Terlipresina

Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital de Cabueñes
Fecha 12/05/2010

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Terlipresina
Indicación clínica solicitada: Síndrome hepatorrenal (SHR) y hemorragia digestiva alta (HDA) por varices esofágicas refractaria a tratamiento habitual
Autor: Miguel Isidoro García, Ana Lozano Blázquez.
Declaración Conflicto de Intereses de los autores: Ningún conflicto de intereses. Ver declaración en anexo al final del informe.

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Servicio que efectuó la solicitud: Servicio de Digestivo
Justificación de la solicitud: Único fármaco indicado en síndrome hepatorrenal. Eficacia similar a somatostatina en HDA.
Fecha recepción de la solicitud: 28-Octubre-2009
Petición a título: Consenso

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

Nombre genérico: Terlipresina
Nombre comercial: Glypressin®
Laboratorio: Ferring S.A.U
Grupo terapéutico. Vasopresina y análogos Código ATC: H01BA
Vía de administración: Intravenosa.
Tipo de dispensación: Diagnóstico hospitalario
Vía de registro: Nacional. Noviembre de 1997.

Tabla 1. Presentaciones y precio

Forma farmacéutica y dosis	Envase de x unidades	Código	Coste por unidad PVP con IVA (1)	Coste por unidad PVL con IVA
Vial 1 mg liofilizado	5	656807		22,27 €

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA[1].

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 la reversión del síndrome hepatorrenal parece estar mediado por la vasoconstricción esplácnica, que aumenta el volumen plasmático circulante y la perfusión renal en estos pacientes.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación

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

4.3 Posología, forma de preparación y administración.
Adultos

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 inferior a 50 kg: 1 mg.
- Peso entre 50 kg y 70 kg: 1,5 mg.
- Peso superior a 70 kg: 2 mg

El tratamiento debe continuarse durante 24 horas consecutivas hasta que la hemorragia haya sido controlada o durante un período 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.

Síndrome hepatorrenal

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 deberá interrumpirse si no hay respuesta al tratamiento (definida como la disminución de la creatinina sérica en menos de un 30% al día 7 con respecto al valor basal) o en pacientes con respuesta completa (valores de creatinina sérica por debajo de 1,5 mg/dl durante al menos dos días consecutivos). En los pacientes que presenten una 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 con terlipresina 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.

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.

Tabla 2. Características comparadas con otros medicamentos similares

Nombre	Octreótido	Somatostatina	Terlipresina
Presentación	Vial 100 mcg/mL	Vial 3 mg	Vial 1 mg
Posología	HDA: perfusión continua de 25-50 mcg/h durante 5 días	HDA: 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. Síndrome hepatorrenal: no tiene aprobada indicación	HDA: 2 mg/4 h pudiendo reducir a un 1 mg/4 h según se vaya controlando la hemorragia. La duración máxima no debe superar las 48 horas SHR: 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	Análogo sintético de somatostatina.	Acción farmacológica debida a la inhibición de los efectos de los péptidos vasodilatadores. Su semivida plasmática hace que se administre como perfusión continua. Su uso continuado puede provocar taquifilaxia.	Acción vasoconstrictora intrínseca. Permite la administración en bolos IV.

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

HDA por varices esofágicas[2]:
Se dispone de una revisión Cochrane en la que se analizan veinte estudios con un total de 1609 pacientes. Se compara terlipresina frente a otras alternativas como placebo o ningún tratamiento, taponamiento con balón, tratamiento endoscópico, octreótida, somatostatina y vasopresina. El objetivo principal fue determinar si el tratamiento con terlipresina mejoraba el resultado en la hemorragia aguda de las varices esofágicas y si era un tratamiento seguro. Los resultados del metaanálisis se exponen en la tabla 3.
Síndrome hepatorrenal[3]:
Se dispone de una revisión Cochrane que engloba 6 ensayos clínicos aleatorizados (ECA), tres de los cuales todavía están activos. En todos los estudios la comparación es frente a placebo. Los tres ECA elegidos incluyen a un total de 51 pacientes. El objetivo principal de la revisión es evaluar los efectos beneficiosos y perjudiciales de la terlipresina en el síndrome hepatorrenal. Los resultados se exponen en la tabla 4.

Tabla 3. Terlipresina en la HDA por varices[2].

Comparación	Nº de estudios	n	Mortalidad	Fracaso inicial de la homeostasia	Favorable
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
*. Hay diferencia a favor de octreótida en cuanto al control de la homeostasia inical					

Tabla 4. Terlipresina vs placebo en el síndrome hepatorrenal[3].

Observación	Nº de estudios	n	Medida	IC 95%	Favorable
Mortalidad	3	48	Diferencia de riesgo: -0,34	-0,56 a -0,12	Terlipresina
Mortalidad: análisis del escenario del peor caso	3	48	Riesgo relativo: 0,58	0,24 a 1,37	No diferencias
Depuración de creatinina (mL/min)	3	48	Diferencia de medias ponderadas: 21,49	16,53 a 26,46	Terlipresina
Reducción de creatinina sérica (micromol/L)	2	39	Diferencia de medias ponderadas: -278,75	-243,9 a -193,6	Terlipresina
Diuresis (mL/dia)	2	33	Diferencia de medias ponderadas: 685,19	491,52 a 878,86	Terlipresina

5.1. Conclusiones de las revisiones:

HDA:
Los autores concluyen que terlipresina es tan efectiva en la reducción de la hemorragia como octreótida o somatostatina. Aunque los autores indican que no se puede responder a la pregunta de qué agente vasoactivo es más efectivo por que sólo hubo un número muy pequeño de estudios de alta calidad que compararon directamente terlipresina con análogos de somatostatina, los autores sitúan terlipresina como terapia de elección, basado en una revisión Cochrane en la que terlipresina ha mostrado reducir la mortalidad frente a placebo, no siendo demostrado para otos análogos.

SHR:
Los autores concluyen que se necesitan pruebas adicionales de terlipresina para el SHR. Falta establecer la dosis y la duración del tratamiento y la influencia de las co-intervenciones.

5.2. Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

HDA por varices esofágicas:
En la revisión se incluyeron 5 estudios de alta calidad (según la escala JADAD) que compararon terlipresina frente a placebo, con un total de 443 pacientes. Para la comparación con otros métodos se contó con un número más reducido de estudios de alta calidad y pacientes (3 frente a somatostatina con 302 pacientes y 1 frente a tratamiento endoscópico con 219 pacientes). Debido a esto el poder estadístico proporcionado es pobre. Para el resto de comparaciones sólo se dispone de estudios pequeños y de baja calidad. La conclusión sobre la terlipresina como terapia de elección en HDA se basa en una comparación indirecta de otra revisión Cochrane y no en este metaanálisis en sí.

Síndrome hepatorrenal:
La revisión sólo incluye tres estudios con un número muy limitado de pacientes. En todos los ensayos los pacientes recibieron co-intervenciones como administración de albúmina, plasma fresco congelado o cimetidina sin que se conozca la influencia de estas intervenciones en los resultados finales.

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

HDA
-Guías de Práctica clínica (GPC)
AASLD Practice Guidelines[4]:
La terapia farmacológica (somatostatina o su análogo octreótido y vasopresina; terlipresina) debe iniciarse tan pronto como se sospeche hemorragia por varices y debe continuarse durante 3-5 días después de la confirmación del diagnóstico. (Nivel de evidencia IA).
Guía SIGN[5] :
-Antes del diagnóstico endoscópico terlipresina debe administrarse a los pacientes con sospecha de HDA por varices esofágicas. (Grado A)
-Dos estudios comparan terlipresina frente a somatostatina después del diagnóstico endoscópico de sangrado por varices esofágicas sin que se encuentre diferencia significativa en el control de la homeostasis, en el resangrado o en la supervivencia.
-Después del tratamiento endoscópico los pacientes deben recibir tratamiento con fármacos vasoactivos (terlipresina durante 48 horas o octreótido o somatostatina a dosis altas durante 3-5 días) (Grado A)

SHR
Prescrire[6]: En algunos pacientes con SHR tipo I, un estudio retrospectivo sugiere, aunque con un nivel bajo de evidencia, que terlipresina incrementa el tiempo de supervivencia en aproximadamente una semana, lo que en algunas circunstancias permite encontrar un donante de hígado adecuado. Los efectos adversos debidos a la acción vasoconstrictora de terlipresina requieren monitorización durante el tratamiento.

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD

6.1. Descripción de los efectos adversos más significativos (por su frecuencia o gravedad)

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 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. Los resultados se exponen en la tabla 5.

Tabla 5. Terlipresina en la HDA por varices. Seguridad.

Comparación	estudios	n	Eventos adversos fatales	Eventos adversos que provocan la retirada del tratamiento	Favorable
Terlipresina vs placebo	7	443	OR 1,05 (0,25 a 4,49)	6,93 (0,14 a 349,91)	No diferencias
Terlipresina vs taponamiento del balón	3	141	OR 7,39 (0,15 a 372,41)	OR 0,36 (0,05 a 2,61)	No diferencias
Terlipresina vs tratamiento endoscópico	1	219	No consta	OR no estimable	No procede
Terlipresina vs octreótida	3	203	OR 8,35 (0,16 a 423,45)	OR 8,35 (0,16 a 423,45)	No diferencias
Terlipresina vs somatostatina	3	302	OR no estimable	OR 7,48 (0,15 a 377,12)	No diferencias
Terlipresina vs vasopresina	5	301	OR 0,07 (0,00 a 3,98)	OR 0,19 (0,05 a 0,74)	No diferencias

6.2. Precauciones de empleo en casos especiales

Precauciones
La administración debe ser exclusivamente por vía intravenosa para evitar la necrosis local que puede producirse por extravasación del producto.
Debe ser utilizada con precaución en pacientes con hipertensión, arritmias, enfermedad vascular cerebral, coronaria o periférica o insuficiencia cardiaca.
Ancianos
Terlipresina está contraindicada en pacientes mayores de 70 años
Niños
No hay experiencia de utilización en niños, por lo que no se recomienda su uso en esta población.
Insuficiencia renal
Terlipresina está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal crónica
Insuficiencia hepática
No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

Contraindicaciones
-Hipersensibilidad a la terlipresina o a alguno de los excipientes.
-Embarazo.
-Shock séptico.
-Insuficiencia renal crónica.
-Asma, insuficiencia respiratoria.
-Pacientes de más de 70 años.

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 tales como antiarrítmicos clase IA y III, eritromicina, determinados antihistamínicos y

antidepresivos tricíclicos, así como medicamentos que puedan provocar hipopotasemia o hipomagnesemia.

7. AREA ECONÓMICA

7.1-Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental. Comparación con la terapia de referencia o alternativa a dosis usuales.

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s			
	Medicamento		
	Octreótido **Sandostatin 100 mcg/1 mL amp**	**Somatostatina** **Somatostatina 3 g vial**	**Terlipresina** **Glypressin 1 mg vial**
Precio unitario (PVL+IVA)	2,91 €	6,30€	22,27 €
Posología	Perfusión continua de 25-50 mcg/h	Bolo inicial de 250 mcg seguido de una perfusión a 3,5 mcg/kg/h durante 3-5 días	HDA: 2 mg/4 h pudiendo rebajar a 1 mg/4 h en función de respuesta durante un máximo de 48 h. SHR: 1mg/6 h pudiendo incrementarse a 2 mg/6 h durante 7-14 días
Coste día*	34,92 €	6,3 €	272,4 €
Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia	28,62 €		266,1 €

8.- AREA DE CONCLUSIONES.

8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.

- Terlipresina es un agente vasoactivo análogo de vasopresina con indicaciones aprobadas en el tratamiento del SHR y de la HDA por varices esofágicas. Muestra un perfil de seguridad favorable, siendo las principales reacciones adversas las cardiovasculares.
- Su principal ventaja es la posibilidad de administración en forma de inyección intravenosa intermitente cada 4-6 horas.
- En SHR terlipresina es el único fármaco que presenta indicación aprobada para el tratamiento de esta patología, habiendo mostrado un incremento de la supervivencia frente a placebo.
- En la HDA por varices esofágicas terlipresina ha mostrado eficacia frente a placebo, pero no muestra ninguna ventaja 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 octreótida.

8.2 Lugar en terapéutica. Condiciones de uso en el hospital. Aplicación de los datos y conclusiones al hospital.

HDA:
Al ser el único fármaco vasoactivo que ha mostrado disminuir la mortalidad frente a placebo en pacientes con sospecha de HDA, debería administrarse previo al diagnóstico endoscópico en aquellos pacientes con sospecha de HDA por varices esofágicas. Su uso en HDA por varices esofágicas con diagnóstico confirmado no esta justificado, ya que en el hospital existen alternativas más eficientes y no hay estudios que demuestren su eficacia como terapia de rescate.

SHR:
La recomendación es incluir terlipresina en la Guía farmacoterapéutica del Hospital como fármaco de elección en el tratamiento del síndrome hepatorrenal tipo I.

EVALUACIÓN: Conclusiones finales

Nota: cumplimentar después de finalizar el informe de evaluación

Fecha de evaluación por la CFyT: 19/05/2010 Fecha de notificación: 13/09/2010

"Decisión adoptada por la CFyT" :Incluir en la GFT

En caso de condiciones de uso o restricciones, indicar:

- Fármaco de elección en el tratamiento del síndrome hepatorrenal tipo I.
- Previo al diagnóstico endoscópico en pacientes con sospecha de HDA por varices esofágicas. Para el tratamiento de la HDA por varices esofágicas con diagnóstico confirmado existen otras alternativas terapéuticas. Sólo podrá usarse como terapia de rescate en casos desesperados donde no sea posible controlar el sangrado con las alternativas disponibles.

ANEXO

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES DE LOS AUTORES/REVISORES DE LA EVALUACIÓN

Los autores/revisores de este informe, Miguel Isidoro García y Ana Lozano Blázquez declaran:

-No tener ningún contrato con las compañías farmacéuticas que tienen registrado el medicamento que se evalúa, ni tampoco con los laboratorios que compiten comercialmente con el mismo.

-No beneficiarse de ninguna beca o ayuda por parte de dichas compañías.

-No tener ninguna otra relación personal, comercial o profesional que pueda influir en la valoración objetiva y científica del medicamento

Nombre, fecha y firma**:**

-Hacer constar en caso de no cumplir alguno de estos requisitos anteriores
-Hacer constar si se participa como investigador en un ensayo clínico cuyo promotor es el laboratorio cuyo medicamento que se evalúa.

Instrucciones "Declaración de conflicto de intereses":

-Se consideran contrato, becas y ayudas:

-De importe superior a 2.000 € anuales
-Vigentes en la actualidad y en el periodo de un año anterior a la fecha de la declaración.
-Contratos para actividades promocionales de los laboratorios como por ejemplo participación como ponente en mesas redondas, simposiums y presentaciones de nuevos medicamentos organizadas por las compañías farmacéuticas
-Cualquier tipo de beca o ayuda financiada por el laboratorio de forma directa.
-Cualquier otra relación que los autores consideren de interés declarar

-No se consideran para la declaración de conflicto de intereses

-Ayudas puntuales para asistencia a cursos y congresos
-Participación como ponente en actividades docentes y científicas organizadas por sociedades científicas

9.- BIBLIOGRAFÍA.

[1] Ficha técnica de la especialidad Glypressin, disponible en: https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=61412&formato=pdf&formulario=FICHAS

[2] Ioannou G, Doust J, Rockey DC. Terlipresina par la hemorragia aguda de várices esofágicas (Revisión Cochrane traducida). La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4.
[3] Gluud LL, Kjaer MS, Christensen E. Terlipresina para el síndrome hepatorrenal (Revisión Cochrane Traducida). La Biblioteca Cochrane Plus 2008, Número 4.
[4] Garcia-Tsao G, et al. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. AASLD Practice Guidelines 2007.
[5] Management of acute upper and lower gastrointestinal bleeding. A national Clinical Guideline. Scottish Intercollegiate National Guideline 2008. Disponible en: www.sign.ac.uk
[6] Rev. Prescrire Internacional 2006; 86 (15): 220.