

Noradrenalina *versus* terlipresina en el tratamiento del síndrome hepatorenal tipo 2: estudio piloto randomizado

Cristian Ruz L.¹, Gonzalo Latorre S.¹, Danisa Ivanovic-Zuvic S.¹,
Carlos Villafranca B.¹, Javier Uribe M.¹ y Blanca Norero M.²

Noradrenaline vs terlipressin in the treatment of type 2 hepatorenal syndrome: a randomized pilot study

Pregunta clínica

En pacientes con síndrome hepatorenal (SHR) tipo 2, ¿La noradrenalina es más efectiva y segura que la terlipresina?

Para responder a la pregunta clínica, se analiza el siguiente artículo de investigación: Ghosh S, Choudhary NS, Sharma AK, Singh B, Kumar P, Agarwal R, et al. Noradrenaline vs terlipressin in the treatment of type 2 hepatorenal syndrome: a randomized pilot study. *Liver Int* 2013; 33: 1187-93¹.

Contexto

El SHR es una forma de insuficiencia renal de carácter funcional que ocurre secundaria a una intensa vasoconstricción de la circulación sistémica y renal producida por la liberación de factores vasoconstrictores desde el sistema portal^{2,3}. Este se presenta en pacientes con cirrosis, ascitis, insuficiencia hepática aguda o hepatitis alcohólica⁴ y determina un peor pronóstico de la enfermedad.

La terlipresina es la droga que tiene más evidencias de utilidad en el SHR tipo 1, sin embargo, la noradrenalina, una catecolamina con actividad principalmente alfa adrenérgica, ha mostrado resultados alentadores en mejorar la hemodinamia sistémica, aumentando la presión arterial media y disminuyendo la renina plasmática⁵. Aun cuando la terlipresina es utilizada en ciertas circunstancias en el SHR tipo 2, no hay evidencias suficientes sobre la utilidad de ésta y tampoco de la noradrenalina en el SHR tipo 2⁶. El tratamiento definitivo del SHR tipo 1 y 2 es el trasplante hepático⁷.

La noradrenalina es una droga ampliamente disponible y relativamente económica en comparación con la terlipresina. En este contexto, el objetivo del presente estudio fue evaluar la eficacia y seguridad de la noradrenalina en comparación con la terlipresina para el tratamiento del SHR tipo 2.

Métodos

Características generales

Pacientes: 58 pacientes con cirrosis de cualquier etiología con SHR tipo 2, con una edad media de 47 años. Diez pacientes se excluyeron durante el estudio enfermedad por coronaria grave (1), sepsis (7), hepatocarcinoma (1) y nefropatía diabética (1). Además, 2 pacientes decidieron no participar en el estudio. Se utilizaron los criterios del Ascitis Club⁸ para el diagnóstico de SHR tipo 2.

Intervenciones: La noradrenalina se administró en infusión continua con una dosis inicial de 0,5 mg/h intravenosa, para lograr un aumento de la presión arterial media de al menos 10 mmHg o un aumento de la diuresis de 200 ml/4h. De no ser lograda la meta, se aumentó en 0,5 mg/h con un máximo de 3 mg/h (23 pacientes). En el grupo de comparación se administró terlipresina intravenosa en dosis de carga 0,5 mg/h cada 6 horas para una baja de la creatinina mayor a 1 mg/dL en 3 días. De no alcanzarse la meta, la dosis se incrementó cada 3 días hasta una dosis máxima de 2 mg cada 6 horas (23 pacientes). Los pacientes de ambos grupos fueron hospitalizados durante 15 días al inicio del tratamiento.

Resultados evaluados: El resultado primario fue respuesta a la terapia, definida como una disminución de la creatinina bajo 1,5 mg/dl al día 15 desde el comienzo del tratamiento. Se definió como resultados secundarios la supervivencia a 3 meses y la presencia de angina y otros efectos adversos.

Evaluación de validez interna

Diseño: Estudio clínico randomizado, único centro, sin reemplazos ni tratamientos cruzados.

Randomización: Sí, mediante una secuencia aleatoria generada por ordenador en un sobre cerrado, que distribuyó a los 46 pacientes en una proporción de 1:1 a los grupos de intervención y comparación.

Grupos similares en variables conocidas: Ambos

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

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

Recibido: 10 de diciembre de 2014
Aceptado: 21 de febrero de 2015

Correspondencia a:

Dra. Blanca Norero Muñoz
Departamento de Gastroenterología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Marcoleta 367, Santiago, Chile.
Teléfono: [+56 2] 235 43820
blanca.norero@gmail.com

Medicina Basada en Evidencia en Gastroenterología

grupos presentaron una edad promedio y distribución por sexo similar. Las etiologías de cirrosis y el grado de Child-Pugh descritas fueron similares. La creatinina plasmática basal del grupo intervención fue ligeramente menor que la del grupo comparación (2,05 vs 2,15), sin diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,11$).

Ciego: No se aplicó ciego en pacientes ni médicos dada la naturaleza de la intervención.

Tipo de análisis de resultados: Por protocolo.

Seguimiento: Se completó el seguimiento de los 46 pacientes randomizados. Los pacientes fueron seguidos hasta su muerte o hasta 3 meses desde el inicio de la intervención a intervalos regulares. La recurrencia de SHR fue tratada con terlipresina o noradrenalina tempranamente de acuerdo con la terapia de randomización inicial.

Cointervenciones: Se administró 20 mg/día de albúmina durante el uso de noradrenalina o terlipresina.

Durante el seguimiento, los pacientes fueron tratados con diuréticos y paracentesis evacuadoras cada vez que fuese necesario.

Interrumpido precozmente por beneficio: No.

Resultados

Los resultados principales del estudio se resumen en la Tabla 1.

Comentarios

General

El presente estudio compara noradrenalina con terlipresina en el tratamiento de pacientes cirróticos con SHR tipo 2. La noradrenalina es una droga más económica y más ampliamente disponible que la terlipresina, lo cual justifica su evaluación como una nueva alternativa terapéutica para el SHR tipo 2.

Actualmente existe evidencia limitada sobre la utilidad de la terlipresina en el tratamiento del SHR tipo 2. Además, no hay estudios previos que com-
 ren terlipresina con noradrenalina específicamente en pacientes con SHR tipo 2. Considerando que la terlipresina no es el estándar de tratamiento, el estudio no ofrece una adecuada comparación para evaluar la utilidad de la noradrenalina como una nueva alternativa terapéutica para el SHR tipo 2. Hasta hoy el manejo médico se basa principalmente en paracentesis evacuadoras con reposición de albúmina y diuréticos según tolerancia. Para el resultado de supervivencia a 3 meses una rama con este tratamiento hubiese sido valiosa para comparar con lo que se hace en la práctica clínica habitual con estos pacientes.

En cualquier caso, si se quisiera utilizar la terlipresina como estándar de tratamiento como comparación para una nueva terapia, la metodología más adecuada para comprar el efecto de la noradrenalina habría sido un estudio de no inferioridad.

En cuanto al resultado primario escogido por los investigadores, la recuperación de una creatinina menor de 1,5 mg/dl, si bien es una estimación indirecta del filtrado glomerular de los pacientes, está basada en la definición del SHR establecida por el Ascitis Club⁸.

Otros resultados como la recurrencia del SHR o el trasplante hepático debieron ser reportados y comparados en ambos grupos para una adecuada evaluación de la utilidad de ambas intervenciones.

Riesgo de sesgo
 Se realizó una adecuada randomización de los pacientes, asegurando su similitud en la mayoría de sus características.

Riesgo de sesgo

Destaca la elevada mortalidad a 15 días reportada en ambos grupos (5/23 en el grupo tratado con noradrenalina y 4/23 en el grupo tratado con terlipresina). Esta elevada mortalidad precoz no es esperable en un grupo de pacientes con SHR tipo 2, y se hubiese esperado un comentario sobre aquello en la discusión por parte de los autores.

Por otra parte, ambas drogas presentaron un perfil de seguridad similar. En cuanto a los efectos adversos, los investigadores declaran que en el grupo de la terlipresina observaron dolor abdominal, aumento

Tabla 1. Resultados principales

	RA Noradrenalina n (%)	RA Terlipresina n (%)	RR (IC95%)	RRR (IC95%)	RRA (IC95%)	NNT (IC95%)
Respuesta renal	17 (74)	17 (74)	1,0 (0,7-1,4)	0 (-0,4-0,3)	0 (-0,2-0,2)	∞
SV a 3 meses	14 (52)	15 (65)	0,93 (0,5-1,5)	6,7% (-45-40)	4,4% (-22-30)	23 (-5-3)
Angina	1 (4)	0 (0)	∞	-∞	-4,4% (-21-10)	-23 (-5-10)
Efectos adversos	1 (4)	4 (17)	0,25 (0,03-2,1)	75% (-107-97)	13 (-7-33)	8 (3-15)

SV = Supervivencia; RR = riesgo absoluto; RR = riesgo relativo; RRR = reducción del riesgo relativo; RRA = reducción del riesgo absoluto; NNT = número necesario a tratar.

de la frecuencia de defecaciones, acrocianosis y extrasístoles ventriculares transitorias. Todos estos efectos adversos fueron autolimitados. En el grupo de la noradrenalina, un paciente presentó un episodio de angina sin complicaciones posteriores.

Aplicabilidad externa

El objetivo de este estudio fue comparar dos terapias en pacientes cirróticos con SHR tipo 2, sin embargo, dada la falta de evidencia de la efectividad de la terlipresina en el tratamiento del SHR tipo 2, ésta no ofrece una adecuada comparación para evaluar el efecto de la noradrenalina, lo cual dificulta la implementación de la noradrenalina como alternativa válida de tratamiento para este tipo de pacientes.

Por otra parte, las cointervenciones no fueron descritas detalladamente. Si bien se menciona el uso de albúmina, diuréticos y paracentesis, no se describe la frecuencia de su uso. Además, se debe considerar que el uso de terapias médicas en el SHR tiene como objetivo prolongar la supervivencia en espera de un trasplante hepático, el cual es la única terapia que cambia el pronóstico de estos pacientes en el largo plazo. En este contexto, no se menciona si alguno de los pacientes finalmente fue trasplantado.

Con respecto a la población estudiada, corresponde a una población de pacientes de India, cirróticos de cualquier etiología con una media de edad de 47 años, por lo que más allá de las diferencias étnicas con la población local, no se identifican otras características que limiten la aplicabilidad externa del estudio.

Conclusión

En pacientes cirróticos con SHR tipo 2 la noradrenalina no demostró diferencias significativas en recuperación de la función renal ni en la supervivencia a 3 meses con respecto a la terlipresina. A pesar de esto, el diseño del estudio, la elección de los resultados primarios y la terapia de comparación escogida no permiten concluir que la noradrenalina sea una alternativa segura y efectiva para el tratamiento del SHR tipo 2.

Se requieren futuros estudios con un mejor diseño que evalúen la efectividad y seguridad de ambas intervenciones. La evaluación del uso de estas drogas en este tipo de pacientes debe estar orientada a determinar si es que aumentan la posibilidad del trasplante hepático como terapia definitiva.

Referencias

- 1.- Ghosh S, Choudhary NS, Sharma AK, Singh B, Kumar P, Agarwal R, et al. Noradrenaline vs terlipressin in the treatment of type 2 hepatorenal syndrome: a randomized pilot study. *Liver Int.* 2013; 33: 1187-93.
- 2.- Fagundes C, Ginès P. Hepatorenal syndrome: a severe, but treatable, cause of kidney failure in cirrhosis. *Am J Kidney Dis* 2012; 59: 874-85.
- 3.- Arroyo V, Ginès P, Gerbes AL, Dudley FJ, Gentilini P, Laffi G, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 1996; 23: 164-76.
- 4.- Toranzo R, González R, García J. Síndrome hepatorenal: diagnóstico y tratamiento. *MEDISAN* 2012; 16: 786-94.
- 5.- Ortega R, Calahorra B, Ginés P. Vasoconstrictores en el tratamiento del síndrome hepatorenal. *Revista de nefrología* 2002; Supp 5: 57-8.
- 6.- Alessandria C, Ottobrelli A, Debernardi-Venon W, Todros L, Cerenzia MT, Matini S, et al. Noradrenalin vs terlipressin in patients with hepatorenal syndrome: a prospective, randomized, unblinded, pilot study. *J Hepatol* 2007; 47: 499-505.
- 7.- Iwatsuki S, Popovtzer MM, Corman JL, Ishikawa M, Putnam CW, Katz FH, et al. Recovery from hepatorenal syndrome after orthotopic liver transplantation. *N Engl J Med* 1973; 289: 1155-9.
- 8.- Salerno F, Gerbes A, Gines P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut* 2007; 56: 1310-8.