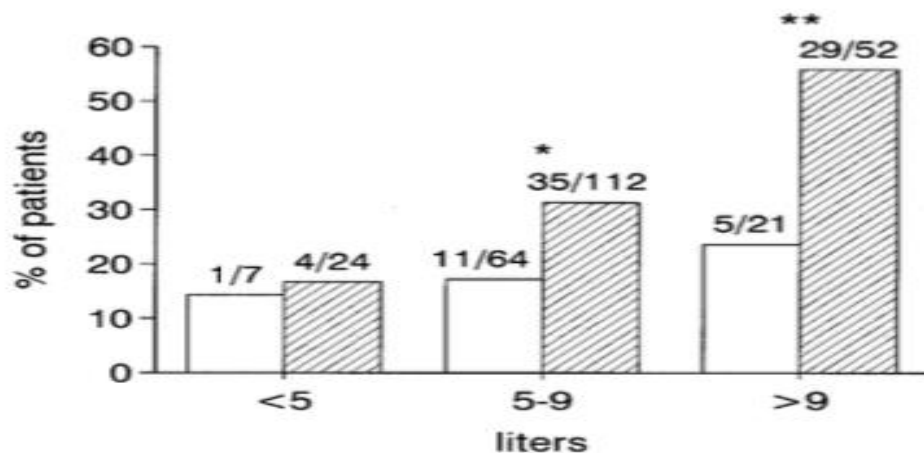
¿Por qué?

Paracentesis evacuatoria

	Paracentesis + albúmina IV 40gr (52)	Paracentesis sin albúmina IV (53)	Valor p
Hiponatremia	1	9	< 0.01
Insuficiencia renal	0	6	< 0.05

- Aumento significativo de niveles de renina y aldosterona plasmática

Paracentesis evacuatoria



DISFUNCION
CIRCULATORIA POST
PARACENTESIS : aumento de
la actividad de renina
plasmática mayor al 50% del
valor basal y mayor a 4
ng/ml/hr a los 6 días de
realizada la paracentesis

- 97 tratados con albúmina IV (columna blanca): 18% DC
- 192 con dextrán o poligelina (columna rayada): 35% DC

**Paracentesis < 5lt. similar DC
en ambos grupos**

Paracentesis evacuatoria

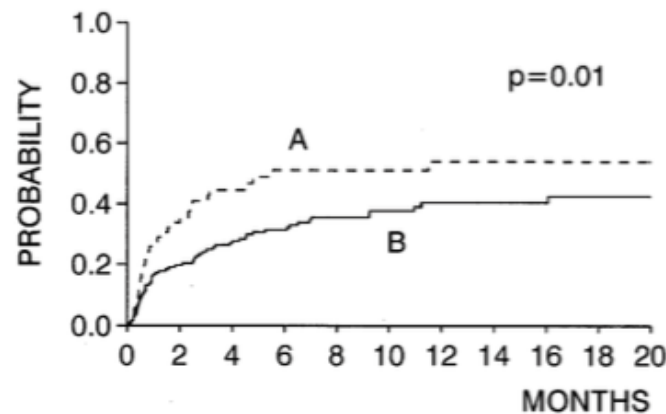


Figure 2. Probability of readmission to the hospital during follow-up for any complication (top) or ascites (bottom) in patients who (A) did and (B) did not develop postparacentesis circulatory dysfunction.

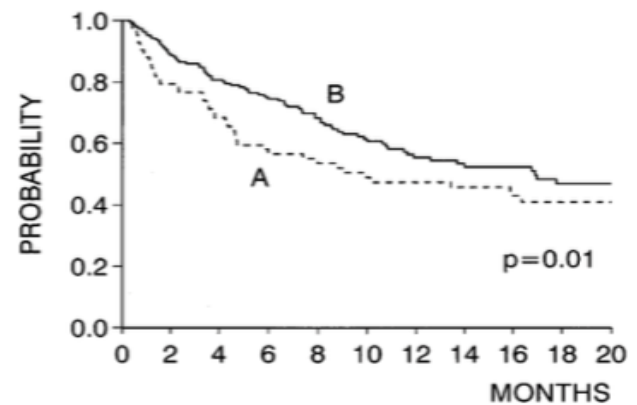


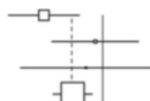
Figure 3. Probability of survival after entry into the study in the patients who (A) did and (B) did not develop postparacentesis circulatory dysfunction.

- Mayor sobrevida y menos reinternaciones los pacientes sin síndrome de disfuncion circulatoria post paracentesis.

Paracentesis evacuatoria

Disfunción circulatoria

Control	PCD				Odds Ratio (CI)	
	Albumin		Control			
	Event	Total	Event	Total		
	Other volume expander					
Pianas et al., 1990 ¹⁷	6	40	18	35		0.17 (0.06-0.50)
Salerno et al., 1991 ¹⁸	5	27	6	27		0.80 (0.21-3.00)
Fassio et al., 1992 ¹⁹	2	12	3	12		0.60 (0.08-4.45)
Ginès et al., 1996 ²²	17	92	68	188		0.40 (0.22-0.73)



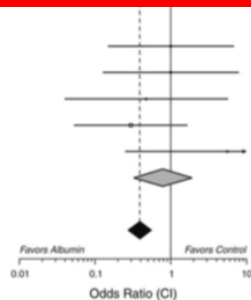
Mortalidad

Control	Mortality				Odds Ratio (CI)	
	Albumin		Control			
	Event	Total	Event	Total		
Other volume expander						
Pianas et al., 1990 ¹⁷	13	43	17	45		0.71 (0.29-1.73)
Salerno et al., 1991 ¹⁸	13	27	13	27		1.00 (0.34-2.91)
Fassio et al., 1992 ¹⁹	6	21	7	20		0.74 (0.20-2.78)
Ginès et al., 1996 ²²	2	97	10	192		0.38 (0.08-1.78)

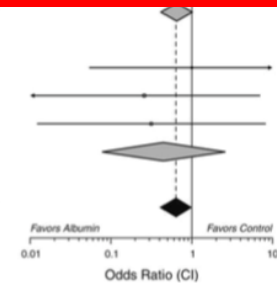


TODOS LOS PACIENTES QUE SE REALIZA PARACENTESIS > 5LT. DEBE REPONERSE 8GR/LT. EXTRAÍDO DE ALBÚMINA IV

Vasoconstrictor					
Moreau et al., 2002 ²⁵	3	10	3	10	1.00 (0.15-6.77)
Singh et al., 2006 ²⁹	2	20	2	20	1.00 (0.13-7.89)
Singh et al., 2006 ²⁸	1	20	2	20	0.47 (0.04-5.69)
Appenrodt et al., 2008 ³⁰	4	13	6	10	0.30 (0.05-1.67)
Singh et al., 2008 ³¹	2	20	0	20	5.54 (0.25-123)
Subtotal	12	83	13	80	0.79 (0.32-1.92)
Total					
	58	386	148	471	0.39 (0.27-0.55)

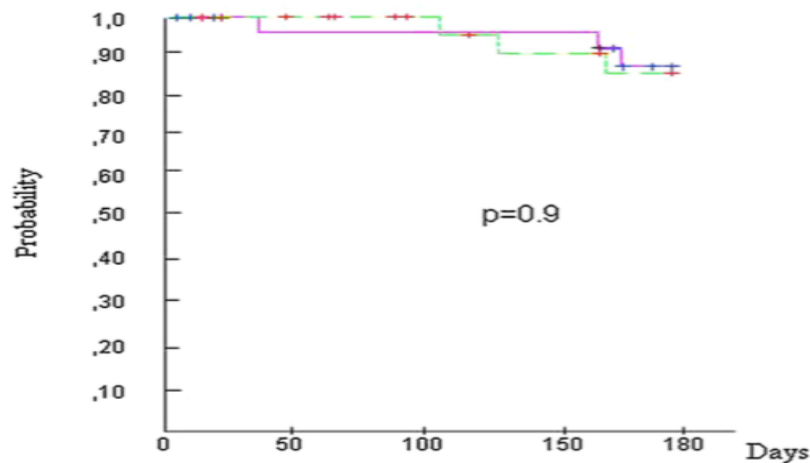


Subtotal	49	371	71	472	0.65 (0.42-1.01)
Vasoconstrictor					
Moreau et al., 2002 ²⁵	1	10	1	10	1.00 (0.05-18.6)
Appenrodt et al., 2008 ³⁰	0	13	1	11	0.26 (0.01-7.03)
Singh et al., 2008 ³¹	0	20	1	20	0.32 (0.01-8.26)
Subtotal	1	43	3	41	0.45 (0.08-2.60)
Total					
	50	414	74	513	0.64 (0.41-0.98)



- Metanálisis de 17 estudios (1223 pacientes) Albúmina IV vs otros expansores

Paracentesis evacuatoria



GRUPO 1 (35)	GRUPO 2 (35)
4GR/LT	8GR/LT

	Patients at risk				
Group 1 (4 gr/L)	35	33	27	25	23
Group 2 (8 gr/L)	35	31	31	31	23

- No hubo diferencias significativas en disfunción circulatoria, IR, hiponatremia, sobrevida ni requerimiento posterior de paracentesis.

Síndrome hepatorenal

- Paciente con diagnóstico de cirrosis hepática y ascitis moderada en tratamiento con diuréticos, ingresa al hospital por infección de piel y partes blandas y al laboratorio presenta creatinina 3 mg/dl (basal: 1 mg/dl)



¿Cual es la conducta con respecto a su función renal?

Síndrome hepatorenal

- ① Interrogar sobre uso de nefrotóxicos
- ② Descartar proteinuria y hematuria con el sedimento urinario
- ③ Descartar patología obstructiva renal con ecografía
- ④ Solicitar sodio urinario
- ⑤ Suspender tratamiento diurético e indicar expansión plasmática por 48hs con albúmina IV 1gr/kg

Síndrome hepatorenal

New diagnostic hepatorenal syndrome criteria in cirrhosis

- ▶ Cirrhosis with ascites.
- ▶ Serum creatinine $>133 \mu\text{mol/l}$ (1.5 mg/dl).
- ▶ No improvement of serum creatinine (decrease to a level of $\leq 133 \mu\text{mol/l}$) after at least 2 days with diuretic withdrawal and volume expansion with albumin. The recommended dose of albumin is 1 g/kg of body weight per day up to a maximum of 100 g/day.
- ▶ Absence of shock.
- ▶ No current or recent treatment with nephrotoxic drugs.
- ▶ Absence of parenchymal kidney disease as indicated by proteinuria $>500 \text{ mg/day}$, microhaematuria (>50 red blood cells per high power field) and/or abnormal renal ultrasonography.

Síndrome hepatorenal

- A las 48hs el paciente persiste con Cr: 2,8 mg/dl.
- ¿Cómo seguimos ?
- ¿Terlipresina IV ó Terlipresina IV + Albúmina IV?
- ¿Qué dosis y por cuánto tiempo?

Síndrome hepatorenal

	Terlipresina + Albúmina* (13)	Terlipresina sola (8)
Respuesta completa	77%	25%

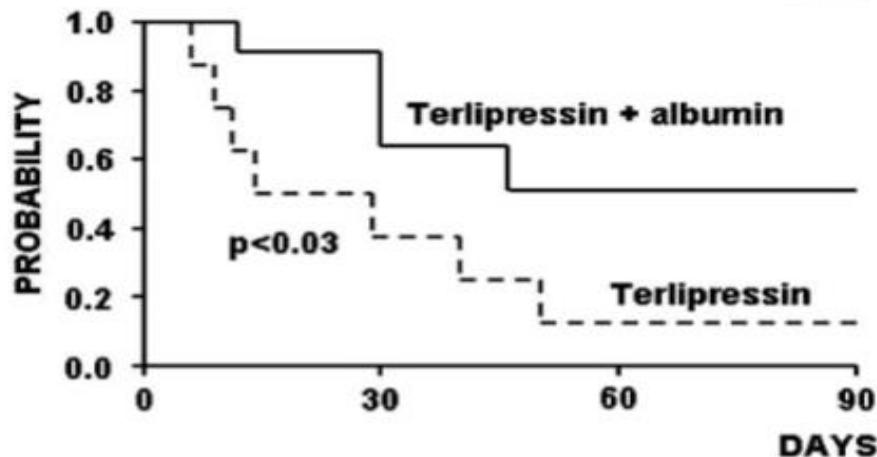


Fig. 2. Probability of survival after entry into the study of all patients included classified according to the baseline Child-Pugh score (**upper panel**) and treatment with terlipressin with or without intravenous albumin (**lower panel**).

- Disminución de la mortalidad
- Aumento de la presión arterial
- Supresión del sistema renina angiotensina

* 20-40gr/día / 15 días ó Cr. < 1.5mg/dl

Peritonitis bacteriana espontánea

- El mismo paciente, dos meses después se interna por peritonitis bacteriana espontánea.
- Laboratorio: BT: 5mg/dl; Cr: 1mg/dl; RIN: 1,6
- ¿Tiene indicación de expansión con albúmina con creatinina normal?
- ¿Y si el mismo paciente tuviera BT: 2mg/dl ?

Peritonitis bacteriana espontánea

Variable	ATB (63)	ATB + Albúmina * (63)	Valor p
Resolución de la infección	59	62	0.36
Insuficiencia renal	21	6	0.002
Mortalidad hospitalaria	18	6	0.01
Mortalidad a los 3 meses	26	14	0.03

* Dosis: 1,5gr/kg al momento del diagnóstico y 1gr/kg en el día 3 del tratamiento

Peritonitis bacteriana espontánea

	PBE BAJO RIESGO (18)
Resolución	18
Insuficiencia renal	0
Mortalidad	0

PBE ALTO RIESGO:

- Cr.> 1mg/dl
- BT > 4mg/dl

	PBE ALTO RIESGO(26)
Resolución IR previa	10/15
IR previa estable	3/15
Aumento IR previa	2/15
Sin IR previa	2/11 desarrollaron

Peritonitis bacteriana espontánea



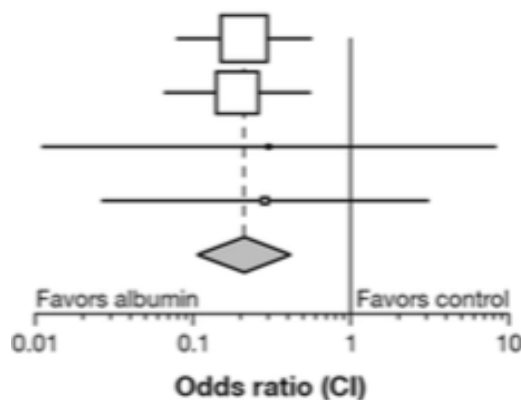
tality from 29% to 10% compared with cefotaxime alone. Treatment with albumin was particularly effective in patients with baseline serum bilirubin $\geq 68 \mu\text{mol/L}$ (4 mg/dl) or SCr $\geq 88 \mu\text{mol/L}$ (1 mg/dl). It is unclear whether i.v. albumin is useful in patients with baseline bilirubin $< 68 \mu\text{mol/L}$ and creatinine $< 88 \mu\text{mol/L}$, as the incidence of type 1 HRS in patients meeting these criteria was very low in the two treatment groups (7% without albumin and 0% with albumin).²⁷² The application of the schedule of this therapeutic option should be implemented in clinical practice.²⁷³ Non-randomised studies in patients with



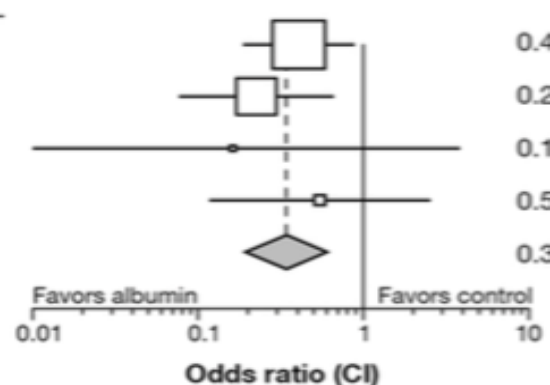
Patients with ascitic fluid PMN counts greater than or equal to 250 cells/mm^3 ($0.25 \times 10^9/\text{L}$) and clinical suspicion of SBP, who also have a serum creatinine $> 1 \text{ mg/dL}$, blood urea nitrogen $> 30 \text{ mg/dL}$, or total bilirubin $> 4 \text{ mg/dL}$ should receive 1.5 g albumin per kg body weight within 6 hours of detection and 1.0 g/kg on day 3. (Class IIa, Level B)

Peritonitis bacteriana espontánea

INSUFICIENCIA RENAL



MORTALIDAD



	Sin Albúmina IV(144)	Con Albúmina IV(144)
Insuficiencia Renal	30%	8%
Mortalidad	35%	16%

Peritonitis bacteriana espontánea

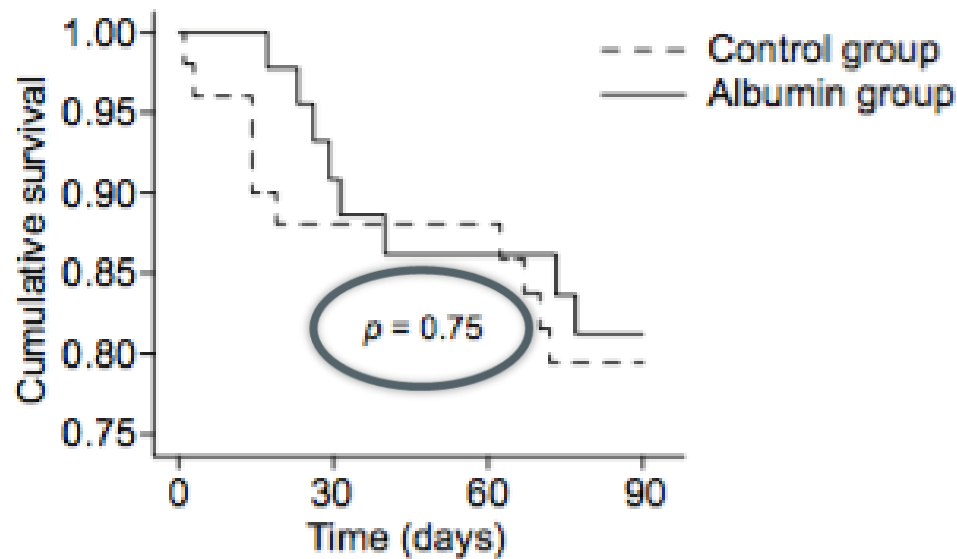
	Albúmina IV estándar (24)	Albúmina IV reducida*(22)	Valor p
Insuficiencia renal	10	10	0.999
Mortalidad internación	5	6	0.734
Mortalidad 90 días	9	8	0.999

* 1 gr/kg al momento del diagnóstico y 0,5 gr/kg al tercer día

Infecciones no PBE

- Paciente de 58 años de edad con diagnóstico de cirrosis descompensada con ascitis refractaria, hiponatremia, se interna por encefalopatía y se diagnostica bacteriemia primaria por E. Coli.
- Laboratorio: BT: 8 mg/dl; RIN: 2; Cr: 0,8 mg/dl; Na 128.
- ¿Tiene indicación de albúmina IV ?

Infecciones no PBE



- 52 pacientes ATB + Albúmina IV y 52 pacientes sólo ATB.
- Dosis utilizada igual a PBE
- Mortalidad a los 3 meses similar en ambos grupos. La función renal mejoró a los días 3 y 7 pero no así al día 14.

Infecciones no PBE

8 pacientes del grupo Albúmina IV desarrollaron edema pulmonar y 2 fallecieron por esa causa

	ATB con Albúmina IV (96)	ATB sin Albúmina IV (95)
Mortalidad	28%	21%
IR a 90 días	14%	13%

**Única diferencia: retraso en la aparición de la
Insuficiencia renal**

Infecciones no PBE

	ATB + Albúmina IV(61)	ATB sin Albúmina IV(57)	Valor p
Mortalidad	13.1%	10.5%	0.66
Resolucion ACLF	82.3%	33.3%	0.03
Desarrollo infecciones	6.6%	24.6%	0.007

* Los pacientes del grupo Albúmina IV tenían más ACLF e IR

Hiponatremia

Recordamos el paciente anterior...

- Paciente de 58 años de edad con diagnostico de cirrosis descompensada con ascitis refractaria por hiponatremia , se interna por encefalopatía y se diagnostico bacteriemia primaria por E. Coli.
- Laboratorio: BT: 8 mg/dl; RIN: 2; Cr: 0,8 mg/dl; Na 128.
- Concluimos que por infección diferente a la PBE no tiene indicación de reposición con albúmina ¿y por su hiponatremia?

Hiponatremia

	Restricción de H2O y Na sin Albúmina IV(12)	Restricción de H2O y Na con Albúmina IV * (12)
Mortalidad	5	1
Infecciones	7	3

* Dosis: 40gr/día por 7 días

Número de pacientes escaso, no se recomienda

Comparación de pacientes

**Paciente con cirrosis hepática
descompensada con ascitis moderada, se
interna por PBE.**

**Laboratorio: BT: 5mg/dl; Cr: 1mg/dl;
RIN: 1,6**



**Paciente con cirrosis hepática
descompensada con ascitis refractaria,
EPS, hiponatremia, se interna por
bacteriemia E.Coli.**

**Laboratorio: BT: 8mg/dl; Cr: 0.8mg/dl;
RIN: 2; Na 128**

Tratamiento semanal de la ascitis

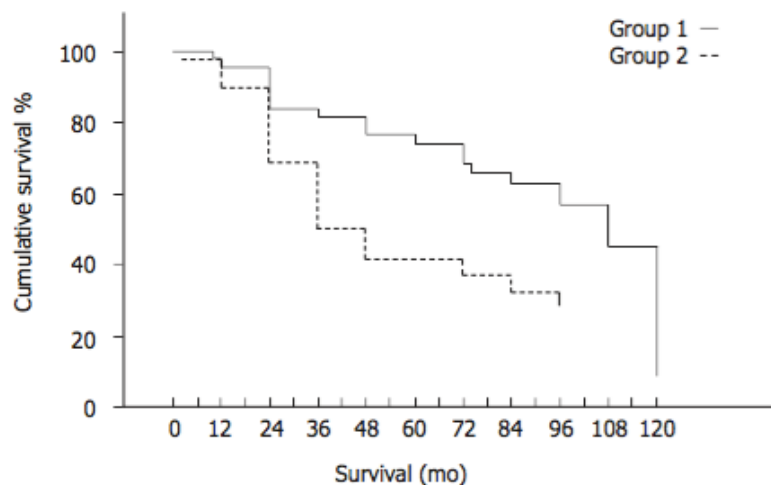


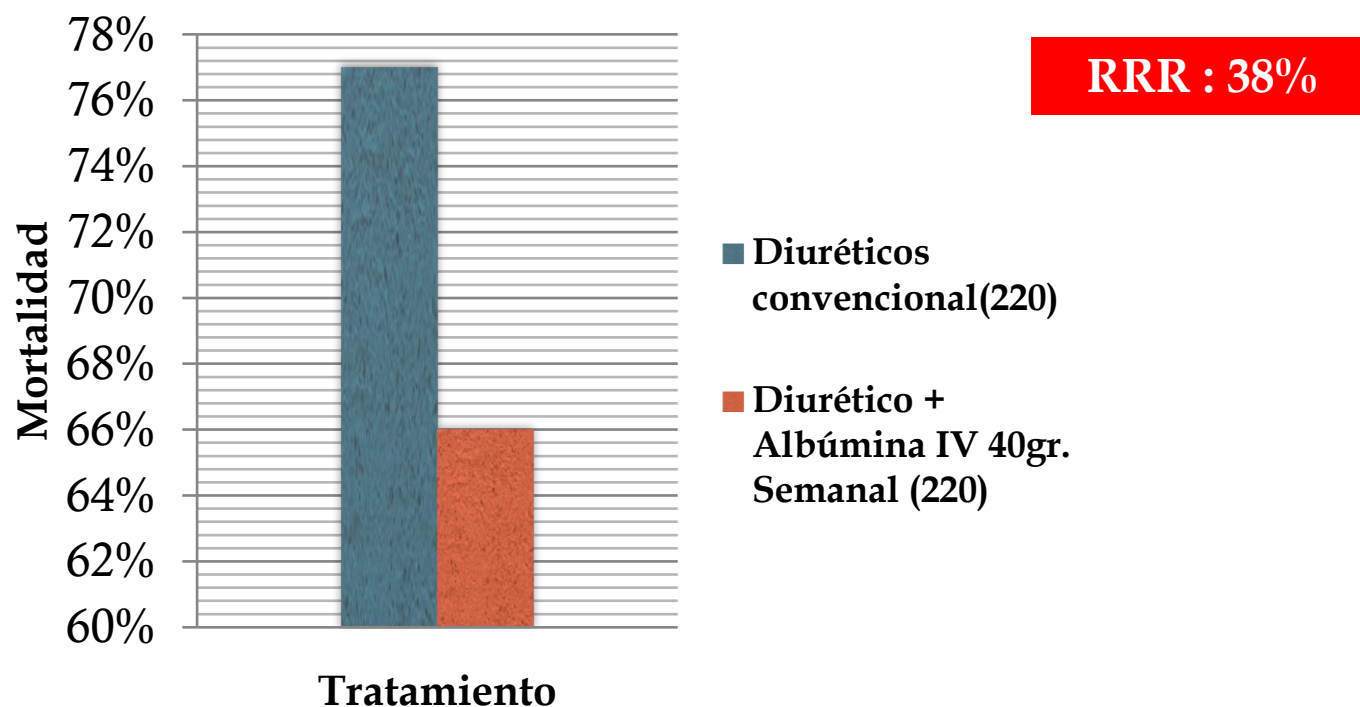
Figure 1 Cumulative survival rate in group 1 (albumin) and group 2 patients.
Breslow test = 7.05; $P = 0.0079$.

- **Mejor sobrevida**
- **Menor recurrencia ascitis**

———— Diuréticos + Albúmina 25gr. Semanal por 1 año (50)

- - - - - Diuréticos convencional (50)

Tratamiento semanal de la ascitis



- Diferencias significativas en el número de paracentesis, ascitis refractaria, PBE, infecciones no PBE, insuficiencia renal y episodios de EPS

Toracocentesis evacuatoria



- No se realizaron ensayos clínicos controlados
- Fisiopatología similar a la paracentesis, no se extraen más de 5 lt. por procedimiento.

**No se recomienda la reposición
con Albúmina IV.**

Conclusiones

- Existen estudios controlados bien diseñados y que incluyeron un número adecuado de cirróticos con requerimiento de paracentesis de gran volumen, SHR y PBE.
- No existen argumentos sólidos como para recomendar el uso de albúmina en las infecciones no PBE, hiponatremia severa o luego de toracocentesis terapéutica.
- El tratamiento a largo plazo de la ascitis con albúmina IV semanal es prometedor pero por el momento impracticable.
- Deben realizarse mas estudios para poder recomendar dosis menores de albúmina IV en todas las indicaciones, pero ante la falta de disponibilidad, es aceptable utilizar dosis reducidas.