

Resúmenes epistemoníkos

Medwave 2015 Ago;15(Suppl 2):e6235 doi: 10.5867/medwave.2015.6235

¿Noradrenalina o terlipresina para el síndrome hepatorenal?

Noradrenaline or terlipressin for hepatorenal syndrome?

Autores: Pilar Celis[1,5], Gabriel Rada[1,2,3,4,5]

Filiación:

[1] Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile

[2] Programa de Salud Basada en Evidencia, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile

[3] GRADE working group

[4] The Cochrane Collaboration

[5] Proyecto Epistemoníkos

E-mail: rada.gabriel@epistemonikos.org

Citación: Celis P, Rada G. Noradrenaline or terlipressin for hepatorenal syndrome?. *Medwave* 2015 Ago;15(Suppl 2):e6235 doi: 10.5867/medwave.2015.6235

Fecha de publicación: 27/8/2015

Resumen

El síndrome hepatorenal es una condición asociada a altísima mortalidad, que puede ser recuperada en ciertos casos con el uso de vasoconstrictores. Generalmente se considera que terlipresina es el tratamiento estándar, pero noradrenalina se ha planteado como una alternativa. Utilizando la base de datos Epistemoníkos, la cual es mantenida mediante búsquedas en 30 bases de datos, identificamos seis revisiones sistemáticas que en conjunto incluyen cuatro estudios aleatorizados. Realizamos un metanálisis y tablas de resumen de los resultados utilizando el método GRADE. Concluimos que noradrenalina y terlipresina son probablemente igual de efectivas en lograr mejoría del síndrome hepatorenal y disminuir la mortalidad, pero que noradrenalina se asocia a menos efectos adversos, y tiene un menor costo.

Problema

El síndrome hepatorenal constituye una condición asociada a alta mortalidad. Se produce por una intensa vasoconstricción renal causada por la interacción entre alteraciones hemodinámicas a nivel sistémico y portal, particularmente por vasodilatación del lecho arterial esplácnico. El aumento del volumen intravascular y un prolongado tratamiento con fármacos vasoconstrictores pueden revertir la falla renal en algunos pacientes. El uso de terlipresina mejora la función renal y disminuye la mortalidad, sin embargo tiene efectos adversos frecuentes, un costo alto y no se encuentra ampliamente disponible. Se ha planteado el uso de otros vasopresores como noradrenalina, la cual se encuentra ampliamente disponible y tiene un costo menor.

Métodos

Utilizamos la base de datos Epistemoníkos, la cual es mantenida mediante búsquedas en 30 bases de datos, para identificar revisiones sistemáticas y sus estudios primarios incluidos. Con esta información generamos un resumen estructurado, siguiendo un formato preestablecido, que incluye mensajes clave, un resumen del conjunto de evidencia (presentado como matriz de evidencia en Epistemoníkos), metanálisis del total de los estudios, tablas de resumen de resultados con el método GRADE, y tabla de otras consideraciones para la toma de decisión.

Mensajes clave

- Noradrenalina y terlipresina son probablemente igual de efectivas en lograr mejoría del síndrome hepatorenal y disminuir la mortalidad.
- Noradrenalina tiene menos efectos adversos que terlipresina.
- El riesgo/beneficio y costo/beneficio de noradrenalina son probablemente más favorables.

Acerca del conjunto de evidencia para esta pregunta

<p>Cuál es la evidencia. Véase matriz de evidencia en Epistemonikos más abajo.</p>	<p>Encontramos seis revisiones sistemáticas [1],[2],[3],[4],[5],[6] que incluyen cuatro estudios controlados aleatorizados, reportados en 5 referencias [7],[8],[9],[10],[11].</p>
<p>Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios</p>	<p>Los estudios incluyeron pacientes adultos, con daño hepático avanzado (Child Pugh C). Dos estudios incluyeron pacientes con síndrome hepatorenal tipo 1[9],[11], un estudio incluyó a pacientes con síndrome hepatorenal tipo 2 [8] y un estudio no discriminó por tipo de síndrome hepatorenal [7]. El score de MELD oscilaba entre 20 y 30 puntos en tres estudios [7],[9],[11] y mayor a 30 puntos en uno [8]. La creatinina promedio osciló entre 2 y 3 mg/dl en todos los estudios.</p>
<p>Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios</p>	<p>Todos los estudios compararon uso de terlipresina comparado con uso de noradrenalina. La dosis de noradrenalina osciló entre 0,5 a 3 mg/hr. La dosis de terlipresina fue 0,5 a 2 mg cada 6 hrs en tres estudios[8],[9],[11] y un estudio [7] utilizó 1 a 2 mg cada 4 hrs.</p>
<p>Qué tipo de desenlaces midieron</p>	<p>Se midió mortalidad, mejoría de la función renal y eventos adversos.</p>

Resumen de los resultados

La información sobre los efectos de noradrenalina comparada con terlipresina está basada en cuatro estudios aleatorizados que incluyen 154 pacientes. Todos los estudios reportaron el desenlace mortalidad, mejoría del síndrome hepatorenal y efectos adversos.

- Noradrenalina y terlipresina son probablemente igual de efectivas en lograr mejoría del síndrome hepatorenal. La certeza de la evidencia es moderada.
- Noradrenalina y terlipresina son probablemente igual de efectivas en disminuir la mortalidad. La certeza de la evidencia es moderada.
- Noradrenalina tiene menos efectos adversos que terlipresina. La certeza de la evidencia es alta.

Noradrenalina versus terlipresina en síndrome hepatorenal				
Pacientes	Síndrome hepatorenal			
Intervención	Noradrenalina			
Comparación	Terlipresina			
Desenlaces	Efecto absoluto*		Efecto relativo (IC 95%)	Certeza de la evidencia (GRADE)
	CON terlipresina	CON noradrenalina		
	Diferencia: pacientes por 1000			
Mortalidad	500 por 1000	445 por 1000	RR 0,89 (0,68 a 1,17)	⊕⊕⊕○ ¹ Moderada
	Diferencia: 55 pacientes menos por 1000 (Margen de error: 160 menos a 85 más)			
Mejoría del síndrome hepatorenal	590 por 1000	572 por 1000	RR 0,97 (0,76 a 1,23)	⊕⊕⊕○ ¹ Moderada
	Diferencia: 18 pacientes menos por 1000 (Margen de error: 142 menos a 136 más)			
Efectos adversos	282 por 1000	102 por 1000	RR 0,36 (0,15 a 0,83)	⊕⊕⊕⊕ ² Alta
	Diferencia: 180 pacientes menos por 1000 (Margen de error: 48 a 240 menos)			

Margen de error = Intervalo de confianza del 95%.
 RR: Riesgo relativo.
 GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group (ver última página).

*Los riesgos **CON terlipresina** están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo **CON noradrenalina** (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error).
 1 Se disminuyó la certeza de la evidencia en un nivel porque los estudios tienen riesgo de sesgo importante, especialmente porque los tratantes no son ciegos.
 2 No se disminuyó la certeza de la evidencia por riesgo de sesgo para el desenlace efectos adversos, dado que el efecto es de magnitud importante y es poco probable que este aspecto lo modifique.

Acerca de la certeza de la evidencia (GRADE)*

⊕⊕⊕⊕

Alta: La investigación entrega una muy buena indicación del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es baja.

⊕⊕⊕○

Moderada: La investigación entrega una buena indicación del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es moderada.

⊕⊕○○

Baja: La investigación entrega alguna indicación del efecto probable. Sin embargo, la probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es alta.

⊕○○○

Muy baja: La investigación no entrega una indicación confiable del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es muy alta.

* Esto es también denominado 'calidad de la evidencia' o 'confianza en los estimadores del efecto'.

† Sustancialmente distinto = una diferencia suficientemente grande como para afectar la decisión

Otras consideraciones para la toma de decisión

A quién se aplica y a quién no se aplica esta evidencia

- Los estudios incluidos evaluaron a pacientes con cirrosis hepática con alta puntuación en los scores de Meld y Child-Pugh, que son aquellos que habitualmente presentan esta condición, con síndrome hepatorenal tipo 1 y 2, por lo que esta evidencia se puede aplicar a la gran mayoría de los pacientes con esta patología.
-

Sobre los desenlaces incluidos en este resumen

- Se incluyeron desenlaces considerados críticos para la toma de decisión a juicio de los autores de este resumen: mortalidad, mejoría del síndrome hepatorenal y eventos adversos. Estos coinciden con aquellos mencionados en las principales guías [12],[13].
-

Balance riesgo/beneficio y certeza de la evidencia

- La evidencia existente muestra un beneficio equivalente, pero menos efectos adversos, por lo que es probable que noradrenalina corresponda a la alternativa con mejor relación beneficio/riesgo.
 - No obstante, es importante destacar que las diferencias no están dadas por los efectos adversos graves, que son similares para terlipresina y noradrenalina, sino que principalmente por la mayor frecuencia de dolor abdominal y aumento de la frecuencia de deposiciones.
-

Consideraciones de recursos

- La noradrenalina tiene un costo menor por lo que, si consideramos que no hay diferencia en efectividad, se trata de una intervención costo efectiva.
-

Diferencias entre este resumen y otras fuentes

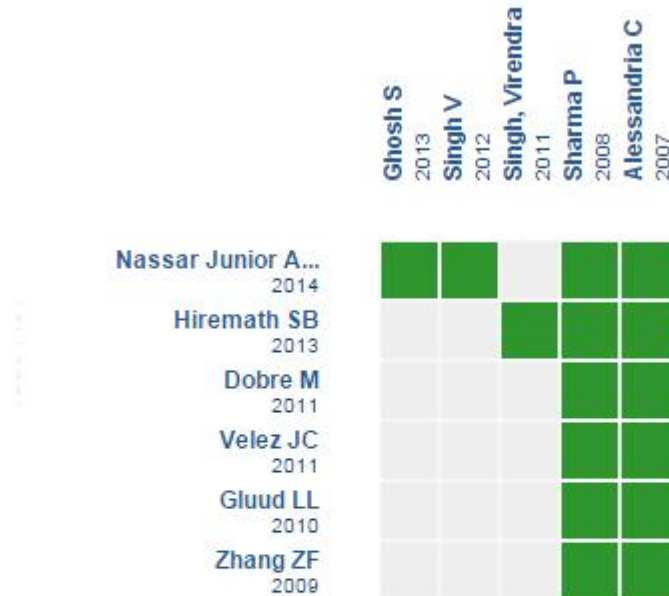
- Las conclusiones de este resumen concuerdan con la revisión sistemática más reciente, que incluye el total de los estudios identificados [4].
 - Las principales guías de práctica clínica difieren en sus recomendaciones. La guía europea recomienda como principal herramienta terapéutica el uso de terlipresina, si bien menciona la noradrenalina como una alternativa [12],[13]. La guía estadounidense propone el uso de vasoactivos, principalmente octeotride o midodrina (terlipresina no está disponible en Estados Unidos), pero reconoce la utilidad de noradrenalina, limitando su recomendación a su uso en unidades de cuidado intensivo.
-

¿Puede que cambie esta información en el futuro?

- La probabilidad que futura evidencia cambie las conclusiones de este resumen es baja, debido a la certeza de la evidencia.
 - No existen estudios en curso o nuevos respecto a esta materia, al menos de acuerdo a los registros de la International Controlled Trials Registry Platform de la Organización Mundial de la Salud.
-

Cómo realizamos este resumen

Mediante métodos automatizados y colaborativos recopilamos toda la evidencia relevante para la pregunta de interés y la presentamos en una matriz de evidencia.



Comenzando desde cualquier revisión sistemática, Epistemonikos construye una matriz basada en las conexiones existentes en la base de datos. El autor de la matriz puede seleccionar la información pertinente para una pregunta específica de salud (típicamente en formato PICO) de manera de desplegar el conjunto de información para esa pregunta. Las *filas* representan las revisiones sistemáticas que comparten al menos un estudio primario, y las *columnas* muestran los estudios. Los recuadros en verde corresponden a estudios incluidos en las respectivas revisiones.

Siga el enlace para acceder a la **versión interactiva**: [Terlipresina versus noradrenalina para el síndrome hepatorenal](#)

Notas

Si con posterioridad a la publicación de este resumen se publican nuevas revisiones sistemáticas sobre este tema, en la parte superior de la matriz se mostrará un aviso de "nueva evidencia". Si bien el proyecto contempla la actualización periódica de estos resúmenes, los usuarios están invitados a comentar en *Medwave* o contactar a los autores mediante correo electrónico si creen que hay evidencia que motive una actualización más rápida.

Luego de crear una cuenta en Epistemonikos, al guardar las matrices recibirá notificaciones automáticas cada vez que exista nueva evidencia que potencialmente responda a esta pregunta. El detalle de los métodos para elaborar este resumen están descritos aquí: <http://dx.doi.org/10.5867/medwave.2014.06.5997>.

La Fundación Epistemonikos es una organización que busca acercar la información a quienes toman decisiones en salud,

mediante el uso de tecnologías. Su principal desarrollo es la base de datos Epistemonikos (www.epistemonikos.org).

Los resúmenes de evidencia siguen un riguroso proceso de revisión por pares interno.

Declaración de conflictos de intereses
Los autores declaran no tener conflictos de intereses con la materia de este artículo.

Referencias

- Dobre M, Demirjian S, Sehgal AR, Navaneethan SD. Terlipressin in hepatorenal syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol*. 2011 Mar;43(1):175-84. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
- Glud LL, Christensen K, Christensen E, Krag A. Systematic review of randomized trials on vasoconstrictor drugs for hepatorenal syndrome. *Hepatology*. 2010 Feb;51(2):576-84. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |

3. Hiremath SB, Srinivas LD. Survival benefits of terlipressin and non-responder state in hepatorenal syndrome: a meta-analysis. *Indian J Pharmacol.* 2013 Jan-Feb;45(1):54-60. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
4. Nassar Junior AP, Farias AQ, D' Albuquerque LA, Carrilho FJ, Malbouisson LM. Terlipressin versus norepinephrine in the treatment of hepatorenal syndrome: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2014 Sep 9;9(9):e107466. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
5. Velez JC, Nietert PJ. Therapeutic response to vasoconstrictors in hepatorenal syndrome parallels increase in mean arterial pressure: a pooled analysis of clinical trials. *Am J Kidney Dis.* 2011 Dec;58(6):928-38. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
6. Zhang ZF, Yang N, Zhao G, Liu LN, Wang YD, Duan ZJ. [Meta-analysis of terlipressin in treatment of hepatorenal syndrome: an update]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2009 Jul 28;89(28):1970-4. | [PubMed](#) |
7. Alessandria C, Ottobrelli A, Debernardi-Venon W, Todros L, Cerenzia MT, Martini S, et al. Noradrenalin vs terlipressin in patients with hepatorenal syndrome: a prospective, randomized, unblinded, pilot study. *J Hepatol.* 2007 Oct;47(4):499-505. | [PubMed](#) |
8. 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 Sep;33(8):1187-93. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
9. Sharma P, Kumar A, Shrama BC, Sarin SK. An open label, pilot, randomized controlled trial of noradrenaline versus terlipressin in the treatment of type 1 hepatorenal syndrome and predictors of response. *Am J Gastroenterol.* 2008 Jul;103(7):1689-97. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
10. Singh V, Ghosh S, Chawla Y, Singh B, Sharma N, Bhalla A, et al. Noradrenaline versus terlipressin in the treatment of hepatorenal syndrome. *Gastroenterology.* 2011 May;140(5, Suppl 1):s-958. | [Link](#) |
11. Singh V, Ghosh S, Singh B, Kumar P, Sharma N, Bhalla A, et al. Noradrenaline vs. terlipressin in the treatment of hepatorenal syndrome: a randomized study. *J Hepatol.* 2012 Jun;56(6):1293-8. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
12. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol.* 2010 Sep;53(3):397-417. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
13. Runyon BA; AASLD. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Practice Guideline management of adult patients with ascites due to cirrhosis 2012. *Hepatology.* 2013 Apr;57(4):1651-3. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |

Correspondencia a:

[1] Facultad de Medicina
Pontificia Universidad Católica de Chile
Lira 63
Santiago Centro
Chile



Esta obra de Medwave está bajo una licencia Creative Commons Atribución-Non Comercial 3.0 Unported. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, Medwave.