Corporació de Salut del Maresme i la Selva

INFORME TÉCNICO DE EVALUACIÓN DE TERLIPRESINA

COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA

1. IDENTIFICACIÓN DEL FÀRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: GLYPRESSIN® (Terlipresina).

Motivos e Indicaciones para las cuales se solicita:

- Tratamiento de la Hemorragia Digestiva por rotura de Varices Esofágicas (HDVE)
- Tratamiento del Síndrome Hepatorrenal Tipo I (SHR).

Autor: Dra. Muñoz Garcia (Servicio de Farmacia)

Revisores: Dra. Martínez Bernabé (Servicio de Farmacia) y Dr. Acevedo Haro (Servicio de Digestivo).

Tipo de Informe: Original.

Conflicto de Intereses: Ninguno.

2. DATOS DE SOLICITUD

El fármaco ha sido solicitado por el Dr.XXX, del Servicio de XXX.

Fecha de solicitud: 30/01/ 2012.

Fecha de elaboración: 06/2012.

Consensuada con el resto del servicio.

Pacientes para los cuales se solicita el fármaco:

Hospitalización y Urgencias.

3. DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO

Nombre comercial	GLYPRESSIN®
Nombre genérico	Terlipresina
Grupo terapéutico	Vasopresina y análogos. Código ATC: H01BA
Laboratorio	Ferring S.A.U.
Presentación	Vial 1 mg liofilizado
Vía administración	IV
Condiciones de dispensación	DH
P.V.L	10,5 €/vial + 4% I.V.A.

4. AREA FARMACOLÓGICA

4.1 Mecanismo de acción: Presenta, inicialmente, un efecto vasoconstrictor propio, convirtiéndose a continuación en lisina-vasopresina por escisión enzimática de los residuos de glicina.

El efecto terapéutico de terlipresina en el síndrome hepatorrenal parece mediado por la vasoconstricción esplácnica, que aumenta el volumen plasmático circulante y la perfusión renal en estos pacientes.

4.2 Indicaciones aprobadas y fecha de aprobación:

- Tratamiento de las hemorragias digestivas por rotura de varices esofagogástricas. (Nov. 1997).
- Tratamiento del síndrome hepatorrenal de tipo 1, definido según el criterio del CIA (Club Internacional de Ascitis) (Nov. 1997).

4.3 Posología, preparación y administración:

Síndrome hepatorrenal tipo 1: se recomienda iniciar el tratamiento con 1 mg de terlipresina cada 6 horas durante al menos 3 días. Si tras 3 días de tratamiento la disminución de creatinina sérica es menor de un 30% con respecto al valor basal, deberá valorarse el hecho de doblar la dosis a 2 mg cada 6 horas.

El tratamiento con terlipresina se interrumpirá si no hay respuesta al tratamiento (definida como la disminución de la creatinina sérica en al menos del 30% al día 7, respecto al valor basal) o en pacientes con respuesta completa (valores de creatinina sérica inferiores a 1,5 mg/dl durante al menos dos días consecutivos). En los pacientes con respuesta incompleta (disminución de la creatinina sérica en al menos

un 30% con respecto al valor basal pero sin alcanzar un valor por debajo de 1,5 mg/dl al día 7), el tratamiento podrá mantenerse hasta un máximo de 14 días. En el caso de recaída del síndrome hepatorrenal tras una respuesta completa podrá iniciarse de nuevo el tratamiento. La duración habitual del tratamiento del síndrome hepatorrenal es de 7 días, y la duración máxima recomendada es de 14 días.

Hemorragias digestivas por rotura de varices esofagogástricas: se recomienda una inyección intravenosa por bolus de terlipresina cada 4 horas, ajustando la dosis según el peso del paciente:

Peso: < 50 kg: 1 mg; 50-70 kg: 1,5 mg y > 70 kg: 2 mg

El tratamiento debe continuarse durante 24 horas consecutivas hasta el control de la hemorragia o durante un máximo de 48 horas. Después de la inyección inicial, las dosis siguientes pueden disminuirse hasta 1 mg de terlipresina cuando sea necesario como, por ejemplo, por la aparición de reacciones adversas.

El tratamiento debe limitarse a 2-3 días según el curso de la enfermedad.

4.3.3. *Dosificación y administración en situaciones especiales:*

***Insuficiencia renal**:* Precaución en insuficiencia renal crónica.

***Insuficiencia hepática**:* no es necesario ajuste de dosis en insuficiencia hepática.

Administración con precaución en: pacientes con hipertensión, arritmias, enfermedad vascular cerebral, coronaria o periférica o insuficiencia cardiaca, insuficiencia renal crónica, asma o insuficiencia respiratoria y en mayores de 70 años.

Terlipresina se ha de utilizar bajo la supervisión de un especialista en unidades con disponibilidad para monitorizar regularmente la función cardiovascular, parámetros hematológicos y niveles de electrolitos séricos.

La administración debe ser exclusivamente por vía intravenosa para evitar la necrosis local que puede producirse por extravasación del producto.

***Otras poblaciones especiales**:*

***Niños y adolescentes**:* no se recomienda en esta población.

Ancianos: Utilizar con precaución en pacientes mayores de 70 años con patología vascular o antecedentes de la misma.

***Embarazo**:* contraindicada.

***Lactancia**:* contraindicada.

Otras contraindicaciones: Hipersensibilidad a la terlipresina o a alguno de los excipientes; shock sèptic amb baix gast cardíac.

4.4. FARMACOCINÉTICA

Las concentraciones estimadas de lisina-vasopresina aparecen inicialmente a los 30 minutos y alcanzan el pico a los 60-120 minutos. El volumen de distribución es de aproximadamente 0,5L/Kg y presenta una semivida de eliminación de unos 40 minutos.

4.5 CARACTERÍSTICAS COMPARADAS CON OTROS MEDICAMENTOS CON LA MISMA INDICACIÓN DISPONIBLES EN EL HOSPITAL.

Caracteristicas comparadas con otros medicamentos similares				
Medicamento		**Octreótido**	**Somatostatina**	**Terlipresina**
Presentación		Vial 100 mcg/ml	Vial 3 mg	Vial 1 mg
Posologia	HDVE	Perfusión continua 25-50 mcg/h durante 5 días	Bolus IV inicial de 250 mcg seguido de una perfusión de 3,5 mcg/kg/h durante 3-5 días. En caso necesario la dosis puede ser doble.	1-2 mg/4 h (según peso) pudiendo reducir a un 1 mg/4 h según control de la hemorragia. La duración máxima no debe superar las 48 h.
	SHR:	NO aprobado	No aprobado	1 mg/6 h pudiendo incrementarse a 2 mg/6 h en función de la respuesta. El tratamiento no debe exceder los 14 días.
Características diferenciales		Infusión continua. Efecto muy breve (<5min) No indicación SHR	Infusión continua + dosis de carga No indicación SHR Acción farmacológica debida a la inhibición de los efectos de los péptidos	Permite la administración en bolos IV Indicada en SHR Acción vasoconstrictora intrínseca.

	Análogo sintético de somatostatina.	vasodilatadores. Su semivida plasmática hace que se administre como perfusión continua. Su uso continuado puede provocar taquifilaxia.	

5. EVALUACIÓN DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD

5.1 Ensayos clínicos disponibles para las indicaciones clínicas evaluadas

Ensayos para la evaluación de HDVE:

- **Abid** S, Jafri W, et al. Terlipressin vs. octreotide in bleeding esophageal varices as an adjuvant therapy with endoscopic band ligation: a randomized double-blind placebo-controlled trial. Am J Gastroenterol. 2009 (3):617-23.
- **Baik** S, Jeong P, et al. Acute hemodynamic effects of octreotide and terlipressin in patients with cirrhosis: a randomized comparison. Am J Gastroenterol, 2005 (3):631-5.

Revisiones sistemáticas:

- **Ioannou** GN et al. Systematic review: terlipressin in acute oesophageal variaceal haemorrhage. Aliment Pharmacol ther.2003;17: 63-54.
- **D'Amico** G, Pietrosi G, et al. Emergency sclerotherapy versus vasoactive drugs for variceal bleeding in cirrhosis: a Cochrane meta-analysis. Gastroenterology. 2003 May;124(5):1277-91.

Guías de práctica clínica con evidencia científica:

- **Francis R**. Revising consensus in portal hipertensión:report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. Journal of Hepatology 2010, (53): 762-768.
- **Garcia-Tsao** G Sanyal A et al. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrage in cirrhosis. Hepatology, 2007 (46): 922-938.

Ensayos para la evaluación de SHR:

- **Martin-Llahi** M, Pepin M et al. Terlipressin and albumin vs albumin in patients with cirrosis and hepatorenal síndrome: a randomized study. Gastroenterology, 2008;134(5): 1352-1359.
- **Sanyal** AJ, Boyer Y, Garcia-Tsao G, et al. A randomized, prospective, double blind, placebo-controlled trial of terlipressin for type 1 hepatorenal syndrome. Gastroenterology 2008;134(5):1360-8

Revisiones sistemáticas:

- **Sagi** S, Mittal S et al. Terlipressin therapy for reversal of type 1 hepatorenal syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Gastroenterol Hepatol, 2010 (5): 880-5.
- **Gluud** LL, Christensen K et al. Systematic review of randomized trials on vasoconstrictor drugs for hepatorenal syndrome. Hepatology, 2010 (2):576-84.

Guías de práctica clínica con evidencia científica:

- 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. Journal of Hepatology, 2010 (53): 397-417.

5.1.1. Resultados de los ensayos clínicos

Ensayos clínicos y metaanálisis para la valoración de **HDVE** y sus resultados:

Estudio	Diseño	Ramas de estudio	nº pacientes ITT/PP	Endpoint principal	Endpoint 2ario		
				Control hemorragia segun criterios Bareno III	Estancia hospitalaria	Supervivencia hospitalaria	Perfil seguridad
Abid n = 305 ITT	MC, Rand, DB, DD, PG	**Terli** 2mg B → B 1mg/6h hasta 72h + **pla-A** 100ml bolus → IC 50ml/h hasta 72h + EBL **Octreot** 100ml B → IC 50ml/h hasta 72h + **pla-B** 2mg B → B 1mg/6h hasta 72h + EBL	324 / ___	92.63% 95.6% CI 0.219-1.492	108,4 ± 34.8 h 126.4 ± 47.5 h p≤ 0.001	5,7% 4.4% p= 0.313	No efectos cardiovascualres en grupo A ni en B

Criterios inclusión: Cirrosis confirmada con sangrado activo gastrointestinal superior por varices , confirmado en endoscopia**;**
Criterios de exclusión: sangrado gastrointestinal superior no varicoso; sangrado por varices gastricas; 2ª endoscopia tras 24h; tratamiento escleroterápico como rescate; Sindrome hepatorrenal; historia de isquemia miocárdica.
B: bolus rápido; DB: doble ciego; DD: doublé dummy; EBL: Endoscopic Band Ligation; IC: infusión continua; ITT: pacientes por intención de tratar; MC: multicéntrico; PG: parallel group; pla-A: placebo A de octreotido; pla-B: placebo B de Terlipresina; PP: pacientes por protocolo; Rand: randomizado;

Estudio	Diseño	Ramas de estudio	Respuestas hemodinámicas					AUC para HVPG
			Disminución de la HVPG (mmHg)	Disminución de la PVF (ml/min)	Incremento MAP	Disminución HR	Retorno a valor basal (min)	
Baik n=42 ITT	Rand	Octreotido Terlipresina	-44,5 ± 17,8% p<0,05 *vs* baseline -18,3 ± 11,9% p<0,05 *vs* baseline	-30,6 ± 13,6% p<0,05 *vs* baseline -32,6 ± 10,5% p<0,05 *vs* baseline	23,8 ± 14,2% p<0,05 17,5 ± 8,5% p<0,05	-14,6 ± 10,1% p<0,05 *vs* baseline -13,3 ± 9,1% p<0,05 *vs* baseline	< 5 min >> 5min	1 : 4,8

Criterios de inclusión: Cirrosis confirmada con sangrado activo gastrointestinal superior por varices. Los pacientes primero reciben tratamento endoscópico para ligar las varices y después se randomizan a octreotido o terlipresina**;**
Criterios de exclusión: Sindrome hepatorrenal, fallo hepático grave (Brr>85µml/L), encefalopatia hepática, hipotensión arterial severa (MAP<60 mmHg), carcinoma hepatorrenal o tromboses de la vena porta.
HVPG: hepatic venous portal gradient; PVF: portal venous flow; MAP: Mean arterial pressure, HR: heart rate; rand: randomizdo; AUC: Area bajo la curva (enfrentan las AUC de los dos medicamentos para comparar la magnitude del efecto de uno con el otro.

Resultados	Grupo por tipo de tratamiento (nº estudios)	n	mortalidad	Fracasso inicial de la homeostasia	Favorable
Iannou 15 estudios	Terlipresina vs placebo (7)	443	OR 0,66 (0,49 a 0,88)	0,47 (0,32 a 0,70)	Terlipresina
	Terlipresina vs taponamiento del balón (3)	141	OR 0,92 (0,40 a 2,12)	1,60 (0,70 a 3,67)	No diferencia
	Terlipresina vs tratamiento endoscópico (1)	219	OR 1,64 (0,85 a 3,15)	1,11 (0,56 a 2,19)	No diferencia
	Terlipresina vs octreótida (3)	203	OR 1,24 (0,60 a 2,57)	1,97 (1,08 a 3,59)	No diferencia*
	Terlipresina vs somatostatina (3)	302	OR 0,94 (0,54 a 1,65)	1,06 (0,61 a 1,85)	No diferencia
	Terlipresina vs vasopresina (5)	301	RR 1,39 (0,96 a 2,0)	0,74 (0,44 a 1,24)	No diferencia

Criterios de inclusión: Cirrosis confirmada con sangrado activo gastrointestinal superior por varices , confirmado en endoscopia**. Criterios de exclusión**: sangrado gastrointestinal superior no varicoso; sangrado por varices gastricas; 2ª endoscopia tras 24h; tratamiento escleroterápico como rescate; Sindrome hepatorrenal; historia de isquemia miocárdica.
* Hay diferencia a favor de octreótida en cuanto al control de la homeostasia inical

Resultados	Grupo por tipo de tratamiento (nº estudios)	n	Fallo al controlar el sangrado		Nº transfusiones	Nº efectos adversos
			ARD	NNTB		
D'amico 15 estudios	Escleroterapia vs Vasopresina (1)	64	-0,23 CI -0,44 to -0,03	4 CI 2-33	NDS	NDS
	Escleroterapia vs Terlipresina (1)	219	NDS	NDS	NDS	NDS
	Escleroterapia vs Somatostatina (5)	406	NDS	NDS	NDS	NNTH 7 CI 4-14
	Escleroterapia vs Octreotido (8)	704	NDS	NDS	__	___

Criterios de inclusión: Cirrosis confirmada con sangrado activo gastrointestinal superior por varices , confirmado en endoscopia**. Criterios de exclusión**: sangrado gastrointestinal superior no varicoso; sangrado por varices gastricas; 2ª endoscopia tras 24h; tratamiento escleroterápico como rescate; Sindrome hepatorrenal; historia de isquemia miocárdica. Vasoactivos estudiados: Terlipresina, Octreotido, Somatostatina, Vasopresina (±nitroglicerina). ITT: pacientes por intención de tratar; Rand: randomizado; NDS: No diferencias significativas

Ensayos clínicos y metaanálisis para la valoración de **SHR** y sus resultados:

Estudio	Diseño	Población	Ramas de estudio	nº pacientes ITT/PP	Endpoint principal	Endpoint 2ario
Martin -Llahí	Rand, PG	SHR tipo I o II en cirroticos	Terli + Albumina durante máximo 15 d Albúmina durante máximo 15 d.	67 / 46	Mejoria de la funcion renal	Supervivencia a los 3 meses

Criterios de inclusión: cirrosis diagnosticada, HRS Tipo I o II, adulto <75 años, sin shock, sin infección bacteriana, sin enfermedad cardiaca o hepática que pueda afectar a corto plazo al estudio, no neuropatía intrarenal ni hepatocarcinoma avanzado. **Mejoría de la función renal:** reducción Creatinina sérica por debajo 133 μmol/L; **Respuesta renal parcial:** reducción Creatinina sérica >50% respecto a la pre-tratamiento y con un valor final de tratamiento ≥ 133 μmol/L.
ITT: pacientes por intenciónde tratar; PP: pacientes por protocolo; PG: parallel group;

Resultados		Mejoria de la funcion renal			Supervivencia a los 3 meses
		Total	SHR tipo I	SHR Tipo II	
Martin -Llahí	Grupo estudio	10/23 (43,5%)	6/17 (35%)	4/6 (67%)	6/23 (26%)
	Grupo control	2/23 (8,7%)	2/23 (8,7%)	---	4/23 (17,4%)
	p	p = .005			p = .7

Estudio	Diseño	Población	Ramas de estudio	Endpoint principal	Endpoint 2ario		
Sagi, 2009	Rand	Adultos SHR Tipo I	≥ 3d con Terlipresina + Albúmina ≥ 3 d con Albúmina/Placebo	Mejoria función renal	Incidencia efectos adversos que requieren interrupción del tratamiento	Recurencia SHR	Supervivencia sin trasplante en el grupo de Terlipresina

Criterios exclusión: estudios en tratamiento con otros fármacos vasoactivos. **Periodo de seguimiento tras fin de tratamiento:** 90-120d; **Mejoría de la función renal:** reducción Creatinina sérica < 1,5 mg/dL; **Recurrencia SHR:** incremento de Creatinina sérica ≥1,5 mg/dL en pacientes con respuesta completa al tratamiento;
ITT: pacientes por intención de tratar; PP: pacientes por protocolo; Rand: randomizado;

Resultados	Estudios valorados (JADAD)	pacientes estudio/control	Recuperación función renal	Incidencia efectos adversos	Recurencia SHR	Supervivencia sin trasplante en el grupo de Terlipresina
Sagi, 2009 **n= 223** (JADAD store 3/3 + 1/5)	Solanki, 2003. (3) Neri, 2007. (3) Sanyal, 2008. (5) Martin-Llahí, 2008. (3)	12/12 26/26 56/56 23/23	SHR Tipo 1 46% Control 11.6% RR 3.66 CI 95% 2,15-6,23 p<0,00001	SHR Tipo 1 6,8% Control ____	SHR Tipo 1 8% Control 12.5%	RR = 1.85 CI 95% 1,0-3,41 p=0,05

Estudio	Diseño	Población	Ramas de estudio	Endpoint principal	Endpoint 2ario		
Gluud, 2010	Rand	Adultos SHR Tipo I y II	Tratamiento con vasoconstrictor ± albúmina *vs* tratamiento con albúmina / placebo	Mortalidad por cualquier causa	Reversión SHR	Creatinina sérica	Suspensión de tratamiento por efectos adversos

Criterios de exclusión: ausencia shock ausencia infecciones concomitantes, ausencia de enfermedad del parenquima renal o tratamiento con nefrotóxicos. Tratamiento vasoconstrictor: Terlipresina o Noradrenalina o Octreotido.
Mortalidad: mortalidad valorada hasta los 15 días tras tratamiento. Reversión SHR: reducción Creatinina sérica < 1,5 mg/dL = 133 µmol/L; Mejoría de la función renal: reducción ≥ 50% de Creatinina sérica.
ITT: pacientes por intenciónde tratar; Rand: randomizado;

Resultados	Estudios valorados	pacientes estudio/control	Mortalidad por cualquier causa	Reversión SHR	Mejora función renal	Suspensión de tratamiento por efectos adversos
Gluud, **2010**	Hadengue	4/5				
	Yang	8/7				
	Solanki	12/12	58%			6%
	Martin-Llahí	23/23	*vs* 74%			Vs 0%
	Nen	26/26		RR 3,76	RR 2,00	
	Sanyal	56/56		95% IC 2,21 – 6,39	95% IC 1,11-3,62	
	Angeli	18/19	RR 0,82			RR 4,81
	Pomier	9/10	CI 95% 0,70-0,96			95% CI 0,84-27,56
	Sharma	20/20				
	Alessandra	10/12				

5.2 Análisis de la evidencia disponible: ensayos y revisiones sistemáticas.

HDVE

Abid, 2008. Estudio planteado para demostrar la eficacia y seguridad de la terlipresina y el octreotido en adyuvancia al tratamiento endoscópico para el control del sangrado por rotura de varices esofágicas. Concluyen con la no inferioridad de terlipresina frente a octreotido y en la no inferioridad en la valoración de supervivencia intrahospitalaria. La terlipresina tuvo una estancia hospitalaria significativamente más corta. Los efectos adversos cardiovasculares en ambos grupos fueron similares.

Baik, 2005. La terlipresina se compara al octreotido para la valoración de los efectos agudos hemodinámicas en pacientes cirróticos con sangrado asociado a varices esofágicas. Concluyen con que el efecto en la reducción de la presión portal y el flujo sanguíneo con el octreotido fue transitorio en comparación con la terlipresina.

Ianou, 2003. Revisión Cochrane que analiza veinte estudios (n=1609). Compara terlipresina frente a placebo, otros agentes vasoactivos (octreotido, somatostatina, vasopresina) y otras medidas no farmacológicas (tratamiento endoscópico, taponamiento con balón). Concluyen afirmando que la Terlipresina es un tratamiento seguro y efectivo en el tratamiento del sangrado asociado a varices esofágicas en adyuvancia o no a escleroterapia. Se asocia a una reducción de mortalidad en comparación con placebo, siendo el único medicamento que lo ha demostrado.

D'Amico, 2003. Revisión Cochrane que compara la escleroterapia frente a medidas farmacológicas en el control del sangrado de varices esofágicas en pacientes cirróticos. Concluyen afirmando que la escleroterapia de emergencia no es significativamente superior al tratamiento con fármacos vasoactivos.

SHR

Martin-Llahí, 2008. Estudio que compara el tratamiento de la albúmina sola o en combinación con terlipresina en el tratamiento de SHR tipo 1 y tipo 2. Concluyen en la eficacia significativa del tratamiento combinado de terlipresina con albúmina frente a albúmina en monoterapia en la recuperación de la función renal en estos pacientes. No se evidencian diferencias en la supervivencia a los tres meses del tratamiento. El perfil de efectos adversos cardiovasculares fue mayor en el grupo de estudio.

Sanyal, 2008. Estudio randomizado, doble ciego que compara albúmina sola o en comparación con terlipresina en el tratamiento del SHR tipo 1. Los resultados muestran que el tratamiento combinado con albúmina y terlipresina fue superior a albúmina sola con respecto a resolución del SHR, la tasa de efectos adversos en total fue similar entre ambos grupos. Los autores concluyen que la terlipresina es un tratamiento efectivo para mejorar la función renal en el SHR-1.

Sagi, 2009. Revisión sistemática de ensayos randomizados en los que el tratamiento del grupo intervención fue terlipresina junto a albúmina frente al control de albúmina o placebo. Concluye afirmando que este tratamiento durante un periodo mínimo de 3 y máximo de 14 días, parece seguro, bien tolerado y efectivo en la reversión del SHR tipo I en pacientes con cirrosis. Puede ser utilizado como terapia puente en los pacientes que están a la espera de trasplante. Son necesarios más estudios que ayuden a concretar la dosis óptima y la duración del tratamiento con terlipresina. El efecto en la supervivencia tras reversión del SHR y en el periodo postransplante necesita ser más estudiado.

Gluud, 2010. Revisión sistemática de ensayos randomizados que compara el tratamiento con fármacos vasoactivos (terlipresina, octreotido o noradrenalina) con o sin albúmina, frente a un control tratado con albúmina o placebo. El tratamiento con medicación vasoactiva con o sin albúmina prolonga la supervivencia en el SHR tipo 1. Este tipo de tratamiento se relacionó con mayor riesgo de efectos adversos cardiovasculares. Son necesarios ensayos adicionales para poder optimizar el tratamiento vasoactivo en este tipo de pacientes.

5.3. Evaluación de las fuentes secundarias.

HDVE

Las dos guías de referencia consultadas coinciden en las recomendaciones:

- Inicio de tratamiento con medicamentos vasoactivos (Terlipresina, Octreotido o Somatostatina) desde la sospecha de sangrado por rotura de varices esofágicas. Evidencia 1b, Grado de recomendación A.

- Medicamentos vasoactivos (Terlipresina, Octreotido o Somatostatina) como tratamiento adyuvante junto al tratamiento endoscópico y continuación hasta 5 días. Evidencia 1a, Grado de recomendación A.
- No concluyen en la preferencia de un agente vasoactivo sobre otro.

SHR

La guía consultada propone el tratamiento de Terlipresina con combinación con albúmina como primera línea terapéutica en el SHR tipo I. Grado de recomendación A.

Señala la necesidad de descartar nefropatía en pacientes cirróticos por hipovolemia, shock, enfermedad del parénquima renal o por tratamiento concomitante con medicación nefrotóxica. Grado de recomendación B.

El tratamiento de Terlipresina junto a albúmina es efectivo en el 60-70% de los pacientes con HRS tipo II. Los datos para valorar el impacto de este tratamiento en la clínica aún son insuficientes. Grado de recomendación B.

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

6.1 Reacciones adversas: se describen las RAM que aparecen de forma frecuente o muy frecuente:

-Trastornos cardiacos: incremento de la presión sanguínea.

-Trastornos del SNC: cefalea.

-Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal, nauseas y diarrea.

-Trastornos vasculares: palidez, cianosis e isquemia periférica.

Durante los ensayos clínicos, los pacientes con síndrome hepatorrenal han presentado un riesgo elevado de padecer efectos adversos cardiovasculares.

En la experiencia post-comercialización se han notificado casos de prolongación del intervalo QT, arritmias ventriculares (incluyendo Torsade de Pointes) y varios casos de isquemia y necrosis cutánea sin relación con el lugar de inyección.

En la revisión cochrane[3] sobre la efectividad de terlipresina en HDA también se evaluó si era un tratamiento seguro en comparación con el resto de alternativas. Los datos obtenidos muestran que el número de eventos adversos es similar al del resto de alternativas evaluadas.

6.2 Interacciones.

- Aumenta el efecto hipotensor de los beta bloqueantes no selectivos sobre la vena porta.
- El tratamiento concomitante con fármacos bradicardizantes puede provocar una bradicardia aguda.
- Debe evitarse la administración conjunta con fármacos que puedan prolongar el intervalo QT (como antiarrítmicos clase IA y III, eritromicina, determinados antihistamínicos y antidepresivos tricíclicos), así como medicamentos que puedan provocar hipopotasemia o hipomagnesemia.

6.3 Contraindicaciones: comentadas en el apartado 4.3.3.

6.4 Precauciones de uso: comentadas en el apartado 4.3.3.

7. EVALUACIÓN ECONÓMICA

Propuesta de tratamiento de HDVE: 2-5 días			
Medicamento	**Octreótido**	**Somatostatina**	**Terlipresina**
Presentación	Vial 100 mcg/ml	Vial 3 mg	Vial 1 mg
Posologia	PC 25-50 mcg/h x 5 d	B inicial 250 mcg seguido de PC 3,5 mcg/kg/h x 3-5 d En caso necesario la dosis puede ser doble.	1-2 mg/4 h x $\leq$ 2 d Dosificación por peso. Se puede reducir a un 1 mg/4 h según control de la hemorragia.

Propuesta de tratamiento de HDVE: 2-5 días			
Medicamento	**Octreótido**	**Somatostatina**	**Terlipresina**
Coste/tratamiento (Euros)	7,0	98,8 - 194,7	125,9 - 251,8
PC: Perfusió Continua; B: Bolus;			

Propuesta de tratamiento de SHR Tipo I : < 14 días	
Medicamento	**Terlipresina**
Presentación	Vial 1 mg
Posologia	Bolus 1 mg/6 h Se puede incrementar a 2 mg/6 h en función de la respuesta. El tratamiento no debe exceder los 14 días.
Coste/tratamiento (Euros)	882 - 1.764* * según protocolo de SHR TI, a este coste/tratamiento debemos añadir el coste del consumo de albúmina.

8. DISCUSIÓN

Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.

La terlipresina es un potente vasoconstrictor análogo de vasopresina con indicaciones aprobadas en el tratamiento del SHR tipo I y de la HDA por rotura de varices esofágicas. No debe utilizarse en pacientes mayores (>70 aaños) ni si hay antecedentes de patología isquémica o cardiovascular severa. Si se tienen en cuenta estas precauciones, su perfil de seguridad es elevado. Los efectos adversos más frecuentes son dolor abdominal, nauseas, bradicardia, e hipertensión; éstos suelen ser moderados y muy raramente requieren detener el tratamiento. Su principal ventaja es la posibilidad de administración en forma de inyección intravenosa intermitente cada 4-6 horas.

En la HDA por varices esofágicas terlipresina ha mostrado eficacia frente a placebo, pero no muestra ninguna ventaja evidente sobre las alternativas disponibles en el hospital (somatostatina y octreótido). No hay estudios que evalúen la eficacia de terlipresina como segunda línea tras el tratamiento fallido con somatostatina u octreótido. Por tanto, la terlipresina no es inferior a las alternativas habituales de octreótido o somatostatina y, según la evidencia, parece que la estancia hospitalaria en este tipo de ingresos es algo más corta.

En SHR, la terlipresina es el único fármaco que presenta indicación aprobada para el tratamiento de esta patología y es el único fármaco que ha mostrado un incremento de la supervivencia frente a placebo. Para el tratamiento del SHR tipo 1 es necesario que el tratamiento utilizado pueda mejorar o revertir la función renal, prolongar la supervivencia e incrementar la probabilidad de ser candidato de recibir un trasplante renal. La evidencia científica aportada confirma que el tratamiento combinado de terlipresina y albúmina, cumple con los tres objetivos de tratamiento en este tipo de pacientes.

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES:

Valoración final de la petición de inclusión de Terlipresina en el tratamiento de HDVE:

- *Eficacia*: la evidencia aportada muestra a terlipresina como una alternativa a la medicación actual (octreótido o somatostatina). Hasta la fecha, ningún estudio se ha diseñado para demostrar su superioridad terapéutica, por lo que su eficacia clínica hay que entenderla en el entorno de la similitud farmacológica frente a la medicación habitual.
- *Seguridad*: su perfil de efectos adversos graves cardiovasculares la sitúan en desventaja frente a otras alternativas disponibles. Hay que tener en cuenta la contraindicación de uso en pacientes mayores de 70 años y en antecedentes de cardiopatía isquémica. Es interesante su cómoda forma de administración (bolus intravenoso).
- *Coste*: su perfil coste-económico es claramente superior a las otras dos alternativas.

- *Conveniencia*: es destacable su utilidad terapéutica como medicamento para el control de la hemorragia por hipertensión portal. Es interesante la posibilidad de administración en bolus intravenoso y la posibilidad de disminuir algo la estancia hospitalaria. La valoración global de eficacia, seguridad y coste, evidencian que la Terlipresina supone alternativa terapéutica frente a la medicación habitual.

Valoración final de la petición de inclusión de Terlipresina en el tratamiento de SHR:

- *Eficacia*: la evidencia científica situa a Terlipresina como único medicamento indicado en este tipo de pacientes, descartándose previamente antecedentes de cardiopatía isquémica y edad superior a 70 años.
- *Seguridad*: única alternativa con perfil de efectos adversos cardiovasculares severos (contraindicada en antecedentes de cardiopatía isquémica). Contraindicada en mayores de 70 años. Al margen de estas contraindicaciones y según los ensayos clínicos, es un medicamento seguro en comparación con otros fármacos utilizados en esta indicación. Son destacables su frecuencia y comodidad de administración.
- *Coste*: su perfil coste-económico es muy alto.
- *Conveniencia*: Recomendación de uso como fármaco de elección en el tratamiento del SHR tipo I. En este caso será necesario descartar las siguientes causas de fallo renal en cirrosis:
  - hipovolemia
  - shock
  - enfermedad del parénquima renal
  - uso concomitante de agentes nefrotóxicos

  Los casos que contraindican este uso son:
  - Ser mayor de 70 años.
  - Tener antecedentes de cardiopatía isquémica o cardiovascular severa.

Decisión adoptada por esta Comisión:

- Inclusión de la Terlipresina para la indicación de HDVE en la GFT como tratamiento de rescate, cuando haya evidencia clínica del fallo al tratamiento con Somatostatina.
- Fármaco de elección en el tratamiento del SHR tipo I con protocolización de uso.
- Se propone al Servicio de Digestivo la realización del protocolo de uso de la Terlipresina en SHR tipo I que contemple los aspectos:
  - ↘ Esquema de tratamiento. Valoración de concomitancia o no de albúmina con el tratamiento de terlipresina. Modificación del tratamiento en función de los valores de creatinina sérica.
  - ↘ Defición del paciente con criterio de SHR tipo 1.
  - ↘ Criterios para los pacientes no candidatos al tratamiento con terlipresina. (patología renal secundaria a shock, hipovolemia, concomitancia con nefrotóxicos o ausencia de enfermedad del parénquima renal). Sera conveniente la definición clínica de cada caso.
  - ↘ Contraindicaciones.

Condiciones de uso
Dispensación en dosis unitaria desde el Servicio de Farmacia.
Servicios clínicos vinculados
Pacientes hospitalizados en los servicios de digestivo, medicina interna y urgencias.

Codigo B: Se incluye en la Guía Farmacoterapeutica de la CSMS con recomendaciones específicas:
- Tratamiento de rescate para la indicación de HDVE, en pacientes en los que el tratamiento con Somatostatina no ha funcionado clínicamente.
- Fármaco de elección en el tratamiento del SHRT 1 con protocolización de uso.

9. BIBLIOGRAFIA

1. Abid S, Jafri W, et al. Terlipressin vs. octreotide in bleeding esophageal varices as an adjuvant therapy with endoscopic band ligation: a randomized double-blind placebo-controlled trial. Am J Gastroenterol. 2009 (3):617-23.
2. Baik S, Jeong P, et al. Acute hemodynamic effects of octreotide and terlipressin in patients with cirrhosis: a randomized comparison. Am J Gastroenterol, 2005 (3):631-5.
3. Ioannou GN et al. Systematic review: terlipressin in acute oesophageal variaceal haemorrhage. Aliment Pharmacol ther.2003;17: 63-54.
4. D'Amico G, Pietrosi G, et al. Emergency sclerotherapy versus vasoactive drugs for variceal bleeding in cirrhosis: a Cochrane meta-analysis. Gastroenterology. 2003 May;124(5):1277-91.
5. Francis R. Revising consensus in portal hipertensión:report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. Journal of Hepatology 2010, (53): 762-768.
6. Garcia-Tsao G Sanyal A et al. Prevenction and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrage in cirrhosis. Hepatology, 2007 (46): 922-938.
7. Martin-Llahi M, Pepin M et al. Terlipressin and albumin vs albumin in patients with cirrosis and hepatorenal síndrome: a randomized study. Gastroenterology, 2008 (134): 1352-1359.
8. Sanyal AJ, Boyer Y, Garcia-Tsao G, et al. A randomized, prospective, double blind, placebo-controlled trial of terlipressin for type 1 hepatorenal syndrome. Gastroenterology 2008;134(5):1360-8
9. Sagi S, Mittal S et al. Terlipressin therapy for reversal of type 1 hepatorenal syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Gastroenterol Hepatol, 2010 (5): 880-5.
10. Gluud LL, Christensen K et al. Systematic review of randomized trials on vasoconstrictor drugs for hepatorenal syndrome. Hepatology, 2010 (2):576-84.
11. 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. Journal of Hepatology, 2010 (53): 397-417.