



## CARTAS CIENTÍFICAS

## La noradrenalina como tratamiento médico alternativo a la terlipresina en el manejo del síndrome hepatorenal tipo 1



### Noradrenaline as an alternative medical treatment to terlipressin in the management of hepatorenal syndrome type 1

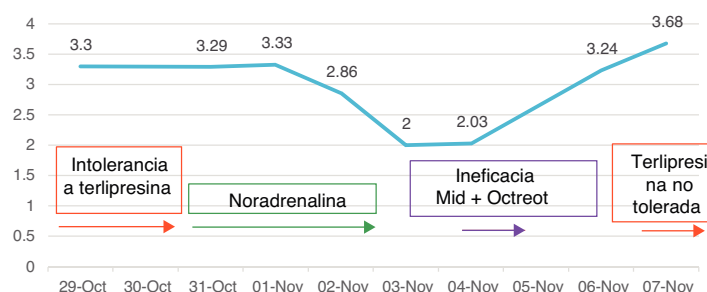
El síndrome hepatorenal (SHR) tipo 1 es un fracaso renal funcional secundario a una vasodilatación esplácnica y una intensa vasoconstricción renal en personas con enfermedad hepática avanzada. Es indicación de trasplante hepático por su alta tasa de mortalidad. Se utilizan distintos vasoconstrictores espláncnicos como puente hasta el trasplante, siendo la terlipresina el más estudiado.

Presentamos el caso de una mujer de 62 años con cirrosis hepática de origen alcohólico, que ingresó en octubre de 2014 por ascitis y disfunción renal tras un postoperatorio tórpido de una hernia umbilical (Child-Pugh B9, MELD 25). Tras excluir otras causas, se diagnosticó de SHR tipo 1, con una creatinina de 3,59 mg/dl, siendo su valor basal de 0,65 mg/dl. El líquido ascítico no tenía datos de peritonitis bacteriana espontánea (PBE). Se inició tratamiento con albúmina intravenosa (i.v.) y terlipresina (1 mg cada 4 h i.v.). La aparición de diarrea y calambres abdominales obligaron a su retirada tras dos intentos en días consecutivos. Posteriormente, con una creatinina de 3,29 mg/dl, se inició tratamiento bajo monitorización con albúmina (1 g/kg el primer día, posteriormente 40 g cada 2 h) y noradrenalina i.v. en perfusión continua. Se inició a 0,3 mg/h (0,1 mcg/kg/min) y se ajustó en función de la presión arterial y la diuresis, con el objetivo de alcanzar un aumento de la presión arterial media de al menos 10 mmHg, para lo que precisó una dosis máxima de 0,9 mg/h. La respuesta fue favorable y a los 3 días, tras un descenso de creatinina del 36% (2,0 mg/dl), se retiró la perfusión y se inició midodrina oral (7,5 mg cada 8 h) y octreotida subcutánea (100 mcg cada 8 h) con albúmina, en un intento de que pudiese continuar el tratamiento de forma ambulatoria. Sin embargo, se suspendieron por ineficacia 3 días más tarde (creatinina 3,24 mg/dl). Se inició una vez más tratamiento con terlipresina y fue retirada de nuevo por intolerancia (fig. 1). Se reinició entonces la noradrenalina, el único tratamiento que había mostrado buena tolerabilidad y eficacia. Fue retirada por respuesta completa a los 4 días (creatinina < 1,5 mg/dl), sin efectos secundarios, y reiniciada posteriormente hasta

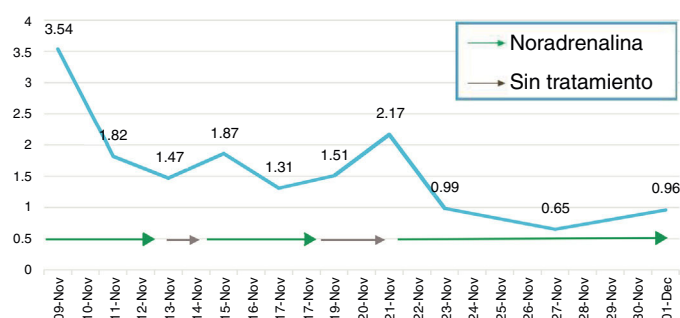
en dos ocasiones más por recaída, durante 5 y 10 días, hasta alcanzar un valor de creatinina de 0,96 mg/dl (fig. 2). A los 10 días de ser suspendida por última vez, fue dada de alta con una creatinina de 0,70 mg/dl. Dos meses más tarde se realizó el trasplante hepático.

El SHR es la tercera causa de deterioro de la función renal en pacientes con cirrosis y ascitis (20%), por detrás del fracaso renal prerrenal (48%) y la necrosis tubular aguda (32%)<sup>1</sup>. En el SHR tipo 1 este deterioro progresa rápidamente, generalmente tras un factor precipitante, que en nuestro caso fue el tórpido postoperatorio de la hernia umbilical. Fisiopatológicamente, contribuyen a su desarrollo la vasodilatación esplácnica, la activación de sistemas vasoconstrictores compensadores, y el deterioro de la función cardíaca en los pacientes cirróticos. El tratamiento de elección es el trasplante hepático por su alta tasa de mortalidad. Los vasoconstrictores espláncnicos aumentan el número de pacientes que sobreviven hasta el trasplante y mejoran el pronóstico tras el mismo<sup>2</sup>. En Europa el vasoconstrictor más utilizado es la terlipresina. Su eficacia se ha comprobado mediante estudios controlados con placebo<sup>3</sup>. Sin embargo, no está disponible en muchos países. La diarrea y los calambres abdominales son, entre otros, efectos secundarios frecuentemente descritos que dificultan su tolerabilidad. Actualmente, sin embargo, existe un estudio controlado publicado en 2016 en el que la terlipresina en infusión continua ha mostrado una mejor tolerancia a dosis menores de la requerida en bolos<sup>4</sup>.

Los alfa-adrenérgicos (noradrenalina, midodrina) constituyen un tratamiento alternativo si la terlipresina no está disponible o en casos como este, por intolerancia o ineficacia. La noradrenalina está disponible a nivel mundial y es más económica que la terlipresina. Su eficacia en SHR tipo 1 fue estudiada por primera vez en 2002. Se han realizado tres estudios que comparan la eficacia de la noradrenalina con la terlipresina en el SHR tipo 1 y uno en el SHR tipo 2, sin que ninguna estrategia se haya mostrado superior<sup>5-8</sup>. No se dispone de estudios controlados sin vasoconstrictor que evalúen la eficacia de la noradrenalina. Esta se ha relacionado con menos efectos adversos, principalmente por la frecuencia con que los tratados con terlipresina padecen síntomas abdominales<sup>5,6</sup>. A nivel cardiovascular se han mostrado igualmente seguros. Los pacientes tratados con noradrenalina parecen presentar menor disminución en la puntuación MELD que los tratados con terlipresina, por un supuesto empeoramiento de la función hepática al disminuir el flujo sanguíneo hepático, sin que se haya demostrado una isquemia hepática significativa<sup>6</sup>.



**Figura 1** Evolutivo de la creatinina y tratamientos administrados durante la hospitalización.



**Figura 2** Evolutivo de la creatinina desde la introducción de la noradrenalina.

En todos los estudios se hace referencia al mayor coste de la terlipresina<sup>9</sup>. Solo en uno se ha mostrado un menor coste de esta estrategia, al considerar no solo el precio del fármaco sino también el coste asociado a la estancia en unidades especializadas que requiere la noradrenalina<sup>10</sup>.

En conclusión, la noradrenalina es una alternativa eficaz y segura en el tratamiento del SHR tipo 1, con menos efectos adversos y mayor disponibilidad que la terlipresina. Hacen falta más estudios para aclarar si el coste añadido que supone su administración en unidades de cuidados intensivos hace que esta estrategia sea la más coste-efectiva.

## Bibliografía

- Moreau R, Lebrec D. Acute renal failure in patients with cirrhosis: Perspectives in the age of MELD. *Hepatology*. 2003;37:233–43.
- Angeli P, Merkel C. Pathogenesis and management of hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis. *J Hepatol*. 2008;48 Suppl. 1:S93–103.
- Sanyal A, Boyer T, Garcia-Tsao G, Regenstein F, Rossaro L, Teuber P, et al. A prospective, randomized, double blind, placebo controlled trial of terlipressin for type 1 hepatorenal syndrome. *Hepatology*. 2006;44 Suppl.:694A.
- Cavallin M, Piano S, Romano A, Fasolato S, Frigo AC, Benetti G, et al. Terlipressin given by continuous intravenous infusion versus intravenous boluses in the treatment of hepatorenal syndrome: A randomized controlled study. *Hepatology*. 2016;63:983–92.
- 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;103:1689–97.
- 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;47:499–505.

- 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;56:1293–8.
- 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;33:1187–93.
- 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;9:e107466.
- Mattos AZ, Mattos AA, Ribeiro RA. Terlipressin versus noradrenaline in the treatment of hepatorenal syndrome: Systematic review with meta-analysis and full economic evaluation. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2016;28:345–51.

Carmen Sendra<sup>a,\*</sup>, María del Pilar Silva Ruiz<sup>b</sup>,  
María Teresa Ferrer Rios<sup>a</sup>, José Carlos Alarcón García<sup>c</sup>  
y Juan Manuel Pascasio Acevedo<sup>a</sup>

<sup>a</sup> UGC Aparato Digestivo, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

<sup>b</sup> UGC Aparato Digestivo, Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva, España

<sup>c</sup> Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: csendra.fernandez@gmail.com  
(C. Sendra).

<https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2017.08.007>  
0210-5705/

© 2017 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.