

# Terlipresina más albúmina *versus* midodrina y octreótide más albúmina en el tratamiento del síndrome hepatorenal: un estudio clínico aleatorizado

Francisca Mallea C.<sup>1</sup>, Angélica Parada C.<sup>1</sup>, Gonzalo Órdenes C.<sup>1</sup>, Nicolás Quinteros M.<sup>1</sup>, Camila Hernández S.<sup>1</sup> y Ricardo Cruz U.<sup>2</sup>

Terlipressin plus albumin *versus* midodrine and octreotide plus albumin in the treatment of hepatorenal syndrome: a Randomized Trial

## Pregunta

En pacientes con cirrosis que padezcan síndrome hepatorenal tipo 1 y 2, ¿es más efectivo en mejorar la función renal el uso de un esquema de terlipresina y albúmina, que uno compuesto por midodrina y octreótide más albúmina?

Para dar respuesta a esta pregunta se analizará el siguiente artículo: Cavallin M, Kamath P, Merli M, et al. Terlipressin plus albumin *versus* midodrine and octreotide plus albumin in the treatment of hepatorenal syndrome: a randomized trial. *Hepatology* 2015; 62: 567-74<sup>1</sup>.

## Contexto

El síndrome hepatorenal (SHR) es una forma de falla renal potencialmente reversible que ocurre en pacientes con cirrosis y ascitis, con alta mortalidad asociada de no ser tratada<sup>1,2</sup>. El daño renal agudo es debido a una intensa vasoconstricción de la arteria renal en respuesta a la reducción del volumen circulante efectivo secundario a la marcada vasodilatación esplácnica y la caída del gasto cardíaco, propias de la hipertensión portal secundaria al daño hepático crónico<sup>3</sup>. Esta vasoconstricción es mediada por el sistema renina-angiotensina-aldosterona, el sistema nervioso simpático y por la liberación de hormona antidiurética.

El SHR se clasifica en dos tipos dependiendo de la función renal y la velocidad de instalación del daño renal. El SHR tipo 1 tiene valores de creatinina plasmática que asciende a más de 2,5 mg/dl en un período menor a dos semanas; puede ser espontáneo o precipitado por otra complicación del daño hepático crónico. El SHR tipo 2, en cambio, presenta un deterioro de la función renal leve (creatinina mayor a 1,5 mg/dl o *clearance* de creatinina menor a 40 ml/min) y ocurre progresivamente.

Los pacientes con SHR tipo 1 presentan un peor pronóstico que aquellos con SHR tipo 2, observándose que la probabilidad de sobrevivir a los 3 meses es menor a 10% en SHR tipo 1 comparado al 40% en el SHR tipo 2<sup>4</sup>.

El tratamiento ideal del SHR es mejorar la función hepática a través de un trasplante hepático. En la espera de este procedimiento, se recomienda iniciar tratamiento médico de manera de disminuir o detener la progresión del daño renal. Para esto, se buscan drogas capaces de reducir la vasodilatación esplácnica y que, por tanto, aumenten la filtración glomerular<sup>4</sup>, como lo serían los esquemas de tratamiento de terlipresina y albúmina, o de midodrina y octreótide más albúmina.

La terlipresina es un derivado de la vasopresina. Este fármaco es el vasoconstrictor más utilizado en Europa debido a su fácil administración y a que mejora la función renal en un 40-50%<sup>5,6</sup>.

La midodrina es un agonista alfa adrenérgico que provoca vasoconstricción esplácnica, y el octreótide es un análogo de la somatostatina que inhibe la vasodilatación esplácnica mediada por glucagón<sup>7</sup>. En estudios no controlados en EE.UU., se han utilizado estos fármacos para el tratamiento del SHR, reportando una reversión del SHR de hasta 40%<sup>8,9</sup>.

La presente revisión pretende analizar un reciente estudio que comparó la efectividad de la terapia combinada midodrina/octreótide (MID/OCT) *versus* terlipresina (TERLI) como tratamiento del SHR en daño hepático crónico.

## Métodos

### Características generales

*Pacientes:* Se admitieron en total 49 pacientes según los criterios de inclusión y exclusión<sup>10,11</sup> (Tabla 1). Se aleatorizaron en dos grupos: 22 en el grupo experimental (MID/OCT), y 27 en el grupo control (TERLI).

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

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

Recibido: 16 de octubre de 2016  
Aceptado: 29 de marzo de 2017

### Correspondencia a:

Dr. Ricardo Cruz Urrutia  
Departamento de Gastroenterología, Pontificia Universidad Católica de Chile  
Marcoleta #367, Santiago, CHILE  
Tel: [+56 2] 2354 3820  
rjrcruz@uc.cl

**Medicina Basada en la evidencia en Gastroenterología****Tabla 1. Criterios de inclusión y exclusión**

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Cirrosis diagnosticada por biopsia o de acuerdo a hallazgos clínicos, bioquímicos, de ultrasonido o endoscópicos	Carcinoma hepatocelular fuera de los criterios de Milán <i>Shock</i> séptico
SHR tipo 1 o tipo 2 severo según la definición del <i>International Ascites Club</i>	Insuficiencia cardíaca o respiratoria AVE
Edad entre 18 y 75 años	Cardiopatía coronaria

AVE: accidente vascular encefálico.

**Intervención:** Ambos grupos recibieron terapia para maximizar su volumen plasmático previo al inicio del estudio, consistente en la suspensión de diuréticos y la administración continua de albúmina endovenosa (1 g/kg de peso) durante 48 h. Luego, recibieron 1 g/kg en el primer día y continuaron con 20-40 g diarios hasta el fin del estudio. Adicionalmente, el grupo TERLI recibió 3 mg diarios de terlipresina endovenosa en infusión continua, que podía ascender hasta 12 mg diarios si la creatinina plasmática no disminuía más de 25% en 48 h. El grupo MID/OCT recibió inicialmente 7,5 mg de midodrina oral y 100 µg de octreótide subcutáneo cada 8 h, escalando hasta 12,5 mg de midodrina y 200 µg de octreótide cada 8 h si la creatinina sérica disminuía menos de 25% del basal a las 48 h de tratamiento. Ambos tratamientos se perpetuaron hasta que la creatinina plasmática disminuyera a 1,5 mg/dL o durante un máximo de 14 días.

Los médicos tratantes podían iniciar una terapia de rescate de elección en los pacientes no respondedores.

**Resultados (outcomes)**

**Outcome primario:** Respuesta completa al término de tratamiento, definida como una disminución de la creatinina sérica hasta 1,5 mg/dL. Una respuesta parcial fue una disminución de 50% o más de la creatinina plasmática basal del paciente hasta un valor mayor a 1,5 mg/dL y la ausencia de respuesta se definió como una disminución menor a 50%.

**Outcome secundario:** Sobrevida al mes y a los tres meses de finalizado el tratamiento, predictores de reversión, respuesta a tratamiento de rescate, predictores de supervivencia y efectos adversos durante el tratamiento.

Cabe destacar que, para determinar una diferencia estadísticamente significativa al comparar los grupos, se utilizó un valor  $p < 0,05$  con un error alfa de 5% y un error beta de 20%.

**Evaluación de la validez interna**

**Diseño:** Estudio clínico controlado, multicéntrico y aleatorizado.

**Aleatorización:** Según números aleatorios generados por el paquete estadístico STATA. Se utilizaron sobres sellados opacos que contenían el tratamiento asignado.

**Grupos similares:** No hubo diferencias significativas entre los pacientes de ambos grupos en cuanto a la clínica ni a los datos de laboratorio al momento de incluirlos en el estudio. Ningún grupo incluyó pacientes con hepatitis alcohólica, y los pacientes con SHR tipo 1 fueron distribuidos de manera independiente a los con SHR tipo 2 en cada grupo.

**Ciego:** No está descrito que el personal o los pacientes no estuvieran en conocimiento del tratamiento asignado. El análisis interino fue efectuado por un estadístico independiente o "ciego".

**Seguimiento:** 100% en grupo TERLI y 95% en grupo MID/OCT. Un paciente fue excluido del grupo MID/OCT por recibir trasplante hepático al segundo día, quedando en este grupo 21 pacientes de un total inicial de 22.

**Escenario:** Unidades de hepatología de 8 hospitales italianos.

**Tipo de análisis:** Análisis por protocolo. Se asignaron aleatoriamente 22 pacientes al grupo MID/OCT, sin embargo, en el análisis fueron incluidos 21 pacientes.

**Tiempo de seguimiento e interrupciones:** Una vez finalizado el tratamiento se controló a los pacientes hasta los 3 meses, hasta recibir trasplante hepático o hasta fallecer.

**Interrupción precozmente por beneficio:** Sí. Se acordó realizar un análisis interino al completar la mitad del tamaño muestral estimado (que eran 43 pacientes en cada grupo), momento en que el estudio sería detenido precozmente si entonces se encontraba una diferencia significativa ( $p < 0,01$ ) en la recuperación de la función renal entre ambos grupos.

**Principales resultados**

Hubo una diferencia significativa en cuanto a respuesta al tratamiento (completa o parcial), siendo de 70,3% en el grupo TERLI y 28,5% en el grupo MID/OCT ( $P < 0,01$ ). El análisis del *outcome* primario del estudio mostró un mayor beneficio en el grupo TERLI *versus* MID/OCT (Tabla 2).

Respecto al *outcome* secundario de sobrevida de los pacientes, en cada grupo a uno o tres meses de finalizado el tratamiento, no hubo diferencia significativa (Tabla 3). La sobrevida acumulada fue significativamente diferente entre respondedores

Tabla 2. Respuesta en la función renal

<i>Outcome</i>	MID/OCT n (%)	TERLI n (%)	Valor p		
Respuesta completa	1/21 (4,76%)	15/27 (55,56%)	< 0,0001		
<i>Outcome</i>	MID/OCT n (%)	TERLI n (%)	Valor p		
Respuesta completa o parcial	6/21 (28,57%)	19 /27 (70,37%)	< 0,01		
<i>Outcome</i>	MID/OCT n (%)	TERLI n (%)	RR	RRA (IC 95%)	NNT (IC 95%)
Ausencia de respuesta	15/21 (71,43%)	8/27 (29,63%)	2,41	41,8 (15,92-67,68)	2,39 (1,48-6,28)

RR: Riesgo relativo; RRA: Reducción del riesgo absoluto; NNT: Número necesario para tratar.

Tabla 3. Sobrevida a 1 y 3 meses de finalizado el tratamiento

<i>Outcome</i>	MID/OCT n (%)	TERLI n (%)	RR	Valor p
Sobrevida al mes	14/21 (66,67%)	19/27 (70,37%)	0,95	NS
Sobrevida a los 3 meses	9/21 (42,86%)	16/27 (59,26%)	0,72	NS

RR: riesgo relativo; NS: valor-P no significativo.

(parciales y completos) y no respondedores en el grupo TERLI ( $p < 0,001$ ), pero no así en el grupo MID/OCT ( $p = NS$ ).

Además, se analizaron los datos considerando el potencial rol del tratamiento de rescate. Se compararon los pacientes que no requirieron tratamiento de rescate *versus* los que lo requirieron, observándose que los pacientes que no recibieron tratamiento de rescate en el grupo TERLI, tenían una tasa de sobrevida mayor a los 3 meses, hallazgo que no fue observado en los pacientes que habían recibido rescate en el grupo MID/OCT, diferencia que no fue estadísticamente significativa al comparar ambos grupos (55,5% *versus* 28,6%, RR = 1,94,  $p = 0,06$ ). Un elemento a destacar es que en el desarrollo del estudio se ofreció terapia de rescate para los pacientes calificados como “no respondedores”, dentro de este grupo se observó que aquellos pacientes de la rama MID/OCT, que recibieron rescate con terlipesina + albúmina el 83% (5 de 6 pacientes), tuvo una mejoría en función renal (4 respuesta completa y 1 respuesta parcial).

Al analizar en conjunto los pacientes de ambas ramas del estudio, comparando respondedores (parcial o completo) *versus* no respondedores, se observó una diferencia significativa en la sobrevida acumulada a los 3 meses para el grupo respondedor (73,7% *vs* 37,9% respectivamente,  $p < 0,025$ ).

Además, cabe destacar que se realizó un análisis donde se observó que tanto el puntaje *Score* de MELD basal de los pacientes y la respuesta a la terapia fueron

Tabla 4. Eventos adversos eventualmente relacionados a la intervención

Eventos	TERLI (n = 27)	MID/OCT (n = 21)	Valor p
Cardiovascular*	3 (11,1%)	3 (14,2%)	$p > 0,05$
Gastrointestinal**	4 (14,8%)	3 (14,3%)	$p > 0,05$
Total	7 (25,9%)	6 (28,6%)	$p > 0,05$

Cardiovascular\*: arritmias, sobrecarga circulatoria, hipertensión arterial, AVE.  
Gastrointestinal\*\*: dolor abdominal, diarrea.

predictores de sobrevida a los 3 meses ( $p = 0,002$  y  $p = 0,02$ , respectivamente).

Respecto al análisis de efectos adversos en las diferentes ramas del estudio, no se encontraron diferencias significativas (Tabla 4), sin embargo, cabe destacar el accidente cerebrovascular incluido en el grupo de efectos adversos cardiovasculares dado que es una de las reacciones adversas más conocidas, presentándose únicamente en la rama TERLI, aunque sin diferencias estadísticamente significativas.

## Comentarios

### General

El estudio, comparando la efectividad del tratamiento con terlipesina más albúmina *versus* midodri-

## Medicina Basada en la evidencia en Gastroenterología

na y octreótide más albúmina, concluyó una mejoría en la función renal significativamente mayor en el grupo que recibió terlipresina.

### Riesgo de sesgo

La metodología del estudio fue adecuada. Los pacientes fueron aleatorizados de manera tal que las variables demográficas, clínicas y de laboratorio en cada grupo fueran balanceadas. Se limitó el riesgo de sesgo de selección al utilizar el método de sobres sellados opacos en conjunto con la aleatorización a través del programa estadístico STATA. Debe considerarse la introducción de sesgo al estudio por realizar un análisis por protocolo en lugar de un análisis por intención de tratar. Existe un alto riesgo de sesgo de realización debido a que no se describe que tanto pacientes como tratantes fueran ciegos a la intervención; es más, dado la posibilidad de realizar intervención de rescate se presume ausencia de ciego de los tratantes<sup>12</sup>. Debido a la posibilidad de recurrir a una terapia de rescate frente a ausencia de respuesta al tratamiento, el análisis de la sobrevida a uno o tres meses de terminado el tratamiento puede verse sesgado. Sin embargo, al excluir del análisis a los pacientes que se beneficiaron del rescate, se obtuvieron los resultados anteriormente mencionados.

Respecto a la vía administración de los fármacos, en el trabajo no se describe si el grupo TERLI (que se realizó en infusión continua), recibido un placebo oral que mantuviese el ciego, o al menos no aparece descrito, lo que puede impactar en los resultados, dado que la vía de administración de MID/OCT es oral.

Otro aspecto a considerar es la detención precoz del estudio por beneficio, ya que el tamaño muestral menor podría llevar a sobreestimar resultados y subestimar la tasa de efectos adversos<sup>13</sup>. Sin embargo, este sesgo se buscó reducir al mínimo posible, contratando a un estadista independiente para que ejecutara el análisis interino y, estableciendo un valor-p muy pequeño para determinar la significancia del beneficio.

### Relevancia de los datos

En algunos países, por ejemplo Estados Unidos, la terlipresina no es ampliamente distribuida por lo que el manejo de primera línea del SHR es con midodrina y octreótide<sup>8</sup>.

Los resultados obtenidos en este estudio aportan evidencia sobre la cual pueden iniciarse políticas para favorecer la distribución y utilización de esta terapia como primera línea en éste y otros sistemas de salud.

### Validez externa

La aplicabilidad de los resultados a nuestra rea-

lidad se refleja en que actualmente la terlipresina es utilizada en el manejo del SHR en Chile<sup>14</sup>. Cabe destacar que CENABAST distribuye terlipresina en ampollas de soluciones liofilizadas inyectables, por lo cual su uso se encuentra disponible tanto en el sistema privado como en el sistema público de salud. Sin embargo, es fundamental considerar en el análisis la vía de administración. En Chile, la forma de administrar terlipresina es mediante bolo endovenoso, en cambio, en el estudio se realiza una infusión continua, por lo tanto, dado que las vías de administración son distintas en Chile y en el estudio, no podemos extrapolar directamente los datos obtenidos ya que desconocemos el impacto que esto podría tener en los resultados, la aplicabilidad y en la validez externa.

Es importante considerar que los resultados de este estudio no pueden ser aplicados a pacientes que presentan *shock séptico*, cardiopatía coronaria, AVE (accidente vascular encefálico), insuficiencia cardíaca e insuficiencia respiratoria, dado que fueron excluidos al inicio del estudio, lo cual toma relevancia al considerar que en la práctica clínica es habitual encontrar estas comorbilidades en pacientes con cirrosis y falla renal. También, la aplicabilidad del estudio es limitada en pacientes que presentan hepatitis alcohólica, ya que este subgrupo de pacientes no fue representado en el estudio.

Por último, cabe destacar la necesidad del análisis de las diferencias encontradas en las tasas de respuesta del SHR a la terapia con midodrina/octreótide en este estudio comparado con los estudios previos reportados y considerar qué influencia podrían tener estas diferencias en la validez externa del estudio.

## Conclusiones

De acuerdo a los resultados del estudio, la terlipresina más albúmina es más efectiva cuando se compara con la administración de midodrina y octreótide más albúmina, para la resolución parcial o completa del SHR, sin diferencias en sobrevida en 1 ó 3 meses. Teniendo en consideración el riesgo de sesgo anteriormente discutido y las formas en que fue minimizado, concluimos que estos resultados son confiables y apoyan al actual manejo de primera línea del SHR que se lleva a cabo en nuestro país. Es necesario complementar resultados encontrados en este estudio con evidencia con mejor calidad metodológica que incluya en sus análisis la presencia de ciego y análisis por intención de tratar, para agrupar estudios que potencien la relevancia de los resultados encontrados.

**Referencias**

- 1.- Cavallin M, Kamath PS, Merli M, Fasolato S, Toniutto P4, Salerno F, et al. Terlipressin plus albumin *versus* midodrine and octreotide plus albumin in the treatment of hepatorenal syndrome: A randomized trial. *Hepatology* 2015; 62: 567-74.
- 2.- Angeli P, Merkel C. Pathogenesis and management of hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2008; 48: 93-103.
- 3.- Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, Epstein M, Henriksen JH, Rodés J. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* 1988; 8: 1151-7.
- 4.- Salerno F, Gerbes A, Ginès P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut* 2007; 56: 1310-8.
- 5.- Martín-Llahí M, Pépin 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.
- 6.- Neri S, Pulvirenti D, Malaguarnera M, Cosimo BM, Bertino G, Ignaccolo L, et al. Terlipressin and albumin in patients with cirrhosis and type I hepatorenal syndrome. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 830-5.
- 7.- Wong F, Pantea L, Sniderman K. Midodrine, octreotide, albumin, and TIPS in selected patients with cirrhosis and type I hepatorenal syndrome. *Hepatology* 2004; 40: 55-64.
- 8.- 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 I hepatorenal syndrome. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 742-8.
- 9.- Angeli P, Volpin R, Gerunda G, Craighero R, Roner P, Merenda R, et al. Reversal of type I hepatorenal syndrome with the administration of midodrine and octreotide. *Hepatology* 1999; 29: 1690-7.
- 10.- Arroyo V, Gines 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.
- 11.- Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996;334:693-9.
- 12.- Centro Cochrane Iberoamericano, traductores. Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones, versión 5.1.0 [actualizada en marzo de 2011] [Internet]. Barcelona: Centro Cochrane Iberoamericano; 2012. Disponible en <http://www.cochrane.es/?q=es/node/269>
- 13.- Candia BR, Letelier SLM, Rada GG. Estudios randomizados interrumpidos precozmente por beneficio: ¿Muy buenos o muy malos? *Rev Med Chile* 2006; 134: 1470-5.
- 14.- Brahm J, Quera R. Síndrome Hepatorrenal: Patogénesis y Tratamiento. *Rev Med Clin Condes* 2010; 21: 613-22.