

El uso combinado de terlipresina más albúmina es más efectivo que la albúmina por sí sola en mejorar la función renal en pacientes con cirrosis y síndrome hepatorenal tipo 1

Claudio Lagos C.¹, Ian Molina P.¹, Camila Muñoz L.¹, Loreto Figueroa B.¹, Roberto Soto F.¹ y Carlos Valenzuela V.^{2,3}

Terlipressin plus albumin is more effective than albumin alone in improving renal function in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome type 1

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

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

³Facultad de Medicina, Universidad Católica de la Santísima Concepción. Concepción, Chile.

Recibido: 9 de abril de 2017
Aceptado: 4 de julio de 2017

Correspondencia a:

Dr. Claudio Andrés Lagos Cárcamo
Marcoleta 367,
Santiago, Chile.
Tel.: [+56 9] 814 66584
crlagos@uc.cl

Pregunta clínica

En pacientes con cirrosis que desarrollan síndrome hepatorenal tipo 1, ¿Es más efectivo utilizar albúmina y terlipresina o albúmina sola, para mejorar la función renal?

Para responder esta pregunta se analiza el artículo: Boyer TD, Sanyal AJ, Wong F, Frederick RT, Lake JR, O'Leary JG, Ganger D, Jamil K, Pappas SC, REVERSE Study Investigators. Terlipressin plus albumin is more effective than albumin alone in improving renal function in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome type 1. *Gastroenterology* 2016; 150: 1579-89¹.

Introducción

La enfermedad hepática crónica (EHC), más comúnmente conocida como "cirrosis hepática*", es una patología de gran relevancia clínica con elevados costos en salud, especialmente por sus complicaciones. Se estima en Estados Unidos que esta enfermedad dio cuenta de 49.500 muertes el año 2010, elevándose a la octava causa de muerte en dicho país². En Chile los datos entregados por la encuesta nacional de salud del año 2010 indican una prevalencia de 2,8% de EHC con diagnóstico médico formal en población general³. En el presente artículo se realiza un análisis con metodología de medicina basada en evidencia del estudio fase 3, randomizado placebo controlado, doble ciego multicéntrico que se indica en el título, en relación a una de las complicaciones más graves de la EHC.

Contexto

La EHC corresponde a un síndrome con múltiples manifestaciones y complicaciones clínicas derivadas del deterioro de la función hepática e hipertensión portal, atribuible a múltiples etiologías. Una de las complicaciones más graves de este cuadro es el síndrome hepatorenal (*hepatorenal syndrome: HRS*), evento potencialmente reversible, definido como una insuficiencia renal funcional progresiva, debido al desbalance hemodinámico que se presenta en contexto de hipertensión portal, especialmente en etapas avanzadas. Esta complicación a su vez se categoriza en dos tipos, siendo el tipo 1 el motivo del presente estudio. En este síndrome específico, se produce una alteración gradual y rápida de la función renal, que tiene como consecuencia un pronóstico ominoso para el paciente (mortalidad de 80% en tres meses o en 2 a 4 semanas si no recibe tratamiento)⁴. En particular, el síndrome hepatorenal tipo 1 (*HRS-1*) es definido por un deterioro rápido de la función renal (en un período < 2 semanas, con niveles de creatinina sérica (SCr) $\geq 2,5$ mg/dL), sin patología intrínsecamente renal, en un paciente con cirrosis y ascitis, en el que se han descartado otras causas de falla renal^{5,6}.

En las últimas décadas se ha descrito que la terapia con ciertas drogas vasoconstrictoras mejora la función renal en estos pacientes^{7,8}. Esto está relacionado con la fisiopatología de la EHC en etapas avanzadas, en que por aumento en la síntesis de mediadores vasodilatadores se produce el descenso de la resistencia vascular periférica además de un aumento notorio del flujo esplácnico, generándose ascitis y disminuyendo de manera importante el volumen circulante efectivo. Esto desencadena una respuesta contra-regulatoria por parte del sistema renina-angiotensina-aldosterona

* Estrictamente, cirrosis es un diagnóstico histopatológico, aunque es usado habitualmente en la práctica clínica.

y el simpático, resultando a nivel renal en una prominente vasoconstricción y consecuente disminución de la filtración glomerular (*glomerular filtration rate: GFR*)⁹. Por lo tanto, es pertinente sugerir una terapia con terlipresina, vasoconstrictor que actúa en los receptores V1 de vasopresina, con particular actividad en el territorio esplácnico¹⁰. Una revisión sistemática publicada el 2012 encontró que efectivamente el uso de terlipresina podría reducir la mortalidad y mejorar la función renal en pacientes con HRS-1, sin embargo, puede ser debatible si la evidencia es suficientemente fuerte para sostener el uso en la práctica clínica debido al alto sesgo de los estudios revisados. El presente estudio evalúa la eficacia de la terlipresina y albúmina en pacientes con HRS-1.

Metodología

Características generales

Pacientes: Se incluyó adultos ≥ 18 años con cirrosis, ascitis y HRS-1**, definido por un aumento de la SCr $\geq 2,5$ mg/dL dentro de 2 semanas, en ausencia de una mejora sostenida de la función renal ($< 20\%$ de disminución de SCr) en al menos 48 h posterior a la suspensión de diuréticos y exposición a fluidos con albúmina. Los criterios de exclusión incluyeron SCr > 7 mg/dL, hipotensión (presión arterial media -PAM- < 70 mmHg) con evidencia de hipoperfusión, sepsis, infección no tratada, exposición reciente a octreotide, midodrina, vasopresina, dopamina u otro vasopresor, y evidencia de otra enfermedad renal intrínseca.

Intervención: Se administró terlipresina 1 mg o placebo vía endovenosa en bolo durante 2 min cada 6 h (total de terlipresina 4 mg/día), con administración concomitante de albúmina (20-40 g/día).

Resultados: El *outcome* primario corresponde a los pacientes con casos de reversión confirmada de HRS (*confirmed HRS reversal: CHRSR*), definida como 2 mediciones de SCr $\leq 1,5$ mg/dL, obtenidas al menos con 40 h de diferencia durante el tratamiento, 24 h posterior a haber recibido la última dosis y sin otras intervenciones como terapia de reemplazo renal (*renal replacement therapy: RRT*) o trasplante hepático, situación que definía el cese del tratamiento. *Outcomes* secundarios incluyeron la incidencia de reversión simple de HRS (definida como al menos una medición de SCr $\leq 1,5$ mg/dL durante el tratamiento), la sobrevida libre de trasplante y la sobrevida en general.

** Basado en la definición de los criterios 2007 del International Club of Ascites acerca de función renal de rápido deterioro.

Evaluación de la validez interna

Diseño: Estudio clínico fase 3, multicéntrico, randomizado y doble-ciego.

Aleatorización: Se realiza randomización 1:1 mediante sistema interactivo de reconocimiento de voz. Hay ocultamiento de la secuencia de randomización, sin embargo, los autores refieren aleatorizar acorde a los principios éticos de la Declaración de Helsinki.

Grupos similares: Sin variables sociodemográficas significativamente diferentes entre ambos grupos. No obstante, hubo más pacientes mujeres asignadas aleatoriamente en el grupo con terlipresina vs el grupo placebo ($p = 0,04$), y más pacientes con paracentesis de gran volumen/*Large Volume Paracentesis* (LVP: Paracentesis ≥ 4 L dentro de los 14 días de enlistamiento) fueron asignados aleatoriamente en el grupo placebo vs el grupo de terlipresina (54,5% vs 37,1%, $p = 0,01$).

Ciego: Pacientes y tratantes ciegos a la randomización, no así quienes aceptaron a los pacientes que cumplían con los criterios de la muestra.

Seguimiento: De un total de 97 randomizados a recibir terlipresina y 99 a recibir placebo, 100% se mantuvo en seguimiento hasta terminar el estudio en el grupo que recibió terlipresina y 95,9% en el grupo placebo.

Escenario: Se desarrolla el estudio en 50 centros de investigación estadounidenses y 2 canadienses.

Tipo de análisis: Por intención de tratar.

Tiempo de seguimiento: Los pacientes fueron seguidos durante 90 días luego de terminado el tratamiento.

Interrupción precozmente por beneficio: Se continúa el tratamiento hasta el día 14 a menos que se presente CHRSR, definida como 2 muestras de SCr $\leq 1,5$ mg/dL, separadas al menos por 40 h, sin mediar terapia de reemplazo renal (RRT) o trasplante hepático, o SCr en el límite o superior, al cuarto día de tratamiento.

Resultados

Al realizar una regresión lineal de los datos en un análisis posterior a la obtención de la información estadística principal, se encontró una correlación alta entre el cambio en la SCr y la sobrevida ($r^2 = 0,882$; $p < 0,001$). Todos los pacientes con CHRSR o reversión simple de HRS tuvieron $> 20\%$ de caída de creatinina sérica desde el inicio, sin embargo, más de la mitad (54,3%) de los pacientes con $> 20\%$ de caída de creatinina sérica no alcanzó la CHRSR.

En la Tabla 1 se muestra el aumento global de la

Medicina Basada en la evidencia en Gastroenterología**Tabla 1. Resumen principales resultados**

<i>Outcome</i>	RA (Grupo terlipresina)	RA (Grupo placebo)	RRR (IC 95%)	RRA (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Valor p
Primario						
Reversión confirmada de <i>HRS</i>	19,60%	13,10%	NS	NS	NS	p = 0,22
Secundario						
Reversión no confirmada de <i>HRS</i>	23,70%	15,20%	NS	NS	NS	p = 0,13
Sobrevida global	57,70%	54,50%	NS	NS	NS	p = 0,60
Sobrevida libre de trasplante	30,80%	24,80%	NS	NS	NS	p = 0,56
Otras variables de eficacia						
Caída de SCr	-1,1 mg/dL	-0,6 mg/dL	NC	NC	NC	p < 0,001
Aumento de la PAM global	5,3 mmHg	-5mmHg	NC	NC	NC	p < 0,01
Terapia de reemplazo renal al día 9	15,50%	10,10%	NS	NS	NS	p > 0,05
Discontinuación por eventos adversos	20,40% (20)	6,30% (6)	-222,8% (-233,5/-214,1%)	-14,1% (-23,4 / -4,8%)	-8 (-21 / -5)	p < 0,05
Mortalidad al día 90	43%	45,30%	NS	NS	NS	p > 0,05

RA: Riesgo absoluto. RRR: Reducción del riesgo relativo. RRA: Reducción del riesgo absoluto. NNT: Número necesario a tratar. NS: Diferencia estadísticamente no significativa. NC: No calculable.

PAM. Este aumento fue mayor en los pacientes con *CHRSR*, tanto dentro del grupo con terlipresina (13,7 [16,5] mmHg, n = 19, vs 3,2 [13,0] mmHg, n = 74, p < 0,01), como en el grupo placebo (6,1 [7,1] mmHg, n = 13, vs -1,6 [10,1] mmHg, n = 82, p = 0,02).

Aunque la incidencia acumulada de *RRT* durante el tratamiento fue ligeramente más alta en el grupo con terlipresina vs placebo al día 9, ésta fue ligeramente mayor en el grupo placebo en todo el periodo posterior de seguimiento. Al día 90, ningún paciente del grupo terlipresina que hubo alcanzado la *CHRSR* requirió *RRT*, mientras que en el grupo placebo 3 pacientes de 13 lo requirieron***.

La sobrevida libre de trasplante fue analizada hasta 90 días y fue definida como el tiempo en días en que cada paciente sobrevivió sin trasplante de hígado desde el día de la aleatorización, incluyendo muerte y trasplante como eventos. La sobrevida global también fue analizada hasta 90 días. Al día 90, 100% de los pacientes tratados con terlipresina que alcanzaron la *CHRSR* en el tratamiento, estaban vivos, vs 69,2% de los pacientes tratados con placebo que alcanzaron la *CHRSR*.

Los factores basales predictivos de respuesta fueron explorados en regresiones logísticas univariadas y multivariadas para *CHRSR* y sobrevida global. Una

menor bilirrubina total basal (p = 0,01), menor puntaje basal en el modelo de etapa terminal de enfermedad hepática (MELD; p = 0,01) y menor SCr basal (p = 0,05), fueron predictores positivos de *CHRSR*. En un análisis univariado el sexo masculino (p < 0,01) y una menor bilirrubina total basal (p = 0,04) fueron predictores positivos significativos de sobrevida global. En un estudio multivariado, una menor bilirrubina total basal (p < 0,001) y el sexo masculino (p = 0,02) fueron predictores positivos de sobrevida global.

Se discontinuó el tratamiento debido a eventos isquémicos en 7/19 pacientes recibiendo terlipresina y 1/6 pacientes recibiendo placebo. Durante el tratamiento con terlipresina ningún paciente placebo murió, sin embargo, durante el tratamiento con placebo murieron 4 pacientes.

Discusión

Comentarios generales

El *HRS* es una de las mayores complicaciones de la EHC y conlleva un aumento significativo del riesgo de mortalidad en estos pacientes¹¹. La terlipresina es una droga ampliamente investigada en el tratamiento de *HRS*-1, con respaldo por parte de la evidencia en relación a la mejoría en la función renal¹². Los estudios randomizados más grandes llevados a cabo hasta el momento antes del presente estudio, muestran que la terlipresina en combinación con albúmina llevarían a una mejor respuesta de la función renal en compa-

*** Se indicó *RRT* en sobrecarga de volumen, acidosis, uremia, empeoramiento de falla renal, oliguria, hiponatremia y preparación para trasplante de hígado.

ración con el uso de albúmina sola¹³. Sin embargo, en este estudio, aunque un porcentaje mayor de los pacientes que recibieron terlipresina alcanzó la *CHRSR* en comparación con placebo, esta diferencia no alcanzó significancia estadística.

Riesgo de sesgo

Se estima un alto sesgo en el presente estudio, ya que los desbalances en ambos grupos influenciaron los resultados. Más mujeres recibieron terlipresina y la tasa de respuesta en ellas fue peor que en hombres, tanto en el grupo con terlipresina (15,3% vs 23,1%), como en el grupo placebo (9,4% vs 14,9%). Además, significativamente más pacientes que recibieron placebo habían tenido dentro de 14 días antes del tratamiento una *LVP*, y la respuesta en aquellos pacientes fue mayor que los que no habían recibido una *LVP*. Por otro lado, 3 pacientes con terlipresina con reversión simple de *HRS* fueron retirados del estudio antes de obtener la segunda *SCr* requerida para la confirmación por motivos poco claros. Por último, el hecho de que aproximadamente 1/3 de los pacientes recibieron < 3 días de tratamiento, contribuye a reducir las tasas de respuesta. Otros factores indefinidos también pudieran haber influenciado los resultados.

Se debe considerar que la incidencia de reversión de *HRS* en este estudio fue menor que en uno previo¹³ (23,7% vs 33,9%) y que en otros estudios¹⁴⁻¹⁶, lo que explica en parte por qué el presente falló en alcanzar su *outcome* primario.

Relevancia de los datos

La sobrevida libre de trasplante y la sobrevida global, no difirieron entre ambos grupos de estudio, sin embargo, para los pacientes que alcanzaron *CHRSR* con terlipresina más albúmina, la sobrevida fue significativamente mayor que en aquellos que no respondieron. En contraste, la sobrevida global en pacientes que lograron *CHRSR* con albúmina solamente, aunque fue mayor que en no respondedores, no fue significativamente diferente, lo que es consistente con estudios previos.

El cambio en la *SCr* fue un *outcome* secundario pre-especificado, y se quiso determinar si el cambio en ella se correlaciona con la sobrevida. Un análisis posterior reveló una clara correlación entre sobrevida y cambios relativamente menores en la *SCr* (20%).

Aunque en todos los pacientes con *CHRSR* hubo > 20% de disminución de la *SCr* desde su basal, la mayoría de los pacientes con esta misma disminución no lograron *CHRSR* y, aun así, parecían tener una mejoría en la sobrevida en comparación con los pacientes

con ≤ 20% de mejoría en la *SCr*.

Ninguno de los pacientes que lograron *CHRSR* requirió *RRT* hacia el día 90 si la reversión fue lograda con terlipresina, mientras que 23% de aquellos que lograron *CHRSR* tras la administración de albúmina, requirieron *RRT*.

La terlipresina fue asociada con un significativo aumento en la PAM. La mejoría en la PAM fue más significativa en aquellos pacientes que alcanzaron *CHRSR* recibiendo terlipresina, que en los pacientes sin *CHRSR*.

La tasa de efectos adversos que llevaron a la discontinuación del estudio en el grupo con terlipresina (20,4%), fue mayor que en lo previamente reportado en la literatura. La significancia de esto no está clara, la naturaleza cualitativa de los efectos adversos que llevaron a discontinuación fue similar a los previamente reportados. Es posible que la exigencia del protocolo de discontinuar permanentemente la terlipresina ante un evento adverso isquémico, contribuya en parte al aumento de la tasa de discontinuación por eventos adversos.

Validez externa

El uso de terlipresina en conjunto con albúmina podría reducir la mortalidad y mejorar la función renal en pacientes con síndrome hepatorenal tipo 1. Si bien la población estudiada y recursos utilizados son similares a los de la realidad nacional y se podrían extrapolar a nuestros pacientes con cirrosis y *HRS-1*, es debatible si la evidencia es lo suficientemente fuerte como para apoyar la intervención en la práctica clínica, debido a la gran cantidad de resultados estadísticamente no significativos y a las diferencias de ambas poblaciones de estudio, por lo que no podemos sacar conclusiones válidas y extrapolables a la práctica clínica habitual sobre el estudio. Sin embargo, los resultados evaluados son objetivos, lo que reduce el riesgo de sesgo¹⁷.

Conclusiones

El síndrome hepatorenal tipo 1 es una complicación grave en pacientes con cirrosis y ascitis. Se ha planteado que terlipresina más albúmina se asocia a mayor mejoría de la función renal vs albúmina sola, sin embargo, creemos que se necesitan más estudios randomizados que corrijan adecuadamente las variables confundentes de sexo y *LVP*, y demuestren diferencias significativas, que avalen el uso de terlipresina.

Medicina Basada en la evidencia en Gastroenterología

Referencias

- 1.- Boyer T, Sanyal A, Wong F, Frederick RT, Lake JR, O'Leary JG, et al. Terlipressin plus albumin is more effective than albumin alone in improving renal function in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome type 1. *Gastroenterology* 2016; 150: 1579-89.
- 2.- Murray CJ, Atkinson C, Bhalla K, Birbeck G, Burstein R, Chou D, et al. The state of US health, 1990-2010: burden of diseases, injuries, and risk factors. *JAMA* 2013; 310: 591-608.
- 3.- Valdivia G, Margozzini P, Garrido M, Villarreal L, de la Cruz R, Olea R, et al. Encuesta Nacional de Salud 2010; 1: 556-74.
- 4.- Angeli P, Ginès P, Wong F, Bernardi M, Boyer TD, Gerbes A, et al. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: Revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. *J Hepatol* 2015; 62: 968-74.
- 5.- Salerno F, Gerbes A, Ginès P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut* 2007; 56: 1310-8.
- 6.- 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. International Ascites Club. *Hepatology* 1996; 23: 164-76.
- 7.- Esrailian E, Pantangco ER, Kyulo NL, Hu KQ, Runyon BA. Octreotide/ Midodrine therapy significantly improves renal function and 30-day survival in patients with type 1 hepatorenal syndrome. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 742-8.
- 8.- Narahara Y, Kanazawa H, Taki Y, Kimura Y, Atsukawa M, Katakura T, et al. Effects of terlipressin on systemic, hepatic and renal hemodynamics in patients with cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 1791-7.
- 9.- Ginès P, Guevara M, Arroyo V, Rodés J. Hepatorenal syndrome. *Lancet* 2003; 362: 1819-27.
- 10.- Lenz K, Hörtnagl H, Druml W, Reither H, Schmid R, Schneeweiss B, et al. Ornipressin in the treatment of functional renal failure in decompensated liver cirrhosis. Effects on renal hemodynamics and atrial natriuretic factor. *Gastroenterology* 1991; 101: 1060-7.
- 11.- Alessandria C, Ozdogan O, Guevara M, Restuccia T, Jiménez W, Arroyo V, et al. MELD score and clinical type predict prognosis in hepatorenal syndrome: relevance to liver transplantation. *Hepatology* 2005; 41: 1282-9.
- 12.- Gluud LL, Christensen K, Christensen E, Krag A. Terlipressin for hepatorenal syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 9: CD005162.
- 13.- Sanyal AJ, Boyer T, García-Tsao G, Regenstein F, Rossaro L, Appenrodt B, et al. A randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled trial of terlipressin for type 1 hepatorenal syndrome. *Gastroenterology* 2008; 134: 1360-8.
- 14.- Sagi SV, Mittal S, Kasturi KS, Sood GK. Terlipressin therapy for reversal of type 1 hepatorenal syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 880-5.
- 15.- Martin-Llahí M, Pepin MN, Guevara M, Díaz F, Torre A, Monescillo A, et al. Terlipressin and albumin vs albumin in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome: a randomized study. *Gastroenterology* 2008; 134: 1352-9.
- 16.- Solanki P, Chawla A, Garg R, Gupta R, Jain M, Sarin SK. Beneficial effects of terlipressin in hepatorenal syndrome: a prospective, randomized placebo controlled clinical trial. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18: 152-6.
- 17.- Fabrizi F, Dixit V, Messa P, Martin P. Terlipressin for hepatorenal syndrome: A meta-analysis of randomized trials. *Int J Artif Organs* 2009; 32: 133-40.