

# Efectos de la albúmina en pacientes cirróticos con infecciones distintas a peritonitis bacteriana espontánea

Stefano Brusoni C.<sup>1</sup>, Hugo Demandes F.<sup>1</sup>, Sebastián Muñoz G.<sup>1</sup>, Gonzalo Valenzuela G.<sup>1</sup>, Camila Robles G.<sup>1</sup>, Camila Hernández S.<sup>1</sup> y Carlos Valenzuela V.<sup>2</sup>

Effect of albumin in cirrhotic patients with infection other than spontaneous bacterial peritonitis

## Pregunta clínica

¿En pacientes cirróticos con infecciones distintas a peritonitis bacteriana espontánea (PBE), es beneficioso el uso concomitante de albúmina y antibióticos para prevenir falla renal y mejorar la sobrevida, en comparación a pacientes tratados sólo con antibióticos?

Para responder a esta pregunta clínica se analizó el siguiente artículo de investigación: Thévenot T, Bureau C, Oberti F, Anty R, Louvet A, Plessier A, et al. Effect of albumin in cirrhotic patients with infection other than spontaneous bacterial peritonitis. A randomized trial. *J Hepatol* 2015; 62: 822-30<sup>1</sup>.

## Contexto

La cirrosis, definida como una alteración arquitectónica y funcional hepática, constituye un importante problema sanitario a nivel mundial, encontrándose dentro de las 10 causas más frecuentes de mortalidad<sup>2</sup>. En Chile la mortalidad por cirrosis es aproximadamente 16,6 muertes/100.000 habitantes al año<sup>3</sup>. Dentro de las complicaciones más frecuentes se encuentran la hipertensión portal, ascitis, encefalopatía hepática, hemorragia por várices esófago-gástricas, disfunción hepatocelular, trastornos de la coagulación, hiponatremia, hipoalbuminemia y el síndrome hepatorenal<sup>4</sup>. Además, se ha demostrado que estos pacientes presentan mayor susceptibilidad a contraer infecciones bacterianas, fundamentalmente del líquido ascítico, con una mortalidad reportada cercana a 38%<sup>5-8</sup>. Este mayor riesgo de infección, sumado a un volumen circulante efectivo bajo (secundario a vasodilatación esplácnica), se ha asociado a un mayor riesgo de compromiso de la función renal<sup>7</sup>. En efecto, estudios de pacientes cirróticos con peritonitis bacteriana espontánea (PBE), han establecido que la función renal se ve afectada en cerca de 30% de ellos

y es un fuerte predictor de mortalidad<sup>8</sup>. Asimismo, meta-análisis recientes han confirmado el beneficio de la administración de albúmina intravenosa asociada a antibióticos para el tratamiento de la PBE. En estos pacientes, tanto la mortalidad como el compromiso renal son menores al compararlos con aquellos pacientes que sólo reciben antibióticos, lo que se debe al efecto oncótico corrector de la volemia que tiene la albúmina en la circulación<sup>6,8</sup>.

En cuanto al efecto de la albúmina en pacientes cirróticos con infecciones distintas a PBE, existen estudios pequeños que no han mostrado resultados de significancia estadística<sup>9,10</sup>.

En este contexto, el presente estudio tiene como objetivo evaluar los beneficios del uso de albúmina intravenosa en conjunto con el tratamiento antibiótico de las infecciones distintas a PBE, en pacientes cirróticos.

## Métodos

### Características generales

**Pacientes:** Se randomizaron 193 pacientes cirróticos con sepsis que aceptaron participar del estudio (97 del grupo control y 96 del grupo albúmina), en 25 centros, entre diciembre de 2008 y septiembre de 2013, de los cuales un paciente en cada grupo no firmó el consentimiento, por lo que finalmente se incluyeron 191 en total. De este último grupo, 9 pacientes fueron excluidos por no cumplir con los criterios de inclusión.

**Criterios de inclusión:** Pacientes entre 18 y 80 años, con consentimiento informado firmado, con criterios de sepsis o sepsis grave de acuerdo a "American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine" (ACCP/SCCM), y cirrosis, con una puntuación de Child-Pugh > 8.

**Criterios de exclusión:** Pacientes con creatinina sérica mayor de 160 umol/L, PBE, endocarditis, infec-

<sup>1</sup>Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

<sup>2</sup>Departamento de Gastroenterología, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

Recibido: 3 de noviembre de 2016  
Aceptado: 15 de enero de 2017

**Correspondencia a:** Dr. Carlos Valenzuela Valenzuela

Departamento de Gastroenterología, Pontificia Universidad Católica de Chile, Marcoleta #367, Santiago, Chile.  
Teléfono: [+56 2] 2354 3820  
cvalenzuela@gmail.com

## Medicina Basada en la evidencia en Gastroenterología

ciones osteoarticulares, *shock séptico*, no síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (*SIRS*, por su sigla en inglés para *systemic inflammatory response syndrome*) y pacientes en tratamiento antibiótico (excepto profilaxis) durante la semana previa a la randomización. Además, se excluyeron pacientes que habían utilizado albúmina previo a la aleatorización, Child-Pugh < 8, encefalopatía, *delirium tremens*, metástasis hepática, carcinoma hepatocelular (etapa D en la clasificación de Barcelona), trasplantado hepático, mujeres embarazadas o en lactancia, infección VIH, pancreatitis, sangrado gastrointestinal reciente, insuficiencia cardíaca (etapa III y IV según la escala de *New York Heart Association*), carcinoma con sobrevida menor de 3 meses, enfermedad terminal, cirugía abdominal 3 meses previo, o hipersensibilidad a los componentes a utilizar en el estudio.

**Intervención:** Los pacientes fueron aleatoriamente asignados al Grupo Control (GC, sólo antibióticos) o ALB (antibióticos más albúmina al 20%), quedando 96 y 95 pacientes, respectivamente. La albúmina se inició dentro de las primeras 12 h desde la asignación al grupo ALB, en una dosis de 1,5 g/kg en el primer día y 1,0 g/kg el tercer día, al igual que en manejo de PBE. Por su parte, los antibióticos se iniciaron lo antes posible, sin esperar la aleatorización de los pacientes.

Cabe destacar que 17 pacientes del GC y 12 pacientes del grupo ALB recibieron infusión de albúmina fuera del protocolo después de la randomización, en dosis de 40 y 60 g, respectivamente<sup>1</sup>.

Las complicaciones de la cirrosis fueron manejadas por protocolo estándar. En pacientes sépticos con ascitis, los diuréticos fueron suspendidos durante la infección y reintroducidos luego de su resolución. Las paracentesis evacuadoras de gran volumen (mayor de tres litros) no fueron autorizadas hasta la resolución de la infección. Sin embargo, la evacuación de volúmenes menores (sin la administración de albúmina) fue autorizada en caso de dolor abdominal.

**Outcomes:** El *outcome* primario fue la tasa de insuficiencia renal durante 3 meses. Para pacientes sin antecedente de insuficiencia renal, se consideró un aumento de la creatinina de 50%, hasta alcanzar un valor final 133 mmol/L, mientras que, para pacientes con insuficiencia renal previa, la falla renal fue establecida por un aumento de la creatinina sérica por sobre el 50% del valor basal. El *outcome* secundario fue la tasa de mortalidad a 3 meses.

### Evaluación de validez interna

**Diseño:** Estudio clínico controlado, abierto, prospectivo, randomizado y multicéntrico.

**Aleatorización:** Se realizó en bloques de 4 en una proporción de 1:1 por medio de un programa de voz interactivo. El número de sujetos por bloque era

conocido sólo por el metodólogo, por lo que existía ocultamiento de la secuencia de randomización<sup>1</sup>.

**Grupos similares en relación a variables conocidas:** Las características basales clínicas y biológicas, los componentes del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (*SIRS*) y el tipo de infección eran en general bien equilibrados. Sin embargo, el grupo de albúmina presentó mayor frecuencia de pacientes con ascitis ( $p = 0,017$ )<sup>1</sup>.

**Ciegos:** Dado que tanto pacientes como tratantes conocen los integrantes del grupo control y del grupo ALB, en este estudio no existen ciegos.

**Tipo de análisis:** El tamaño de la muestra se calculó en base a una tasa de fracaso renal proyectado de 27% a los 3 meses para el grupo de control y 10% para el grupo albúmina. El tamaño de la muestra se incrementó en 10% (a 206 pacientes) para permitir posibles abandonos, desviaciones del protocolo y pérdida en el seguimiento. Sin embargo, en los resultados finales se incluyó sólo a 180 pacientes, por lo que el estudio se considera sin intención de tratar.

**Seguimiento:** De los 193 pacientes seleccionados para el estudio, 180 fueron efectivamente seguidos. Esta diferencia se debe a que 9 no cumplieron con los criterios de inclusión (7 del grupo control y 2 del grupo ALB), 2 se retiraron con consentimiento informado (uno de cada grupo), 1 no obedeció indicación médica (del grupo ALB) y 1 murió tempranamente (del grupo ALB). Considerando esto, 94,8% del grupo ALB y 91,8% del grupo control fueron seguidos adecuadamente. Es importante destacar que a un grupo de 11 pacientes no se les hizo seguimiento de creatinina, pero sí se les consideró en el cálculo de mortalidad<sup>1</sup>.

**Tiempo de seguimiento:** 90 días<sup>1</sup>.

**Interrupción precozmente por beneficio:** Existió intervención por el comité de vigilancia (septiembre de 2013) por un exceso de mortalidad en pacientes con infusión de albúmina, sin efecto significativo en la función renal<sup>1</sup>.

**Escenario:** Servicio de patología de cuidados intensivos digestivos, Universidad Hospital Jean Minjot, Francia. En 25 centros franceses<sup>1</sup>.

## Resultados

**Evolución en el tiempo (90 días):** El tiempo medio de aparición de insuficiencia renal fue de  $12 \pm 9$  días en el grupo de control y  $29 \pm 22$  días en el grupo ALB ( $p = 0,018$ ).

La proporción de pacientes con falla renal en el décimo-quinto día, no presentó diferencias estadísticamente significativamente entre ambos grupos ( $p = 0,18$ ). Los niveles de creatinina sérica fueron similares al inicio del estudio en ambos grupos, sin embargo, en el grupo ALB fueron significativamente inferiores en

el noveno y décimo-quinto día ( $p = 0,045$  y  $p = 0,036$  respectivamente). Los cambios en niveles de creatinina sérica basal durante el período de seguimiento de 3 meses fueron similares entre ambos grupos.

En resumen, se observa que al comparar pacientes que desarrollaron falla renal del grupo ALB con los del grupo control, los resultados no son estadísticamente significativos al cabo de 1 mes ( $p = 0,30$ ) ni a los 3 meses ( $p = 0,77$ )<sup>1</sup>.

**Mortalidad general:** En los pacientes con mediciones de creatinina ( $n = 180$ ), la muerte se produjo en 34 pacientes (18,9%), siendo 29/155 (18,7%) en pacientes sin falla renal y 15/25 (60%) en pacientes con falla renal ( $p < 0,0001$ ). Las causas de muerte en ambos grupos fueron: enfermedad cardiovascular, neumonía, hemorragia gastrointestinal, carcinoma hepatocelular y falla hepática en etapa terminal, sin diferencias significativas en la sobrevida para ambos grupos<sup>1</sup>.

## Comentarios

Los resultados obtenidos no corroboran la hipótesis de los autores con respecto a evitar la falla renal y prolongar la sobrevida en el grupo tratado con albúmina asociado a antibióticos *versus* el grupo control (sólo tratado con antibióticos). El estudio sólo entrega información acerca del desarrollo a corto plazo de falla renal en pacientes cirróticos que desarrollan una infección no PBE, donde los pacientes tratados con albúmina presentan un retraso significativo en la aparición de falla renal, sin disminución en mortalidad ni en aparición de falla renal a los 3 meses desde el tratamiento. Incluso los resultados muestran que pudiera haber *outcomes* desfavorables para la intervención con albúmina, por lo que se hace necesario más estudios al respecto (Tabla 1).

**Riesgo de sesgo:** Existe alto riesgo de sesgo a pesar de ser un estudio aleatorizado. Por un lado, es un estudio abierto sin intención de tratar, lo que aumenta considerablemente el riesgo de sesgo. Además, la existencia de protocolos de exclusión como el de niveles de creatinina sérica  $>160$  mmol/L deja fuera a pacientes graves, pudiendo alterar los resultados.

La suspensión del estudio por la mortalidad asocia-

da al uso de albúmina no permite considerar el estudio como válido para ser aplicado a la clínica.

El tamaño muestral y su método de conformación fue adecuado para evaluar la función renal, pues se estimó la muestra de acuerdo a proyecciones de función renal para ambos grupos de manera acorde a lo establecido en la literatura actual<sup>7,11</sup>. El aumento en 10% del total de pacientes para evitar la falta de seguimiento o abandono del estudio es un buen método para conseguir una muestra de significancia para el estudio. Sin embargo, existe riesgo de sesgo, pues no se define cuánto mejor se espera que sea el nuevo tratamiento en comparación al anterior (significancia clínica), sino que sólo se categoriza en términos absolutos en presentar o no falla renal (definida como creatinina plasmática  $> 133$  umol/dL), comparando los promedios. Esta categorización dicotómica podría enmascarar alguna significancia clínica que no fue pesquisada por encontrarse dentro de un área cercana al valor discreto establecido.

La administración de albúmina a 17 pacientes del grupo control (17/96, 17,5%) por paracentesis de gran volumen, violó el protocolo establecido, generando alto sesgo en los resultados<sup>1</sup>. Otro problema fue la pérdida de la muestra de creatinina sérica de 11 pacientes (7 grupo control, 4 grupo ALB), siendo igualmente considerados dentro del estudio para presentar el mejor escenario posible para el estudio.

Finalmente, la pequeña diferencia entre los grupos, asociado a la deserción de pacientes y otros episodios de falta al protocolo, podría haber alterado los resultados del estudio y su significancia estadística.

**Relevancia de los datos:** Si bien el estudio determina de buena manera su población objetivo y enfrenta una problemática clínica válida, no entrega resultados satisfactorios sobre el tratamiento de infecciones bacterianas no PBE en cirrosis, por lo que no es posible recomendar el tratamiento con albúmina en estos pacientes basado en los resultados obtenidos. Los autores concluyen que el estudio no muestra efecto benéfico de la administración de albúmina en falla renal ni en sobrevida a 3 meses en pacientes con infecciones bacterianas no PBE<sup>1</sup>. No obstante, destacan que la aparición de falla renal fue retrasada en el grupo tratado con albúmina<sup>1</sup>. Asimismo, los resultados muestran que la edad y la ausencia de infección en los

Tabla 1. Indicadores de riesgo para *outcome* primario (falla renal) y secundario (mortalidad)

<i>Outcomes</i>	n	RR	RRA	RRR	NNH
Falla renal	180	1,06	-0,8%	-5,9%	125
Muerte	191	1.365	-7,6%	-36,5%	131

RR: Riesgo relativo, RRA: Reducción de riesgo absoluto, RRR: Reducción de riesgo relativo, NNH: Número necesario para hacer daño.

## Medicina Basada en la evidencia en Gastroenterología

cultivos son los factores significativamente más importantes en el desarrollo de falla renal, independiente del grupo de estudio. El *score* de MELD, neumonía y falla renal durante el período de estudio constituyen los principales factores predictores de mortalidad durante el período de estudio.

Por lo tanto, y dado lo expuesto anteriormente, el estudio presentado no responde la pregunta clínica planteada inicialmente y no presenta resultados concluyentes, pero sugiere que la intervención en pacientes con características específicas podría ser beneficiosa.

*Validez externa:* Los resultados obtenidos no son aplicables a pacientes con cirrosis hepática e infecciones no PBE, dado que no se encontraron diferencias significativas en sobrevida ni en desarrollo de falla renal a 3 meses en pacientes tratados con albúmina asociado a antibióticos *versus* aquellos sólo tratados con antibióticos, por lo que no pueden determinar una pauta de tratamiento en estos pacientes.

Finalmente, es importante destacar que el grupo

ALB presentaba un porcentaje significativamente mayor de ascitis al inicio del estudio (75,8% *versus* 59,6% en grupo control), lo que podría correlacionarse con mayor compromiso de la función hepática y, por lo tanto, podría explicar la mayor mortalidad en este grupo.

### Conclusiones

Según el estudio presentado, el uso de albúmina como tratamiento en pacientes cirróticos cursando una infección no PBE, no es recomendado pues no existe una mejoría significativa y podría incluso ser deletéreo. Pese a no corresponder directamente a los *outcomes* propuestos, esta intervención sí retrasaría el desarrollo de falla renal, lo cual podría beneficiar a un grupo selecto de pacientes. Por lo pronto, el esquema terapéutico queda expectante a nueva evidencia que en definitiva corrobore o descarte el potencial beneficio clínico<sup>1</sup>.

### Referencias

- 1.- Thévenot T, Bureau C, Oberti F, Anty R, Louvet A, Plessier A, et al. Effect of albumin in cirrhotic patients with infection other than spontaneous bacterial peritonitis. A randomized trial. *J Hepatol* 2015; 62: 822-30.
- 2.- Departamento de Estadísticas e Información de Salud (DEIS). Mortalidad por causas, según sexo: Chile 2000-2011. Disponible en: <http://www.deis.cl/defunciones-y-mortalidad-por-causas/> [Consultado el 7 de julio de 2016].
- 3.- Alonso FT, Garmendia ML, De Aguirre M, Searle J. Análisis de la tendencia de la mortalidad por cirrosis hepática en Chile: Años 1990 a 2007. *Rev Med Chile* 2010; 138: 1253-8.
- 4.- García L, González F, Moreno-Otero R. Cirrosis hepática. *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado* 2012; 11: 625-33. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/journal/03045412/11/11> [Consultado el 7 de julio de 2016].
- 5.- Fernández J, Navasa M, Gómez J, Colmenero J, Vila J, Arroyo V, et al. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology* 2002; 35: 140-8.
- 6.- Foreman MG, Mannino DM, Moss M. Cirrhosis as a risk factor for sepsis and death: analysis of the National Hospital Discharge Survey. *Chest* 2003; 124: 1016-20.
- 7.- Sort P, Navasa M, Arroyo V, Aldeguer X, Planas R, Ruiz-del-Arbol L, et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 1999; 341: 403-9.
- 8.- Follo A, Llovet JM, Navasa M, Planas R, Forns X, Francitorra A, et al. Renal impairment following spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis. Incidence, clinical course, predictive factors and prognosis. *Hepatology* 1994; 27: 1227-32.
- 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.- Guevara M, Terra C, Nazar A, Solà E, Fernández J, Pavesi M, et al. Albumin for bacterial infections other than spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis. A randomized, controlled study. *J Hepatol* 2012; 57: 759-65.
- 11.- Terra C, Guevara M, Torre A, Gilabert R, Fernández J, Martín-Llahí M, et al. Renal failure in patients with cirrhosis and sepsis unrelated to spontaneous bacterial peritonitis: value of MELD score. *Gastroenterology* 2005; 129: 1944-53.