Review Article

Management of thyroid dysfunction and thyroid nodules in the ageing patient

José Ignacio Martínez-Montoro [a,#], Viyey Kishore Doulatram-Gamgaram [b,#], Gabriel Olveira [b,c,d], Sergio Valdés [b,d,&], José Carlos Fernández-García [b,c,&,*]

[a] Department of Endocrinology and Nutrition, Virgen de la Victoria University Hospital, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA)-Plataforma Bionand, Faculty of Medicine, University of Málaga, 29010 Málaga, Spain
[b] Department of Endocrinology and Nutrition, Regional University Hospital of Malaga, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA)/Plataforma Bionand, Malaga, Spain
[c] Faculty of Medicine, Departamento de Medicina y Dermatología, University of Málaga, Málaga, Spain
[d] Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), Instituto de Salud Carlos III, Spain

Table 1 (*continued*)

Study	Design	Participants	Mean follow-up	Main results
				1.10–2.27), independent of age or the presence of CVD.
Nanchen et al., 2012 [28]	Prospective cohort	5316 adults aged 70–82 with pre-existing CVD or cardiovascular risk factors	3.2 years	Increased risk of incident HF among subjects with subclinical hyperthyroidism -TSH levels < 0.45 mU/L- (HR 2.93, 95% CI 1.37–6.24) and subclinical hypothyroidism with TSH levels > 10 mU/L (HR 3.01, 95% CI 1.12–8.11). No association between subclinical thyroid dysfunction and other cardiovascular events or mortality (except for TSH (0.1 or) 10 mU/L not taking pravastatin).
Gencer et al., 2012 [29]	Meta-analysis of 6 prospective cohorts	25,390 adults (5 cohorts with mean age ≥ 65, overall mean age 70 years)	1.1 to 12.3 years	Increased risk of incident HF for TSH ≥ 10 mU/L (HR 1.86, 95% CI 1.27–2.72) or < 0.1 mU/L (HR 1.94, 95% CI 1.01–3.72).
Hyland et al., 2013 [30]	Prospective cohort	4863 adults aged ≥ 65	10 years	No association between subclinical hypothyroidism and incident coronary heart disease (HR 1.12, 95% CI 0.93–1.36), HF (HR 1.05, 95% CI 0.97–1.27) or cardiovascular death (HR 1.07, 95% CI 0.87–1.31). No significant differences by TSH strata.
Moon et al., 2018 [31]	Meta-analysis of 35 prospective cohorts	555,530 adults (18 cohorts with mean age ≥ 65)	Not provided	No association between subclinical hypothyroidism and combined fatal and non-fatal CVD events (RR 1.07, 95% CI 0.97–1.18) or all-cause mortality (RR 1.13, 95% CI 0.97–1.33) in subjects ≥ 65

Table 1 (*continued*)

Study	Design	Participants	Mean follow-up	Main results
				subclinical hypothyroidism and high CVD risk aged ≥ 65 (6 cohorts).

CI, confidence interval; CVD, cardiovascular disease; HF, heart failure; HR, hazard ratio; RR, relative risk; TSH, thyroid stimulating hormone.

ars.
reased risk of
cause mortality
1.41, 95% CI
8–1.85) but no
nbined fatal and
n-fatal events
1.5, 95% CI
9–2.54) among
ubjects with

- Envejecimiento de la población.
  - En 2030 1 de cada 6 personas en el mundo será > 60 años (más de 1.400 millones)
  - En 2050 las personas > 60 años se duplicarán (2,1 mil millones de personas esperado).
  - Entre 2020 y 2050, > de 80 años o más se triplicará (426 millones de personas).

- Disfunción tiroidea: Prevalencia 10 al 15% en adultos mayores, del 25% en algunas poblaciones

- Factores implicados en este aumento:

❑Aumento con la edad de la hormona estimulante de la tiroides (**TSH)**.

❑Mayor prevalencia de **tiroiditis autoinmune** o **nódulos** autónomos

❑Inflamación, sensibilidad celular: escencia/acortamiento y daño de los telómeros, cambios epigenéticos, auto fagia/mitofagia o disbiosis intestinal)

- **Más comorbilidades**: impacto negativo sinérgico en la salud.
- Rx entre edad , **disfx tiroidea y riesgo de enfermedad cardiovascular**
- Más **difícil de diagnosticar** en ancianos (clínica sutil o asintomática).
- Interpretación de las pruebas afectada por el **uso de fármacos** que interfieren con la fx tiroidea .

- En este artículo resumimos el **conocimiento actual sobre la patología**.
- Fisiología, diagnóstico y manejo terapéutico en pacientes de edad avanzada y también revisamos cómo identificar y controlar los nódulos tiroideos en esta población.

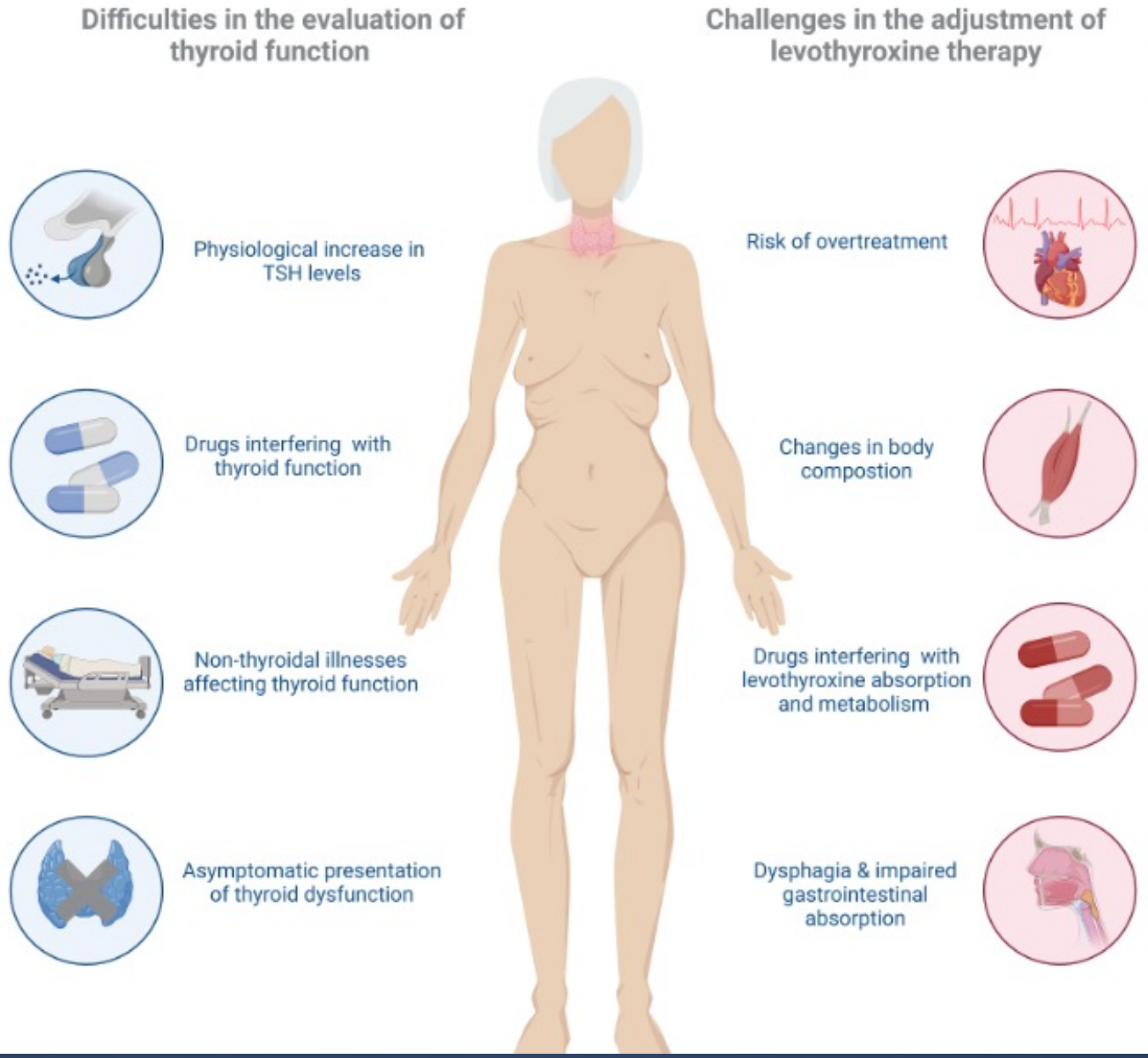


Fig. 1. Difficulties and challenges associated with the assessment of thyroid function and the adjustment of levothyroxine therapy in the elderly.
A. Difficulties in the evaluation of thyroid function. A.1. The physiological increase of thyroid stimulating hormone (TSH) levels related to ageing may lead to the misdiagnosis of thyroid dysfunction. A.2. The use of some pharmacological agents can affect thyroid function in the elderly. A3. Non-thyroidal illnesses can lead to errors in the interpretation of thyroid function tests. A4. Thyroid dysfunction is often asymptomatic in older adults.
B. Challenges in the adjustment of levothyroxine therapy. B1. A higher risk of thyrotoxicosis due to overtreatment is observed in the elderly. B2. The decrease in lean body mass associated with age may lead to errors in levothyroxine initiation dosage if it is calculated based on total body weight. B3. Levothyroxine absorption and metabolism are affected by several drugs and medical conditions. B4. Traditional levothyroxine formulations may not be suitable for patients with dysphagia and impaired gastrointestinal absorption.

Hipotiroidismo

Hipotiroidismo subclínico

- **C**oncentraciones elevadas de TSH, valores normales de T4
- Altamente **prevalente** en la población de edad avanzada
  - ❑ 18% en mujeres > 65 años
  - ❑ Población general: del 4% al 9%

- **Envejecimiento** : concentraciones fisiológicamente aumentadas de TSH
- **Diferentes niveles séricos de TSH con la edad**
  - 70% de los adultos mayores con TSH > 4,5 mU/L están en rango específico para la edad .
  - Rangos de TSH ajustados por edad debería ser obligatorio.

- ❑ **5,9 mU/L > 70 años**
- ❑ **7,5 mU/L para ≥ 80 años,**

- Hipotiroidismo subclínico pueden revertir al repetir la prueba
- Fármacos que interfieren con pruebas tiroidea: **anticonvulsivos, yodo, heparina o AINES**

- El tto de la condición subclínica : presencia de **síntomas** y resultados adversos relacionados con la salud.

Controversias y particularidades con respecto al tto con levotiroxina en personas mayores

- Los síntomas suelen ser inespecíficos y sutiles: fatiga o debilidad

Table 1
Clinical studies assessing cardiovascular outcomes in older adults with subclinical hypothyroidism and subclinical hyperthyroidism.

Study	Design	Participants	Mean follow-up	Main results
Rodondi et al., 2005 [26]	Prospective cohort	2730 adults aged 70–79	4 years	Increased risk of incident HF among subjects with TSH 7–9.9 mU/L (HR 2.58, 95% CI 1.19–5.60) and ≥ 10 mU/L (HR 3.26, 95% CI 1.37–7.77). No association between subclinical hypothyroidism and increased risk of coronary heart disease, stroke, peripheral arterial disease or cardiovascular/all-cause mortality.
Cappola et al., 2006 [70]	Prospective cohort	3233 community-dwelling adults aged ≥ 65	12.5 years	Increased risk of incident atrial fibrillation among subjects with subclinical hyperthyroidism -TSH levels < 0.45 mU/L- (HR 1.98 95% CI 1.29–3.03). No association with incident coronary heart disease, cerebrovascular disease cardiovascular/all-cause death. No association between subclinical hypothyroidism and cardiovascular outcomes or mortality.
Rodondi et al., 2008 [27]	Prospective cohort	3044 adults aged ≥ 65, with no pre-existing HF	12 years	Increased risk of incident HF among subjects with TSH ≥ 10 mU/L (HR 1.88, 95% CI 1.05–3.34), but not in subjects with TSH < 10 mU/L or subclinical hyperthyroidism.
Rodondi et al., 2010 [34]	Meta-analysis of 11 prospective cohorts	55,287 adults (4 cohorts with mean age ≥ 65)	2.5 to 20 years	Increased risk of coronary heart disease events in subjects with TSH ≥10 mU/L (HR 1.89, 95% CI 1.28–2.80), independent of age or the presence of CVD. Increased risk of coronary heart disease mortality in subjects with TSH 7–9.9 mU/L (HR 1.42, 95% CI 1.03–1.95) and ≥10 mU/L (HR 1.58, 95% CI

(continued on next page)

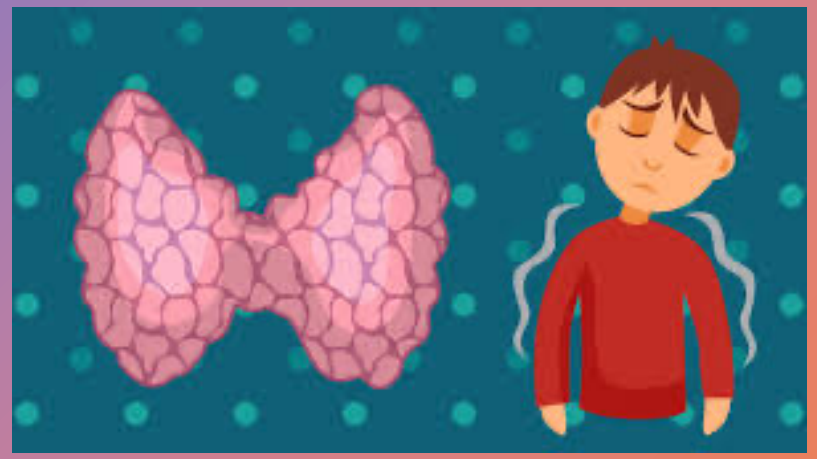
- Estudios:
  - No diferencias de **síntomas** entre adultos mayores con y sin hipotiroidismo subclínico
  - **Levotiroxina** en varios ECA. **No mejoró los síntomas ni la calidad de vida.**
- Varios meta-análisis:
  - No hay asociaciones con **fx cognitiva, estado de ánimo o la depresión**.
  - La **función física no se altera** . Elevaciones leves (< 7 mU/L) beneficio funcional

- **Efectos cardiovasculares** adversos ?.
- Estudios prospectivos recientes de cohortes y los metanálisis: resultados mixtos
  - **Mayor riesgo de ICC** en pacientes > **70-79 años** con niveles de **TSH ≥ 7 mU/L o en pacientes > 80 años TSH ≥ 10** mU/l .
  - **Eventos cardiovasculares diferentes de ICC** (SCA, ACVA, y mortalidad rx ECV) o la mortalidad **no fueron mayores**.
  - **No efecto significativo con levotiroxina** sobre la reducción de ECV/mortalidad o mejora de la fc cardiaca

  - 6 cohortes prospectivas (> 55.000 adultos: TSH ≥ 10 mU/L) : mayor riesgo de SCA independientemente de la edad.

❖Se sugiere comenzar con levotiroxina en ≥ 65 a 70 años con TSH ≥ 10 mU/L.
❖Mayor riesgo de progresión (TSH elevada, Anti-TPO)

Hipotiroidismo manifiesto



- **Prevalencia** : 0,3% entre la población general.
- Clínica menos evidente que en jóvenes. Un diagnóstico preciso y temprano es esencial
- No tratado: mayor riesgo de HTA, DL,ECV, o depresión

- **E. COHORTE retrospectivo** a nivel nacional:
  - > 2000 pacientes ≥ 65 años años
  - **Mayor mortalidad por todas las causas** (aHR, 1,82, IC 95 %)
  - **Tiroxina: menor mortalidad** (aHR 0,57, IC 95%)
- **Metanálisis de 4 estudios prospectivos**:
  - **2116 participantes** ≥ 80 años (5% con hipotiroidismo manifiesto)
  - Dx tiroidea manifiesta no se asoció **con > discapacidad o deterioro del físico/mental, o diferencia en supervivencia** los 5 años (HR 1, IC 95%)
- La importancia clínica en grupos de mayor edad podría ser limitado….
- Se necesitan más investigaciones

El riesgo de sobretratamiento

- Medir **riesgo/beneficio**. Frágiles.
- Sobretratamiento: > riesgo cardiovasculares , esquelético, y mortalidad general .

- E. longitudinal del envejecimiento una cohorte comunitaria del **Baltimore:**
  - ❑ **Tirotoxicosis iatrogénica**: prevalencia elevadas, st en mujeres > 80 años.
- E. casos y controles ≥ 65 años con hipotiroidismo subclínico (niveles de TSH < 10 mU/L):
  - ❑ **Tto con Levotiroxina :** aumento de la mortalidad. Causas?

❑ Es preciso cálcular la **masa corporal magra**, en lugar del peso corporal. Individualizar los requerimientos de levotiroxina.
  - ❑ Reducción de la masa corporal magra : menor degradación de la levotiroxina.
  - ❑ **Impedancia bioeléctrica** puede ser útil para la evaluación de la composición corporal

❑ **Ingesta frecuente y concomitante de medicamentos :**
  - ❑ Interfieren con el metabolismo: Corticoides, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, amiodarona o tamoxifeno)
  - ❑ Absorción: Bifosfonatos, IBP, sulfato ferroso

Detección de hipotiroidismo en ancianos

Falta de consenso.

Directrices recomiendan: no realizar pruebas en asintomáticos , adultas no embarazadas

Otros sugieren la detección en pacientes mayores .

Servicios Preventivos de EE. UU. Force concluyó que:

No hay evidencia científica para evaluar el riesgo-beneficio del cribado de tiroides en adultos asintomáticos no embarazadas .

Apoyan la búsqueda de casos en algunos escenarios (enfermedad vascular) .

Alta estabilidad de la tiroides. Evitar repetir las pruebas si resultado normal (< 5 años), si no signos o síntomas.

Administración de levotiroxina

- **Separado de los alimentos** y algunos **medicamento**s .
- **Alternativas t**erapéuticas adicionales disponibles:
  - Formulaciones **líquidas y gel** blando levotiroxina
  - Dificultad para tragar o alt, de la absorción G-I (p. ej., atrofia crónica) gastritis y aclorhidria, polifarmacia ...)

- **Dificultades en la adherencia :**
  1. Regímenes ***dos veces por semana***: eficaz y seguro .
  2. ***Una vez por semana*** se ha probado en adultos más jóvenes. Asociación Estadounidense de Tiroides (ATA): ancianos con falta de adherencia, dificultad de horarios.
  3. Levotiroxina im . Escasos evidencia

Hipertiroidismo

- Frecuente en la población de edad avanzada.
- La **Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición** (NHANES III):
  - **Prevalencia** TSH <0,4 mU/L : 4 % en el grupo de 70 a 79 años, y 6% en > 80 años
- Estudio del riesgo de **aterosclerosis** en diferentes entidades (ARIC), :
  - > 5000 participantes de ≥ 65 años
  - Prevalencia de hipetiroidismo :
    - ❑ Manifiesta 0,26%
    - ❑ Subclínica 0,78%.

- Respecto a las diferentes etiologías del hipertiroidismo.
  1. **BMN tóxico** el más común
  2. Enfermedad de **Graves**
- La **deficiencia de yodo** es un factor importante en la fisiopatología.
- Adicional causas del hipertiroidismo:
  - Tirotoxicosis **iatrogénica**
  - Tirotoxicosis inducida por **yodo** (Amiodarone).
  - **Interferencias** de inmunoensayos (incluyendo biotina o anticuerpos heterófilos,)

Cuándo iniciar el tratamiento?

- Riesgo ECV, fracturas, deterioro cognitivo y aumento de la mortalidad .
- Manifestaciones más leves **pero mayor riesgo de complicaciones (incluso subclínico)**
- Iniciar tto si **hipertiroidismo manifiesto**
- Consenso:
  - **Niveles persistentes de TSH < 0,1 mU/L en ≥ 65 años**.
  - Menos evidencia si TSH persistente 0,1 - 0,4 mU/l

OPCIONES TERAPÉUTICAS

- Las directrices de la ATA :

❑ **Radio- yodo activo** (RAI) opción adecuada .

❑ **BMT** causa más común de hipertiroidismo. Alto riesgo de recaída tras interrupción de antitiroideos

- Algunos estudios: **admon a largo plazo de ATD es efectiva y segura (**BMT y Graves)
- **Mayor riesgo** con **disfx hepática /tnos hematológicos .**
- Pocos estudios con ATD a largo plazo.

- **Estudio aleatorizado** ensayo**, Azizi et al**.
  - ❑ Seguridad y eficacia de **RAI versus Metimazol a largo plazo** ≥ 65 años hipertiroidismo subclínico grado 2 (TSH < 0,1 mU/L) y BMN difuso
  - ❑ Después de 5 años, todos eutiroides.
  - ❑ Perfil de seguridad y costos similares.
- Se necesitan más ensayos con mayores

- **Cirugía 1ª opción** terapéutica si síntomas o **signos compresivos** manifiestos
- Algunas series grandes de pacientes :
  - ❑ No hay diferencias entre pacientes mayores y más jóvenes
  - ❑ Valorar riesgos y beneficios.

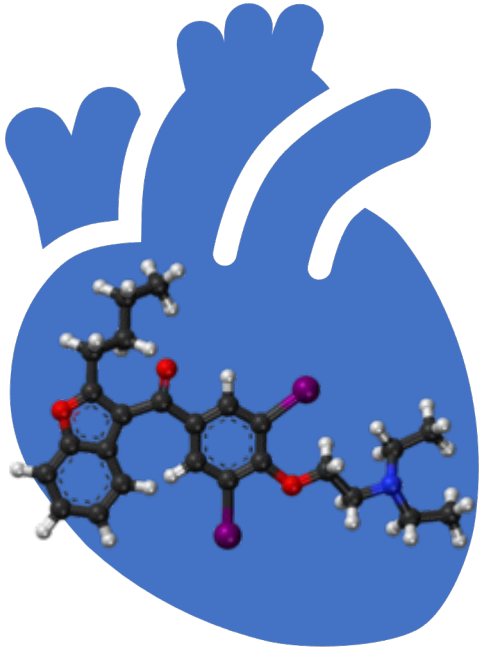
Disfunción tiroidea asociada a amiodarona

- Mayor riesgo de sufrir ECV importantes y mortalidad st en pacientes mayores con disfx VI.
- **No se requiere la interrupción** de la amiodarona y puede tratarse con levotiroxina .

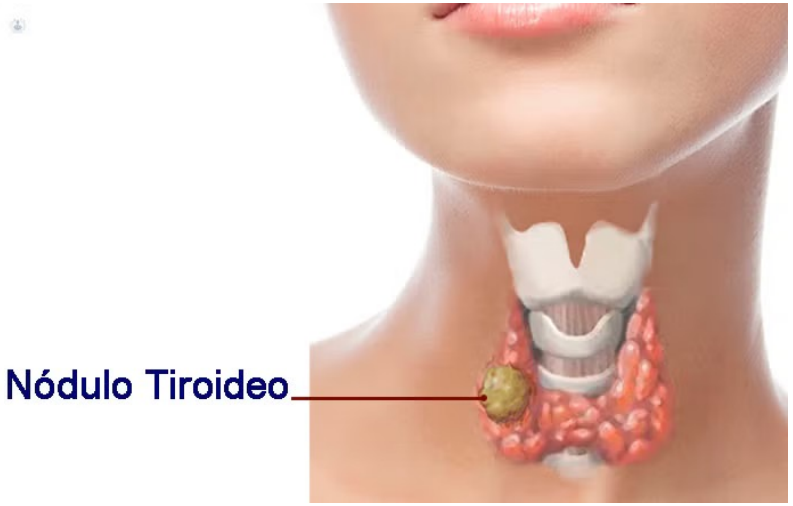
- Tirotoxicosis inducida por amiodarona, tipos:

➢ **Tipo 1 /** Pacientes con BMN/Graves: tto con ATD

➢ **Tipo 2** /tiroiditis destructiva : glucocorticoides orales



Nódulos tiroideos



- 50% de > 60 años.

  - **En un gran estudio multicéntrico**.
    - 72319 sujetos,
    - Prevalencia de nódulos tiroideos por ultrasonidos 34% , 55% en >70 años

  - **Estudio realizado en 874 centenarios** (edad media 102,8 ± 2,8 años) prevalencia **74,3%**

  - **Estudio prospectivo con 6391 Kwong et al :**
    - Rx lineal aumento del nº nódulos con la edad
      - 1,55 nódulos ≥1 cm en pacientes de edad 20-29,
      - 2,21 nódulos ≥1 cm en pacientes ≥ 70 años

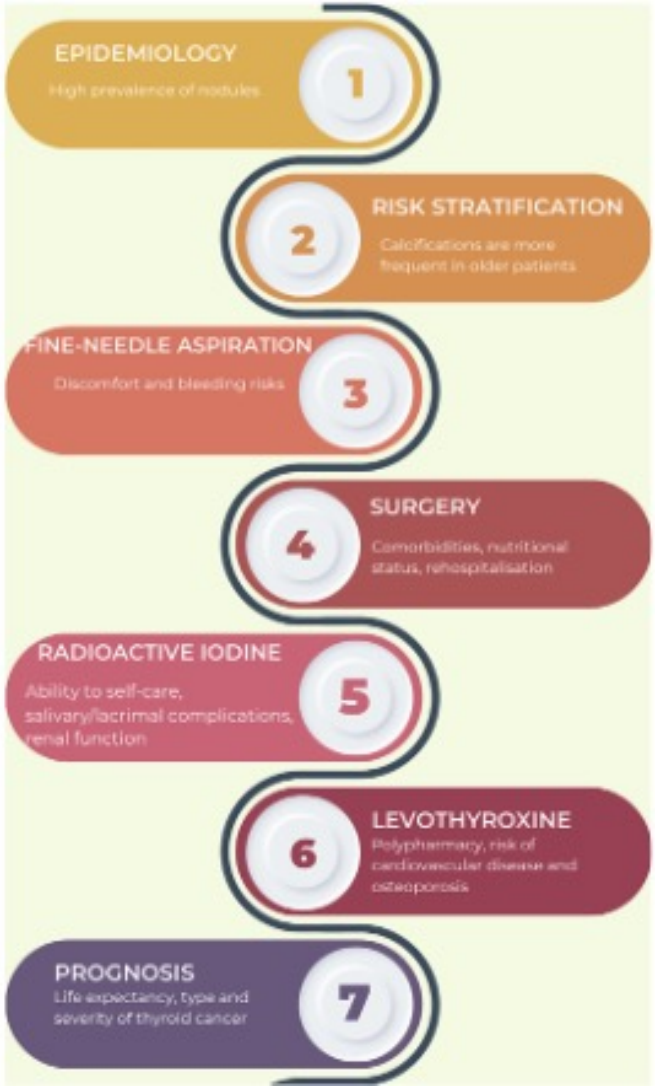
- La incidencia **aumenta con la edad**
- Enfoque según esperanza de vida, riesgo malignidad y riesgo/beneficio

- Objetivo principal de la evaluación:
  - Diferenciar los nódulos **benignos de malignos.**
  - Presencia de **síntomas compresivos**

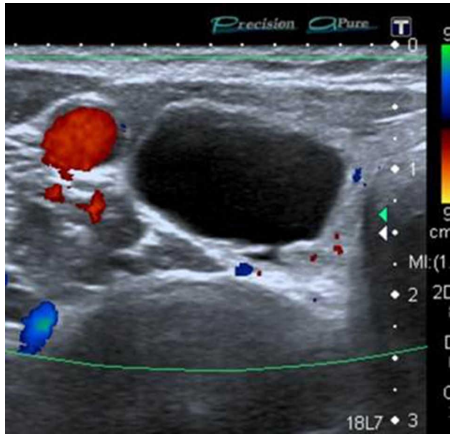
- Se debe evaluar la funcionalidad/gammagrafía

- **Wang et al**..
  - ❑ Pº de 20 años
  - ❑ Cohorte grande (n = 1129) de pacientes **≥70 años**
  - ❑ **2527** nódulos ≥1 cm
  - ❑ Tasa de cáncer diferenciado de tiroides del **11,7%**
- **Kwong et al. : riesgo de cáncer de tiroides disminuía con edad avanzada**.
  - ❑ Pacientes de 20 a 29 años, prevalencia de ca de tiroides 22,9%
  - ❑ 30 a 39 años, 21,85
  - ❑ 40 a 49 años, 17,15
  - ❑ 50–59, 12%
  - ❑ 60–69 , 13,7%
  - ❑ >70 años, 12,6%P < 0,001)
  - ❑ Disminución del 2,2% por año en RR de malignidad entre edades 20 y 60 años (OR, 0,972; p < 0,001)

- **TSH** obligatoria . **TSH normal** mayor riesgo de malignidad / estadío más avanzado.
- El hipertiroidismo bajo riesgo de malignidad .
- **Calcitonina** marcador del CMT.
  - Se ha propuesto medición rutinaria . Aumenta con la edad
  - Si elevación: p. estimulación con Ca para aumentar la S



Ecografía tiroidea



- **La ecografía tiroidea (más impte):**
  - Múltiples sistemas de estratificación según su riesgo de malignidad para proporcionar recomendaciones para PAAF.
  - **Pcos estudios en** edad avanzada.

Estudio transversal con 1867 pacientes con nódulos tiroideos + PAAF (edad promedio 71 años):

- AACE/ACE/AME y los sistemas de estratificación **ACR TI-RADS** predijeron la malignidad de la tiroides con mayor precisión que la clasificación ATA.

Otro estudio con 818 nódulos (diámetro máximo medio 20,7 mm, 7% malignos).

- Compararon los grupos de edad (≤65 años y >65 años):
- Nódulos quísticos, más f en pacientes más jóvenes, y **Ca+ más frecuentes en mayores**

Rendimiento dgco de diferentes sist. de estratificacion en >65 años:

- **El sistema ACR TIRADS** evitó el mayor nº de biopsias y tuvo mejor potencia discriminativo en >65 años .

CITOLOGÍA

- La reducción en el nº de los procedimientos disminuye los costos y ansiedad . Riesgo de hemorragia

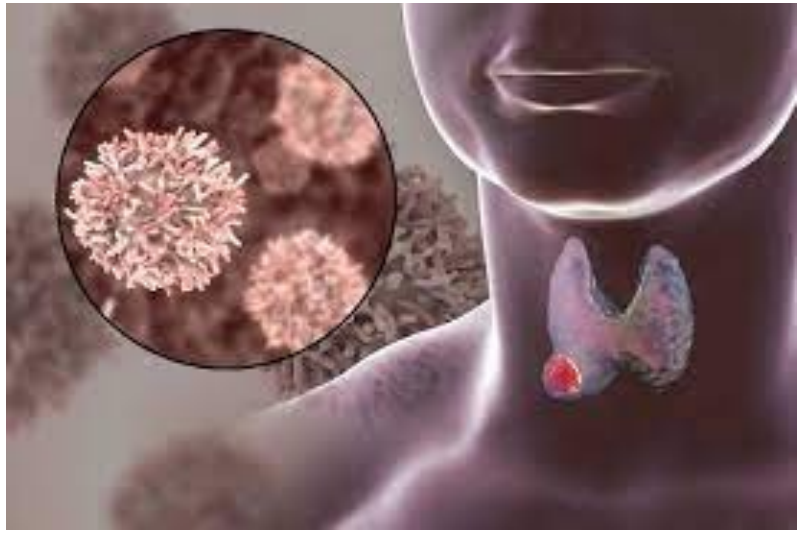
- Citología/PAAF se clasifican por el **Sistema Bethesda**.
- Si PAAF no diagnóstica (Bethesda I) o indeterminada (Bethesda III): repetir la PAAF (15-30%)

- **Las pruebas moleculares** podrían ser útiles.
- No estudios en pacientes de edad avanzada

Esta foto de Autor desconocido está bajo licencia CC BY-SA

Cáncer de tiroides

- Cáncer endocrino más común e incidencia está aumentando
- **Deng et al. :**
  - **> 50 a 59 años tenían el mayor nº de casos** de cáncer de tiroides,
  - Mayor **mortalidad fue el de 70 a 79 años**
- Es la forma más común de cáncer diferenciado. Buen pco.
- Edad : impte factor de riesgo. En mayores , más agresivas.
- Comorbilidades y capacidad fxal , equilibrar riesgos-beneficio.



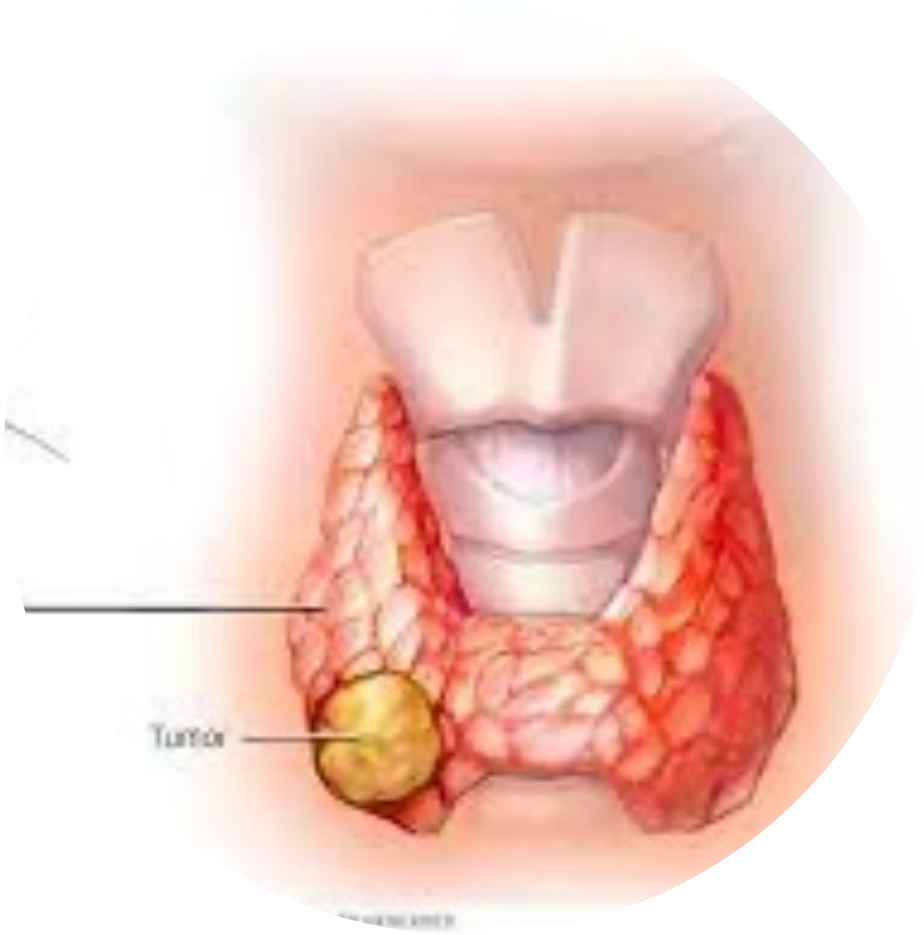
Tratamientos potenciales para el cáncer de tiroides.

- Mayores toxicidades de diferentes opciones terapéuticas

CIRUGÍA

- **La tiroidectomía** suele ser la opción preferida, dada la multinodularidad y agresividad.
- La **lobectomía tiroidea** sola suele ser suficiente para carcinomas intratiroideos pequeños, unifocales, en ausencia de MTTs ganglionares cervicales detectables

- Las complicaciones locales más comunes :
  - ❑ HipoPTH
  - ❑ Lesión recurrente laríngeo.
  - ❑ Hematomas, seromas e infecciones.
- La rehospitalización puede ser más frecuente



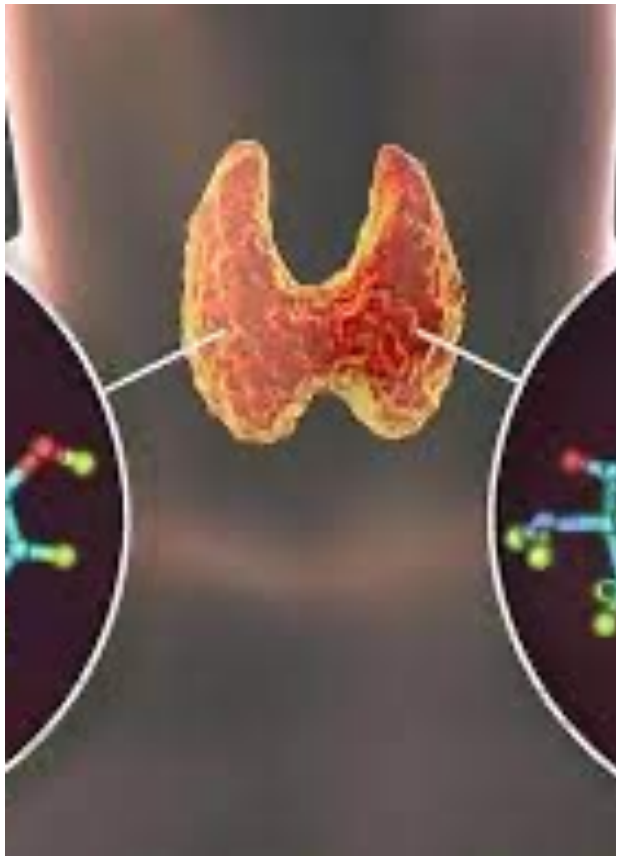
LEVOTIROXINA

- **Terapia supresora : Todo**s los pacientes sometidos a tiroidectomía total .
- Alto riesgo de recurrencia.

- **Objetivo de TSH:**
  - ❑ **< 0,1 mU/l** si enfermedad residual .
  - ❑ **0,1 y 0,5 mU/L** si respuesta bioquímica incompleta (tiroglobulina detectable o Ac antitiroglobulina)
  - ❑ **0,5–2 mU/L** Si excelente respuesta (clínica y BQ) y bajos riesgo de recurrencia**.**

- **Efectos adversos más importantes** del hipertiroidismo subclínico:
  - Fragilidad ósea, ECV, **FA** y hospitalización

- **Factores predictivos** : edad avanzada, duración del tto y comorbilidades
  - La osteoporosis y las fracturas si objetivos agresivos. TSH < 0,1



YODO RADIACTIVO

- **Objetivo principal**.: ablación de restos , terapia adyuvante.

- Ablación de restos de yodo radiactivo : 30 a 100 mCi (1,1 a 3,7 GBq).

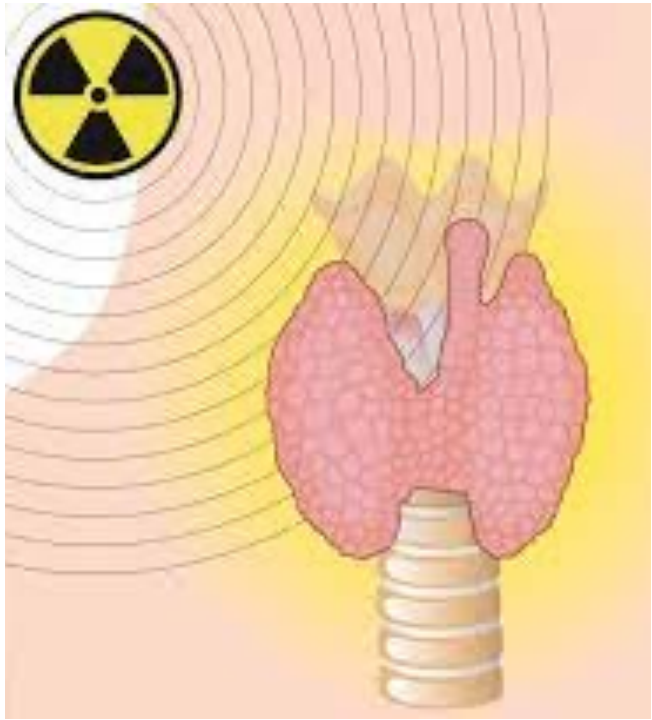
- **Pº de aislamiento** relativo o absoluto ,(vestirse solos, ir al baño..)
  - Podría no ser adecuado para adultos mayores con deterioro cognitivo.
- **Muy bien tolerado.**

- **Efectos adversos poco comunes**:
  - Náuseas, malestar abdominal
  - Disfunción salival (mayor prevalencia de disfx salival. y xerostomía)
  - Obstrucción del conducto nasolagrimal .
  - Neoplasias malignas 2ª, despues muchos años

- **Ajuste de dosis en insuficiencia renal .** Disminución del aclaramiento glomerular

- **Necesidad de TSH estimulación** para la adecuada absorción, organización y acción de RAI.

  - Históricamente, abstinencia de tiroxina.
  - **TSH humana recombinante** evita hipotiroidismo.



Vigilancia activa en pacientes de edad avanzada.

- **Microcarcinoma papilar** : carcinoma papilar de tiroides <1 cm
- En pacientes de edad avanzada enfoque conservador (vigilancia activa únicamente)

- **Miyauchi et al.** : la probabilidad de progresión de la micropapilar a lo largo de la vida fue del
  - ❑ 48,6% en pacientes < 20 años en el momento de la presentación
  - ❑ 25,3% en los pacientes de 20 años. 30%
  - ❑ 20,9% en los 40,
  - ❑ 10,3% en los 50,
  - ❑ 8,2% en los 60 y
  - ❑ 3,5% en los años 70

- La **vigilancia activa y la cirugía** asociadas con **similar** mortalidad , morbilidad y riesgo de recurrencia en CDT pequeños y de bajo riesgo

Cáncer de tiroides anaplásico

- Neoplasia maligna poco común con una alta tasa de mortalidad
- La mayoría > 65 años y predominio femenino
- Masa en el cuello de rápido crecimiento con síntomas de disnea, ronquera y disfagia.
- Compresión o invasión de tejidos blandos regionales al dgco.

- **DGCO:**
  - PAAF y biopsia para un diagnóstico definitivo y para obtener suficiente material para pruebas moleculares

- Objetivos: **terapéuticos y/o paliativos**, dependiendo de la estadificación y el pronóstico

Contents lists available at ScienceDirect

European Journal of Internal Medicine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ejim

Review Article

Albumin administration in internal medicine: A journey between effectiveness and futility☆

Enrico Pompili [a,b], Giacomo Zaccherini [a,b], Maurizio Baldassarre [a,c], Giulia Iannone [a,b], Paolo Caraceni [a,b,*]

[a] Department of Medical and Surgical Sciences, Alma Mater Studiorum University of Bologna, Italy
[b] Unit of Semeiotics, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Italy
[c] Centre for Applied Biomedical Research (CRBA), Alma Mater Studiorum of Bologna, Italy

- Albúmina humana: proteína circulante más abundante y representa 50 - 60% de pp plasmáticas
- 585 aminoácidos ,3 dominios homólogos (I, II y III), cada uno 2 subdominios distintos.
- **Síntesis** en él hígado: 20 al 30% de los hepatocitos. Gran reserva funcional. Entran en circulación 9 a 12 g todos los días.

- **Catabolismo**: vasos, endotelio, músculo, piel y riñón a una tasa diaria equivalente a síntesis hepática.
- Vida media circulatoria **16 a 18 h** .
- La vida media general : **14 a 20 día**s en adultos sanos

- Proporciona 75% de la presión oncótica de la sangre:
  - **2/3** de su P. oncótica se debe a la **masa molecular** y la alta concentración en sangre
  - **1/3** a la presencia **de cargas – de sup** que atraen iones +, (Na, y H2O (efecto Gibbs-Donnan).
  - Modulador más importante de la distribución de líquidos entre compartimentos

Funciones

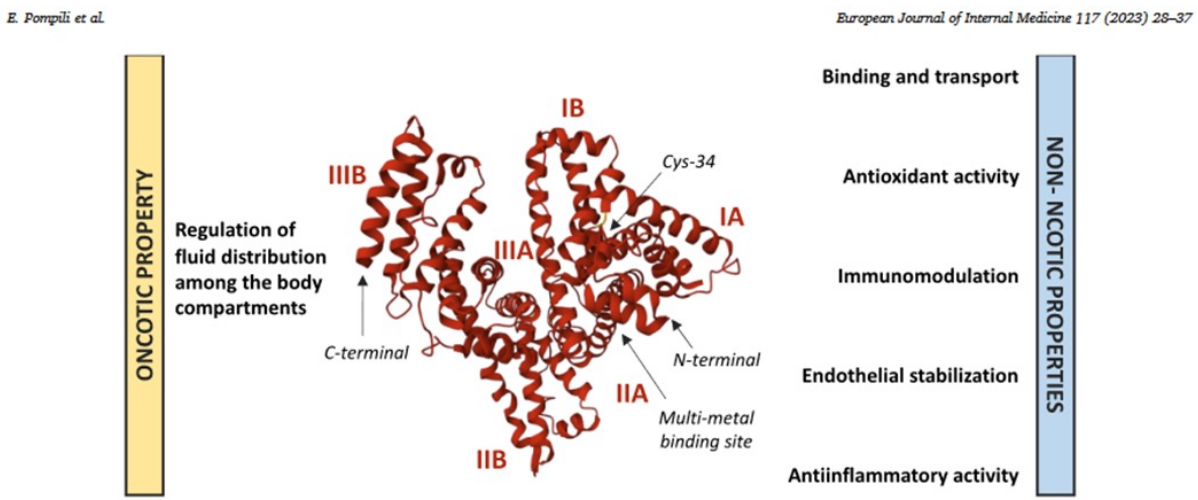


Fig. 1. Properties and structure of the albumin molecule. Binding and transport of endogenous and exogenous (including drugs) compounds occur at the site I, II and III. Antioxidant activity occurs mostly at the cysteine-34 (Cys-34) residue, at the N-terminal and at the multi-metal binding site.

- **Transporta** muchos comp. endógenos (BI, ácidos grasos, colesterol, ácidos biliares y tiroxina) y compuestos exógenos (fármacos).
- **Antioxidante** circulante más abundante capaz de eliminar O2 y especies reactivas al nitrógeno
- **Modula la inflamación y respuesta inmunológico** (U de prostaglandinas E2 y estimulante de las células inmunes)
- **Papel en la hemostasia y la regulación del pH** .
- La alta concentración sérica y propiedades pleiotrópicas, contribuye a muchos procesos fisiológicos .

Hipoalbuminemia:

- Biomarcador pco o un objetivo de ¿terapia?
- Rango normal: 3,5 y 5 gs/dl .
- E. de cohorte:
  - 90% de los sujetos varones sanos albúmina sérica > 4 g/dl hasta 80 años
  - < 1% presenta un nivel inferior a 3,5 g/dl .
- Hipoalbuminemia <3,5 g/dl: en enf. agudas y crónicas y predictor independiente de mal pco.
- En pacientes mayores:
  - ❑ Rx con complicaciones hospitalarias
  - ❑ Estancias más prolongadas
  - ❑ Complicaciones quirúrgicas
  - ❑ Reingresos hospitalarios
  - ❑ Peor supervivencia

- **Estudio 15.000 pacientes** hospitalizados por enf. agudas : Predictor más imte de muerte, estancia y reingreso.
- **Factor pco negativo** en pacientes con malignidad sólida o hematológica, **neumonía por SARS-COV 2**
- Incluida en **escalas pronósticas**(Child-Pugh, ALBI, GLOBE) en pacientes con enf. hepáticas

Corrección por administración de albúmina exógena y mejora de los resultados?

- El uso terapéutico se remonta a **la Segunda Guerra Mundial** (expansor en pacientes críticos).
- Múltiples enfermedades.
- Producto finito , disponibilidad limitada, y caro.
- Debería limitarse a las indicaciones clínicas con evidencia científica sólida.

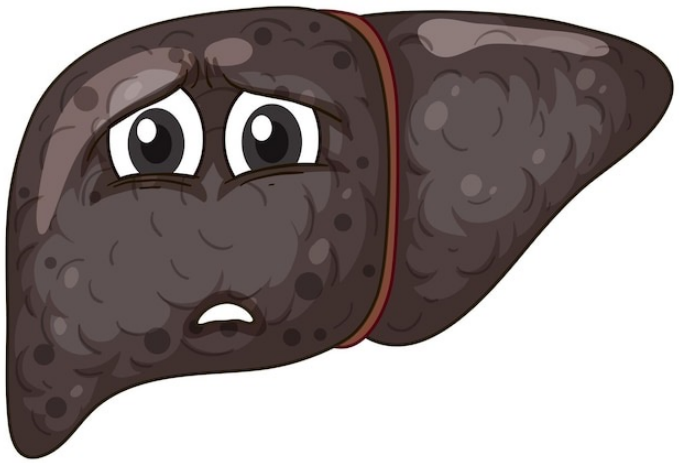
Albúmina y cirrosis hepática:

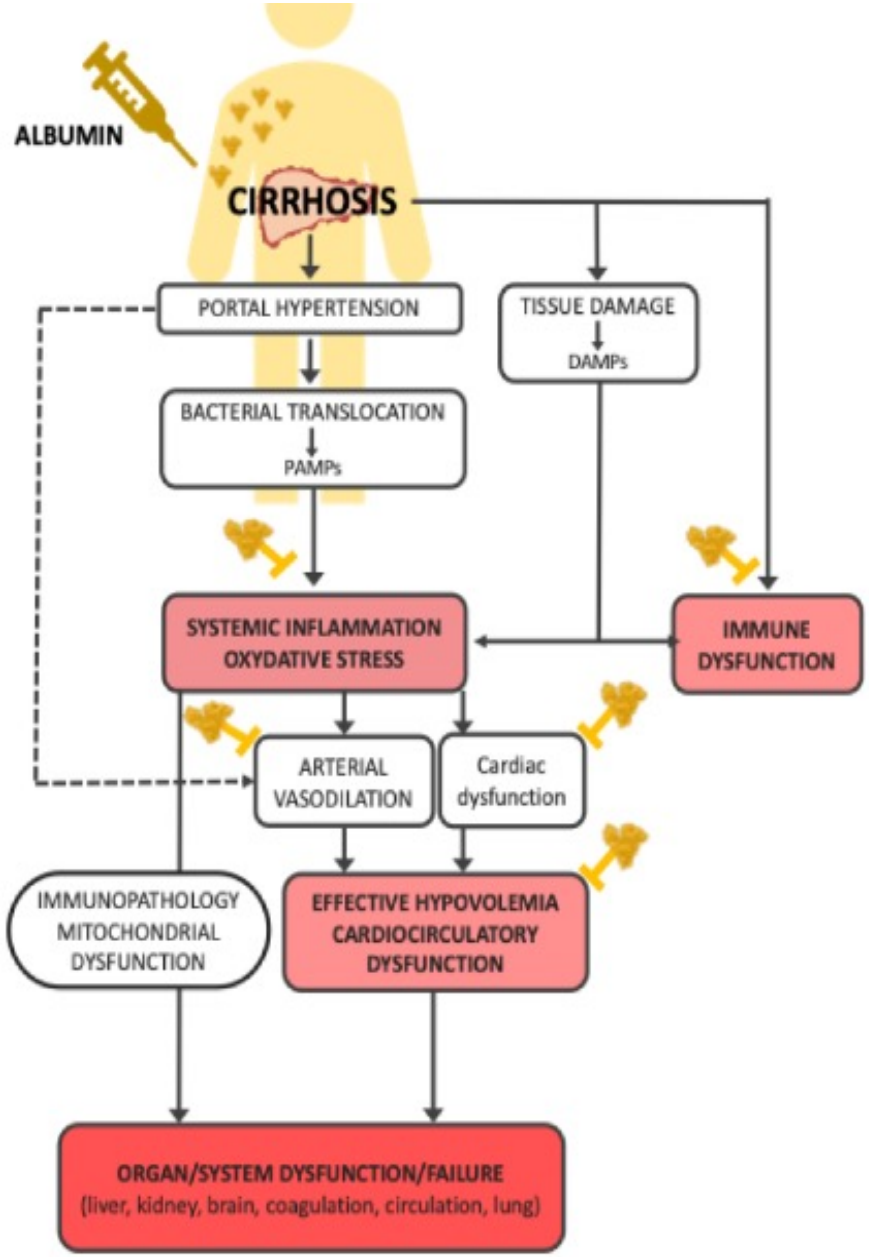
- Intervención terapéutica más estudiado en pacientes con cirrosis hepática descompensada.
- Beneficios potenciales en ascitis han se evaluó hace unos 60 años
- Varios (ECA) :es eficaz para prevenir o tratar complicaciones ag. de la cirrosis.

- Admon a largo plazo como modificador de la enfermedad (última década)
- Sin evidencia científica sólida.
- Funciones pleiotrópicas de La albúmina

Justificación fisiopatológica del uso de albúmina en pacientes cirrosis descompensados.

- Hipovol. efectiva debido a la vd esplácnica y, en el etapa avanzada , a la **disfunción cardíaca**
- Administración para mantener la integridad de circulación arterial
- Un mayor deterioro es beneficioso en algunos casos graves complicaciones de la cirrosis
- La **inflamación y la disfunción inmune** en etapa avanzada o cuando se produce insuficiencia hepática aguda sobre crónica.
- Inflamación sistémica inducida por las sustancias translocadas del intestino y liberados por el hígado : disfx cardiocirculatoria de la cirrosis descompensada.
- Disfx y fallo de los órganos a través de inmunopatología y disfunción mitocondrial





of decompensated cirrhosis and potential positive effects of albumin administration. PAMPs: pathogen-associated molecular patterns,
ed molecular patterns.

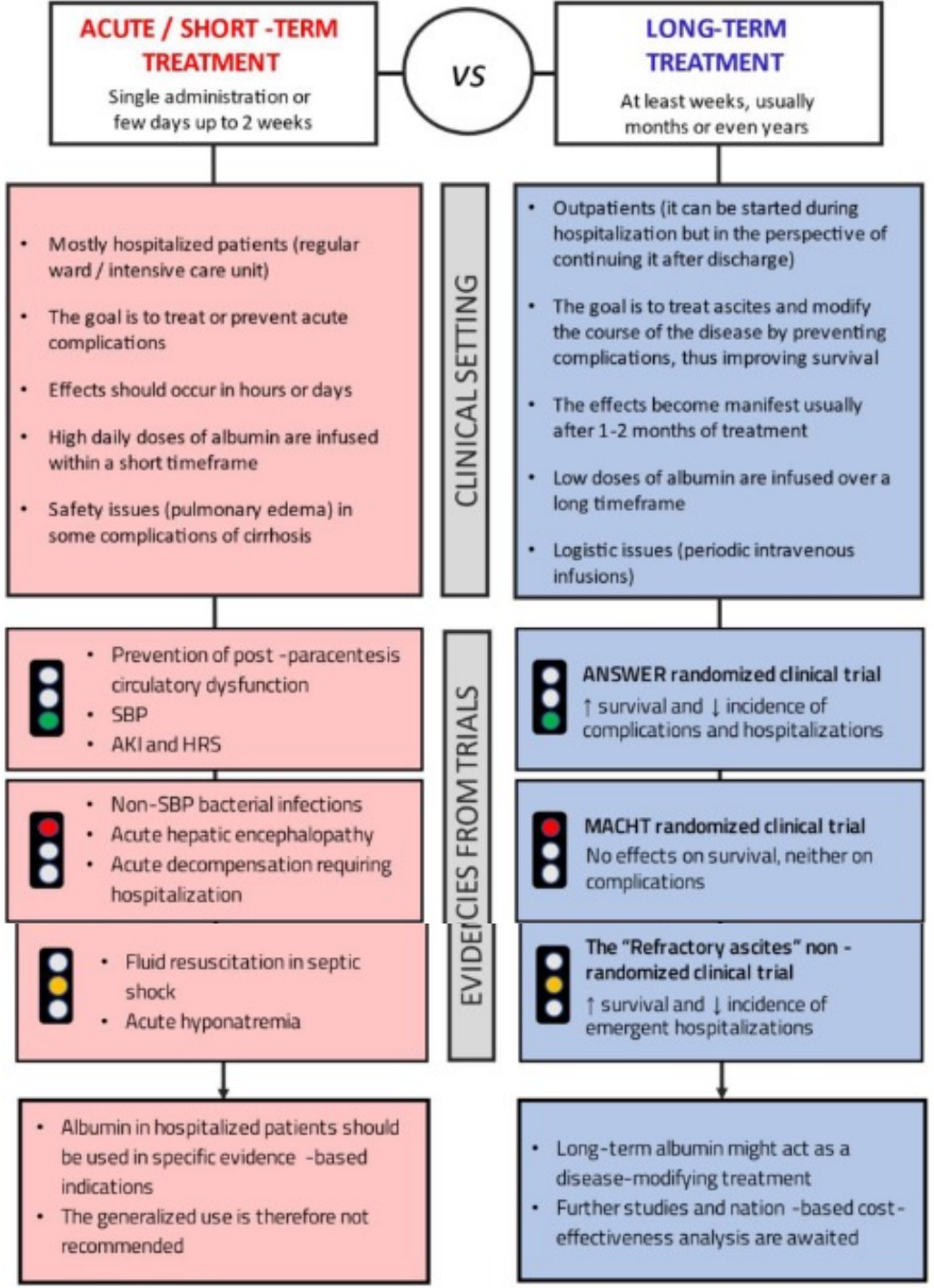
- **Propiedades no oncóticas :** modulando la respuestas inflamatorias e inmunes .
- Cambios cuantitativos y cualitativos .
- **Hipoalbuminemia 2º:**
  - A la **síntesis hepática reducida** y el catabolismo potenciado por alt. estructurales del molécula
  - También a **hemodilución** 2ª a aumento del Vol plasmático .

- **Disfuncional**: Cambios moleculares, estructurales que afectar a la unión, transporte y desintoxicación.

- **Estos factores justifican la administración de albúmina exógena con el objetivo de contrarrestar las principales fact. fisiopatológicos.**

- **Uso terapéutico de la albúmina en la cirrosis descompensada**.
- Muchos estudios : eficacia y seguridad.
- Resultados positivo y negativo: alta **heterogeneidad d**e los ensayos en indicaciones clínicas, fenotipos de pacientes y dosis y horarios de administración.

- **Tratamiento agudo y a largo plazo .**



Tratamiento con albúmina agudo o a corto plazo.

- Dosis única o durante unos días (máximo de 2 semanas) .
- Pacientes hospitalizados, UCI, para tratar o prevenir complicación aguda de cirrosis.
- Actúa rápido y, altas cantidades en un tº corto.
- Riesgo de sobrecarga de volumen.

Indicaciones basadas en evidencia recomendadas por guías internacionales.

Paracentesis de gran volumen (LVP):

- **Eliminación > 5 litros de líquido ascítico** en una sola sesión, cirrosis con ascitis masiva o refractaria

  - ❑ Puede inducir disfx circulatoria postparacentesis: RE plasmática > 50% del valor previo (hasta 6 días después).
  - ❑ Mayor exacerbación hipovol. efectiva, insuficiencia renal, hipoNa, reacumulación de ascitis y muerte .

- Albúmina mejor que los cristaloides y los coloides sintéticos.
- **También < 5 litros en pacientes con ACLF , insuficiencia renal o disfx circulatoria grave**.

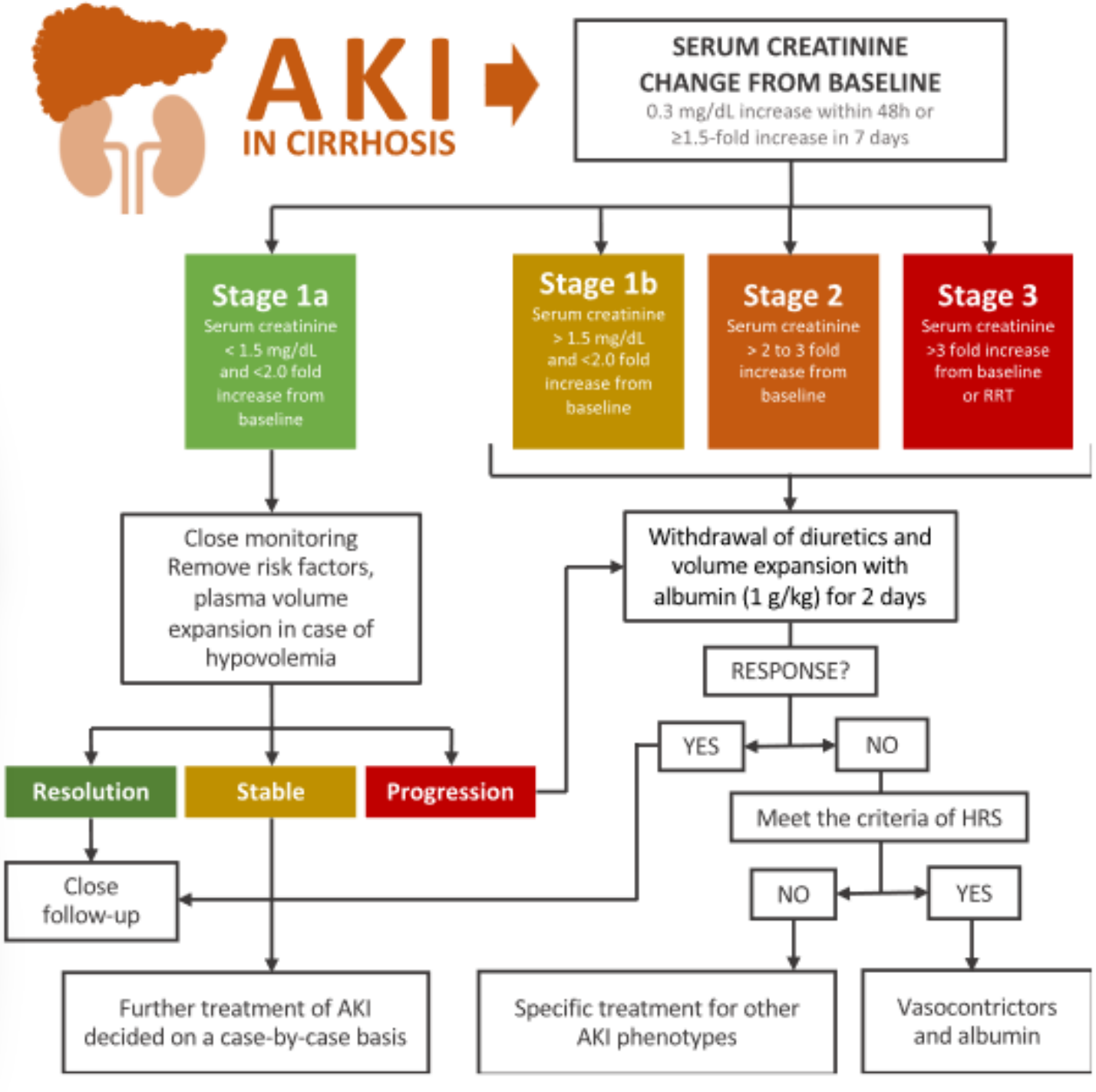
La peritonitis bacteriana espontánea (PBE) :

- Infección bacteriana : **>250neutrófilos/mm3** , en la ausencia de focos infecciosos .
- 20% mortalidad hospitalaria (insuficiencia renal. sepsis y shock séptico) .
- ECA :
  - Albúmina + AB reduce significativamente la insuficiencia renal y mortalidad en comparación con AB solos

- Directrices actuales de EASL y AASLD apoyan el uso de albúmina además de antibióticos.
- **No necesaria** sin insuficiencia hepática grave (**Bi sérica < 4 mg/dl**) o disfx renal (**creat. <1 mg/dL**), riesgo de insuficiencia renal y muerte en estos casos es bajo

La lesión renal aguda (IRA):

- Aumento de **creatina** > 0,3 mg/dl en 48 h o > 50% en suero en los 7 días previos
- 25-50% de hospitalizados y se asocia a una empeoramiento pco.


AKI
IN CIRRHOSIS
SERUM CREATININE CHANGE FROM BASELINE
0.3 mg/dL increase within 48h or ≥1.5-fold increase in 7 days
Stage 1a
Serum creatinine < 1.5 mg/dL and <2.0 fold increase from baseline
Stage 1b
Serum creatinine > 1.5 mg/dL and <2.0 fold increase from baseline
Stage 2
Serum creatinine > 2 to 3 fold increase from baseline
Stage 3
Serum creatinine >3 fold increase from baseline or RRT
Close monitoring Remove risk factors, plasma volume expansion in case of hypovolemia
Withdrawal of diuretics and volume expansion with albumin (1 g/kg) for 2 days
RESPONSE?
YES
NO
Resolution
Stable
Progression
Meet the criteria of HRS
Close follow-up
NO
YES
Further treatment of AKI decided on a case-by-case basis
Specific treatment for other AKI phenotypes
Vasocontrictors and albumin

- **El síndrome hepatorrenal** (SHR): 15-40% de los casos de IRA
- Dgco: desafío y algoritmo de diagnóstico que incluye exp. de Vol plasmático con albúmina.
- Pacientes con IRA en **estadio 1 b ,2 y 3** , que no responden a retirada diuréticos + albúmina **en dosis altas durante 2 días consecutivos**
- No respondedores, deben ser tratados con **terlipresina y albúmina** . Varios ECA: reversión de AKI-HRS en 30-50% de los casos.
- **Norepinefrina** alternativa en UCI y menos eficaz que la terlipresina al menos en pacientes con ACLF
- Precaución en pacientes con fact. riesgo para el EP :
  - ❑ **Albúmina** (aumento de precarga)
  - ❑ **Terlipresina (a**umento de la poscarga/resistencias periféricas + efecto inotrópico negativo sobre miocardio)

Table 1
Clinical indications for acute/short term albumin administration in patients with decompensated cirrhosis supported by scientific international guidelines.

Indication	Albumin doses	Outcomes
LVP (> 5 liters)	6–8 g per liter of ascites removed	Prevention of PPCD *(RCTs and metanalyses)* Improvement of survival *(only metanalyses)*
SBP (with antibiotics)	1.5 g/kg at diagnosis and 1 g/kg on the 3rd day	Prevention of renal failure *(RCTs and metanalyses)* Improvement of survival *(RCTs and metanalyses)*
Treatment of HRS (with vasoconstrictors)	20–40 g/day until vasoconstrictors are stopped or up to a maximum of 14 days	Resolution of HRS *(RCTs and metanalyses)* Improvement of survival *(only metanalyses)*
AKI grade 1B or higher	1 g/kg (maximum 100 g/day) for two consecutive days	Resolution of AKI *(expert consensus)*

AKI: acute kidney injury; HRS: hepatorenal syndrome; LVP: large volume paracentesis; PPCD: post-paracentesis circulatory dysfunction; RCT: randomized clinical trial; SBP: spontaneous bacterial peritonitis.

Indicaciones no respaldadas por evidencia científica.

- **1 ECA** sobre **encefalopatía hepática aguda y 3 ECA** sobre **infecciones bacterias** no rx con la PBE:
  - Albumina (a corto plazo) además del tto estándar: no mejora la evolución ni supervivencia
  - Mayor incidencia de EP st en neumonía grave

- **Estudio ATTIRE**, ECA multicéntrico en UK: eficacia y seguridad en pacientes ingresados por inicio agudo o empeoramiento de cirrosis e hipoalbuminemia .

  - ❑ Protocolo de dosificación diario personalizado. **Objetivo de 3 g**/dl .Hasta alta o máximo **14 días**.
  - ❑ **Tº medio** de admon : 8 días.
  - ❑ No diferencias con grupos control :
    - ➢ Criterio de valoración principal (**infección por cualquier causa, disfx renal y muerte** - 3 a 15días o hasta el alta)
    - ➢ Resto de criterios 2º (**supervivencia** a 28 días, 3 y 6 meses).
  - ❑ Incidencia aumentada de EP.

- Uso generalizado de albúmina en el ámbito hospitalario no recomendado.

- Encuestas en Europa y Estados Unidos :
  - Recetada por hepatólogos para ttos no basados en evidencia: **hipoalbuminemia o el apoyo nutricional**

Tratamiento con albúmina a largo plazo.

Semanas, generalmente meses o incluso años. De forma **ambulatoria**, pero puede iniciarse durante el ingreso.
El objetivo : modificar el **curso de la enfermedad** previniendo complicaciones .
Dosis menores y distribuidas en el tº. Mas seguro. Infusiones intravenosas periódicas

Estudio italiano ANSWER , ECA multicéntrico:

- **431** pacientes
- **Ascitis moderada y no complicada**, a pesar del tratamiento con diuréticos.
- **Tto estándar + más albúmina** (40 g dos veces / semana 2 semanas, y luego 40 g/ semana hasta 18 meses) **o tto médico estándar** .

- ❑ Mejoría de **supervivencia general 18 meses, (**criterio de valoración principal) y **redujo > 50% las paracentesis**
- ❑ Redujo **complicaciones graves y la estancia hospitalaria de forma significativa.**
- ❑ **Mejor calidad de vida.**
- ❑ Análisis post hoc reciente: **corrección mayor de la hipoNa** .

MACHT

- 3ºensayo, multidisciplinar español, doble ciego y controlado con placebo.
  - **196 pacientes con cirrosis y ascitis esperando trasplante de hígado**
  - **Albúmina (40 g cada día) + Midodrine** (15-30 mg/día) hasta 1 año

- ❑ No diferencias en la incidencia de complicaciónes de la cirrosis (criterio de valoración principal) o la supervivencia.

¿Por qué ANSWER y MACHT? Tan diferentes..

Revisión en coautoría de los investigadores principales .

- ❑ **Diseño del estudio** (abierto versus doble ciego): sesgo de confusión
- ❑ Concentración media de albúmina sérica :
  - ❑ Aumento sobre valor inicial (de 3,1 a 3,8 g/dL) en el estudio **ANSWER**
  - ❑ En **el MAC**HT (de 3,1 a 3,2 g/dL), **menor dosis (**la mitad**) y frecuencia** (sólo 2 meses) .

Estudio ANSWER:

- Admon de albúmina a largo plazo incluido entre las opciones médicas para el tto de la ascitis por la Asociación Italiana para el Estudio del Hígado (AISF) .
- Financiado por Sistema Nacional de Salud
- Estándar de atención en muchos hospitales.

Table 2
Long-term albumin treatment in patients with cirrhosis and ascites: differences between the ANSWER and MACHT trials. Adapted by [21]. MELD: Model for End stage Liver Disease.

	MACHT [64]	ANSWER [62]
Design	Randomized double-blind placebo-controlled	Randomized open-label
Severity of disease	MELD score: 17	MELD score: 12
Dosage and timing of albumin administration	40 gs every 2 weeks	40 gs twice a week for 2 weeks then 40 gs once a week
Median length of albumin treatment	63 days	14.5 months
Impact of treatment on serum albumin concentration	No differences between interventional and control group	Significant increase from baseline in the interventional group
Outcomes	No effect on 12-month mortality or incidence of complications	Significant improvement of 18-month overall survival and incidence of complications

- Fuerte debate científico internacional:
  - Indicación novedosa, problemas logísticos y económicos. Infusiones iv periódicas.
  - Poco realista albúmina a largo plazo en una población muy heterogénea.

- **Fenotipo clínico** que puede beneficiarse:
- Pacientes **relativamente estables** y al menos **ascitis moderada** y no complicados a pesar de una dosis moderada de diuréticos.
  - **Resolución de una complicación aguda** y aún presenta la ascitis
  - **Ascitis refractaria**,(pueden volverse respondedores a los diuréticos con alb)

- **Se necesitan otros ECA sobre el tratamiento con albúmina a largo plazo para aclarar estas cuestiones.**

1. **ECA doble ciego controlado con placebo** comparando el infusión semanal de albúmina a la dosis (1,5 g/kg) o solución salina durante 5 semanas informaron una mejora en la función cognitiva y calidad de vida en personas con encefalopatía hepática previa
2. **Resultados estudio PRECIOSA** : ECA multicéntrico abierto : “efectos de la administración a largo plazo de albúmina humana en sujetos con cirrosis descompensada y ascitis” se esperan durante 2024.

Albúmina y enfermedades críticas

- Tto de la sepsis, shock séptico y, para la reposición de líquidos en UCI.
- Varios ensayos y metanálisis beneficio de la albúmina en reemplazos de líquidos.

El ensayo SAFE,

- Hace 20 años . Pacientes críticos UCI:
  - **Albúmina al 4% frente a solución salina normal** .
  - Resultados similares a los 28 días en términos de mortalidad, insuficiencia orgánica y estancia en la UCI
  - El **análisis post hoc (**sepsis grave) : alb- reducción del odds ratio de muerte .

Ensayo ALBIOS :

- Pacientes con shock séptico tratado con **albúmina al 20% + cristaloides (**Alb de 30 g/dl), , vs **cristaloides solos**
- Supervivencia similar a los 90 días,
- **Análisis post hoc** en el subgrupo de sujetos con shock séptico : albúmina se asoció con una menor mortalidad a los 90 días

- Los estudios más recientes: administración de albúmina es **segura, pero sin un claro beneficio de supervivencia** .

- Alto coste de albúmina y bajo perfil de seguridad.

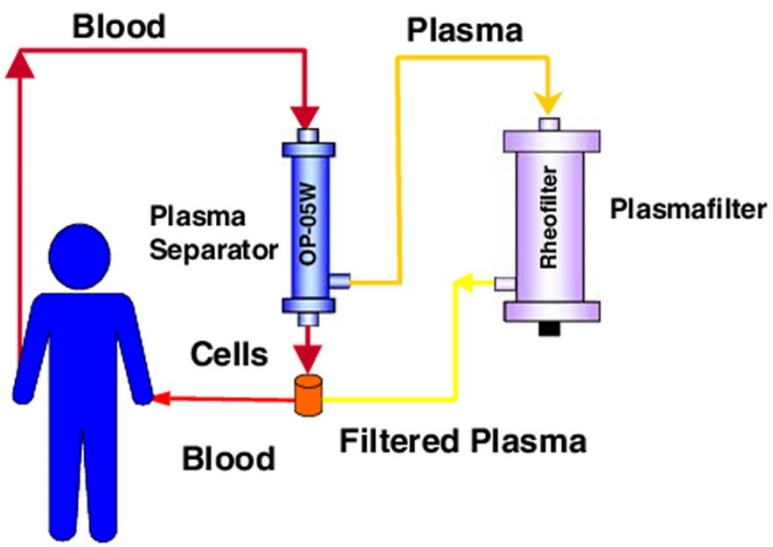
- La directriz internacional 2021 de la Campaña Sobreviviendo a la Sepsis:
  - **No recomienda la infusión de albúmina como 1ª opción** para la reanimación en shock séptica
  - Se sugiere cuando han recibido **un gran vol. de cristaloides** (baja evidencia)

- Pacientes que **no toleran grandes vol. de cristaloides**, como aquellos con cirrosis. Soluciones de albúmina más efectivas para revertir hipotensión arterial.
- Resultados heterogéneos

Intercambio plasmático terapéutico (TPE).

- Si se requieren la eliminación de sustancias nocivas del torrente sanguíneo y/o la administración de sustancias en el plasma del donante.
- La **albúmina y el plasma** son los principales líquidos de reposición.
- Ventajas dl uso de albúmina (en rx con el plasma..) :
  - **Menos rx alérgicas e inmunológicas**
  - **Menos infecciones**
  - **Compatibilidad con todos los grupos sanguíneos**
- Desventajas:
  - **Agotamiento de fact de coagulación e Igs**
  - **Riesgo de acidosis**

- Las **guías de aféresis la Sociedad Americana (ASFA):**
- **P**atologías para las cuales TPE es la 1ª línea de tto, 2ª línea, y otros papel no definido
- En la **PTT y insuficiencia hepática aguda**, se prefiere plasma a la albúmina debido a la necesidad de administrar otras sustancias presentes en el plasma como **ADAMST13 y factores de coagulación**..



Tto 1ª línea (solo o en combinación)

- ❑ Sdme de Guillan-Barré
- ❑ Miastenia gravis
- ❑ Polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica
- ❑ Encefalitis -receptor de N-metil D-aspartato (NMDAR)
- ❑ Goodpasture
- ❑ Vasculitis asociada a ANCA
- ❑ Sdme de hiperviscosidad (Waldestrom),
- ❑ Tormenta tiroidea.

Otros usos de la albúmina no respaldados por bases científicas sólidas evidencia

- **Síndrome nefrótico con edema**:
  - Albúmina y diuréticos, si **albúmina < 2,5 g/dl** o en caso de lesión renal,
  - Metanálisis recientes: necesidad de realizar ECA de alta calidad para conclusión.

- **Enteropatía perdedora de proteínas**.
  - Cuando **niveles séricos muy bajos**. Falta evidencia científica.

- **Quemaduras graves**:
  - Cristaloides mayor riesgo de mortalidad por la gran cantidad de vol .
  - Metanálisis sobre reanimación de quemaduras:
    - Alb al 5% de albúmina 8 h después de la lesión , si se preeve que recibirán muchos liquidos, **reduce** la cantidad total de cristaloides en las primeras 24 h, **la P intraabdominal y desarrollo de síndrome compartimental abdominal .**
- **Cirugía cardíaca**:
  - Efectos + del uso de albúmina en comparación con cristaloides , **riesgo reducido de trombocitopenia, reducción de volume**n
  - Ensayo **ALBICS** : **no reducción en los eventos mayores 90 días** después de la cirugía cardíaca con albúmina en lugar de Ringer

- **Trasplante.**
  - En peri y postrasplante de hígado para controlar la ascitis
  - Trasplante renal: no parece mejorar el resultado intra ni postoperatorio inmediato ni la fx temprana del injerto.

Uso inadecuado de la albúmina. Producto limitado

Del 50% hasta el 90% de las prescripciones de albúmina no están respaldadas por evidencia clínica.

Razones nutricionales o corrección de la hipoalbuminemia per se . Percepción subjetiva de los médicos sobre el potencial beneficios

Biomarcador de mal estado nutricional y en general de mal pco más que de una causa fisiopatológica 1ª. Suplementación con albúmina debe evitarse.

En los pacientes con cáncer a veces reciben albúmina para el edema , y podría empeorar la congestión por aumento de la permeabilidad de su lecho capilar

No indicada después de la paracentesis , como está indicado en cirrosis.

No indicada en traumatismos, TCE (análisis post hoc del estudio SAFE mostró un aumento en mortalidad en comparación con la solución salina).

Table 3
More frequent inappropriate uses of albumin in medicine.

Correction of hypoalbuminemia per se
Malnutrition
Protein-losing nephropathies or enteropathies (exception may be represented by generalized edemas and very low serum albumin levels)
Brain traumatic injuries
Acute pancreatitis
Major surgery (exception may be represented by patients with advanced cirrhosis)
Edema in cancer patients Paracentesis of malignant ascites