

## Albúmina: nuevas perspectivas en el tratamiento de la enfermedad hepática

F.J. Carrilho

Sector de Hepatología. Disciplina de Gastroenterología Clínica. Hospital das Clínicas de la Facultad de Medicina de la Universidad de São Paulo. Brasil.

Desde su introducción como terapia disponible para cirróticos descompensados al inicio de los años cincuenta<sup>1</sup>, el uso de las soluciones coloideas de albúmina humana ha experimentado 3 fases diferentes: una amplia difusión inicial seguida de un período de baja en los años setenta, que se modificó hacia una amplia utilización desde finales de los años ochenta hasta nuestros días.

El uso inicial de la albúmina se basaba en su capacidad oncótica<sup>1-3</sup> de llenar el territorio intravascular, reducido por la congestión venosa pasiva en el territorio esplácnico en los individuos cirróticos, de acuerdo con el planteamiento de la teoría de *underfilling*<sup>4</sup>. Sin embargo, después de que estudios clínicos y experimentales pusieran en jaque esta teoría y la sustituyeran por la teoría del *overflow*<sup>5</sup>, su uso disminuyó de forma altamente significativa, siendo sustituido por el uso de *shunts* peritoneovenosos asociados a diuréticos. Sólo recientemente, la mejor comprensión de los mecanismos relacionados con la formación de ascitis, la formulación de una nueva teoría que explica esos fenómenos como secundarios a la vasodilatación arterial periférica provocada por la congestión venosa esplácnica y del débito cardíaco elevado<sup>6</sup>, y la demostración de la eficacia de la albúmina en la reposición después de las paracentesis de gran volumen hicieron de nuevo popular su uso<sup>7</sup>.

Innumerables estudios han demostrado su papel en la prevención de las disfunciones circulatorias<sup>8</sup> en cirróticos, causadas no sólo por las paracentesis evacuadoras. La utilización de la albúmina intravenosa ha mostrado un significativo papel en la reducción de las complicaciones circulatorias y renales después de las peritonitis bacterianas espontáneas (PBE)<sup>8</sup>, así como en la prevención y tratamiento del síndrome hepatorenal<sup>9</sup>, y en la remoción de

compuestos habitualmente no dializables con los sistemas convencionales de diálisis<sup>10</sup>.

A continuación introduciremos los temas referidos con anterioridad, que serán pormenorizadamente desarrollados por los demás miembros de este panel.

### ALBÚMINA PARA SOPORTE CIRCULATORIO EN PACIENTES CIRRÓTICOS

La ascitis es una de las manifestaciones clínicas observadas con más frecuencia en los individuos cirróticos y está presente en pacientes con hipertensión portal e hipalbuminemia debido a enfermedades hepáticas crónicas y progresivas. En paralelo a estas manifestaciones, estos individuos presentan un estado hiperdinámico caracterizado por una baja resistencia periférica, una baja precarga y un elevado débito cardíaco, traducido en un bajo volumen sanguíneo efectivo presente en la circulación central (corazón, pulmones y aorta)<sup>11</sup>.

El tratamiento de la ascitis se basa en la obtención de un equilibrio de sodio negativo que debe ser establecido con la reducción de la ingesta sódica, asociada a la utilización de natriuréticos, principalmente los ahorradores de potasio y antagonistas del sistema renina-angiotensina-aldosterona (espironolactona) y diuréticos de asa (furosemida). Sin embargo, en un considerable número de pacientes no se consigue obtener un adecuado control, ya sea por ausencia de respuesta a los diuréticos o por el desarrollo de complicaciones (disfunción renal, encefalopatía, hiponatremia) que requieren la suspensión de la medicación.

Para estos casos refractarios a la terapia diurética, la realización de paracentesis de gran volumen, vaciadoras, ha mostrado buenos resultados en el control de la ascitis, promoviendo un alivio aunque sea transitorio. Sin embargo, cuando los volúmenes de líquido ascítico que deben ser retirados son superiores a 5 l, se hace necesaria la expansión del volumen intravascular con la reposición de albúmina a dosis de 6-8 g/l<sup>12</sup>.

Correspondencia: Dr. F.J. Carrilho  
Rua Silva Correia, 153, ap. 41. 04537-040 São Paulo-SP. Brasil.  
Correo electrónico: fjcarril@usp.br

Cuando se realiza la paracentesis de gran volumen, se ha demostrado que hay una corta fase inicial caracterizada por la mejoría hemodinámica y la liberación de factores natriuréticos, seguida de una fase de activación de mecanismos ahorradores de sodio y vasoconstrictores, demostrativos de la reducción del volumen efectivo<sup>13</sup>. La activación de esos mecanismos y las alteraciones cardiocirculatorias han sido reconocidas como deletéreas, con el desarrollo de síndrome hepatorenal en el 20% de los casos y una menor supervivencia.

La reposición de albúmina se asocia a la menor activación de esos mecanismos y a una menor incidencia de complicaciones, aunque el impacto en la supervivencia en pacientes sometidos a la reposición de albúmina o de otros expansores aún suscita controversias<sup>12</sup>.

Otra situación relacionada con la disfunción cardiocirculatoria en cirróticos es la translocación de gérmenes del tracto gastrointestinal, con la consiguiente infección del líquido ascítico, denominada peritonitis bacteriana espontánea. Aproximadamente el 30% de esos pacientes presentó un agravamiento del cuadro hiperdinámico, con una evolución hacia insuficiencia renal secundaria a la vasodilatación arterial promovida por las citocinas y los factores vasodilatadores séricos en el líquido ascítico<sup>13</sup>. Un reciente estudio demostró la eficacia de la utilización de albúmina asociada a la antibioterapia en la prevención de la disfunción cardiocirculatoria, con una menor evolución para el síndrome hepatorenal y una mejoría en la supervivencia del grupo tratado<sup>8</sup>. La máxima expresión de la disfunción cardiocirculatoria observada en los cirróticos es el síndrome hepatorenal, considerado hasta hace pocos años una situación irreversible; sin embargo, su evolución se modificó con la asociación de tratamientos orientados a corregir el volumen plasmático efectivo (vasoconstrictores y albúmina). Se basa en el efecto de los vasoconstrictores sobre la vasculatura esplácnica, que reduce la capacitancia de ese territorio y, así, evita el secuestro vascular, y la expansión del volumen intravascular con albúmina intravenosa. Entre los diversos fármacos utilizados, la asociación de la albúmina a la terlipresina, un análogo de la vasopresina, ha sido considerada la mejor elección y su eficacia se ha demostrado por la reducción de la actividad de la renina plasmática, la reducción de la actividad del sistema nervioso simpático, la mejoría del flujo sanguíneo renal y la tasa de filtración glomerular<sup>14</sup>.

Más que un mero expansor volémico, a la albúmina se le atribuyen otras funciones significativas. La administración de albúmina intravenosa parece estimular una mayor actividad del receptor de la terlipresina, lo que potencia su efecto vasoconstrictor, útil en el tratamiento del síndrome hepatorenal. Asimismo, lleva a la unión de la albúmina a diversas sustancias, como ácidos biliares, óxido nítrico y citocinas, y posiblemente a otras sustancias vasodilatadoras, lo cual podría reequilibrar el papel de los sistemas vasoconstrictores y corregir las alteraciones hemodinámicas en cirróticos infectados, ayudando a la prevención y/o al tratamiento del síndrome hepatorenal<sup>8</sup>.

## UTILIZACIÓN DE ALBÚMINA EN SISTEMAS DE DIÁLISIS (MARS)

Sobre la base de la capacidad de unión de las moléculas de albúmina a sustancias vasodilatadoras presentes en el plasma de individuos cirróticos, así como a citocinas y óxido nítrico, sustancias éstas con un posible papel en la disfunción cardiocirculatoria observada en esta población, se desarrolló un sistema de diálisis aplicable a pacientes con insuficiencia hepática aguda o crónica. En ese sistema, la sangre del paciente es dializada a través de una membrana impregnada con albúmina contra una solución que contiene albúmina humana, con el fin de que sean depuradas las sustancias unidas a las proteínas del plasma por medio del recambio a través de los sitios de unión de las proteínas de la solución dializante. Este sistema se presenta como un circuito cerrado, donde la solución dializada es purificada mediante su paso por carbón activado y resina intercambiadora de aniones. A pesar de esa regeneración, aún se trata de un procedimiento con un elevado coste, poco accesible a la mayor parte de los servicios como terapia sistemática<sup>15</sup>.

Aunque su uso es todavía reciente, el MARS ha mostrado su eficacia clínica en el tratamiento de pacientes con encefalopatía hepática<sup>16</sup> y prurito intratable<sup>17</sup>, además de la mejoría significativa en los marcadores de disfunción cardiocirculatoria y función renal<sup>18</sup>.

Su utilización en pacientes con cirrosis hepática con un evento agudo de descompensación (*acute-on-chronic liver failure*) demostró la eficacia del MARS para funcionar como terapia de soporte hasta el restablecimiento de los pacientes a condiciones semejantes a las anteriores al evento de descompensación. Aún son escasos los datos acerca de su uso en insuficiencias hepáticas agudas graves (hepatitis fulminante) y disfunción primaria del injerto en pacientes trasplantados. Esos grupos componen una casuística interesante para futuros estudios relacionados con esta prometedora terapia<sup>19</sup>.

Hemos visto, a través de estas pocas páginas, que el uso de la albúmina en el tratamiento de las enfermedades hepáticas actualmente excede su mero efecto de expansor plasmático. Esta proteína, aunque tiene un coste elevado, lo que dificulta para muchos su aplicación sistemática, cada día nos ofrece una nueva muestra de sus aplicaciones, siendo el más nuevo enfoque destinado a su función *scavenger*, sin duda un punto de interés más que será explorado en nuevos y numerosos estudios.

A continuación, las diferentes aplicaciones de la albúmina serán discutidas de forma pormenorizada por autoridades con experiencia en el tema.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Wilkinson P, Sherlock S. The effect of repeated albumin infusions in patients with cirrhosis. *Lancet* 1962;ii:125-8.
2. Starling JH. Contribution to the physiology of lymph secretion. *J Physiol (Lond)* 1893;14:131-53.
3. Witte MH, Witte CI, Dumont AE. Progress in liver disease: physiological factors involved in the causation of cirrhotic ascites. *Gastroenterology* 1971;61:742-50.

4. Papper S, Belsky JL, Bleifer KH. Renal failure in Laennec's cirrhosis of the liver. Description of clinical and laboratory features. *Ann Intern Med* 1959;51:759-73.
5. Lieberman FL, Denison EK, Reynolds TB. The relationship of plasma volume, portal hypertension, ascites and renal sodium and water retention in cirrhosis: the «overflow» theory of ascites formation. *Ann NY Acad Sci* 1970;170:202-6.
6. Schrier RW, Arroyo V, Bernard M, Epstein M, Henriksen JH, Rodés J. Peripheral arterial vasodilatation hypothesis, a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* 1988;8:1151-7.
7. Ginés P, Arroyo V, Quintero E, et al. Comparison of paracentesis and diuretics in the treatment of cirrhotics with tense ascites. Results of a randomized study. *Gastroenterology* 1987;93:234-41.
8. Sort P, Navasa M, Arroyo V, et al. Effect of plasma volume expansion on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 1999;341:403-9.
9. Ginés P, Ortega R, Uriz J, et al. Effect of terlipressin administration with and without albumin in hepatorenal syndrome (HRS). A phase II study [abstract]. *Hepatology* 2001;34:A186.
10. Award SS, Sawada S, Solders OS, et al. Can the clearance of tumor necrosis factor alpha and interleukin 6 be enhanced using an albumin dialysate hemofiltration system? *ASAIO J* 1999;45:47-9.
11. Henriksen JH, Bendtsen F, Sorensen TI, Stadeager C, Ringlarsen H. Reduced central blood volume in cirrhosis. *Gastroenterology* 1989;97:1506-13.
12. Ginés A, Fernández-Esparrach G, Monescillo A, et al. Randomized trial compared albumin, dextran 70 and polygeline in cirrhotic patients with ascitis treated by paracentesis. *Gastroenterology* 1996;111:1002-10.
13. Navasa M, Rimola A, Rodés J. Bacterial infections in liver disease. *Semin Liver Dis* 1997;17:323-33.
14. Ortega R, Ginés P, Uriz J, et al. Terlipressin therapy with and without albumin for patients with hepatorenal syndrome results of a prospective, nonrandomized study. *Hepatology* 2001;36:941-8.
15. Stange J, Mitzner S, Ramlow W, Gliesche T, Hickstein H, Schmidt R. A new procedure for the removal of protein bound drugs and toxins. *ASAIO J* 1993;39:M621-5.
16. Mitzner SR, Stange J, Klammt S, Pesynski P, Smidt R, Noldge-Schomburg G. Extracorporeal detoxification using the molecular adsorbent recirculating system for critically ill patients with liver failure. *J Am Soc Nephrol* 2001;12(Suppl 17):S75-82.
17. Arroyo V. Albumin in the treatment of liver diseases -new features of a classical treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16(Suppl 5):1-5.
18. Mitzner SR, Stange J, Klammt S, et al. Improvement of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialysis MARS. Results of a prospective, randomized, controlled clinical trial. *Liver Transplant* 2000;6:277-86.
19. Sen S, Mookerjee RP, Davies NA, Williams R, Jalan R. The Molecular Adsorbents Recirculating System (MARS) in liver failure. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16(Suppl 5):32-8.