



INFORME TECNICO DFAU-UFURM-DIGEMID/MINSA

Proceso:	Revisión y actualización de Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)
Solicitante:	Equipo Técnico para el proceso de revisión y actualización del PNUME

I. DATOS DE LA SOLICITUD

Medicamento solicitado:	Albúmina 20% inyectable x 50mL
Institución que lo solicita	Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Sur – Arequipa
Indicación solicitada:	Síndrome hepatorenal
Número de casos anuales:	108 casos
Motivo de la solicitud	Criterios fundamentales: Medicamento de eficacia y seguridad demostrada para cubrir un vacío terapéutico importante. Criterios complementarios: Disponibilidad: La albúmina se encuentra disponible en el mercado nacional.

II. DATOS DEL MEDICAMENTO

Denominación Común Internacional:	Albúmina
Formulación propuesta para inclusión	Albúmina 20% inyectable
Verificación de Registro Sanitario¹:	03 Registros Sanitarios vigentes
Alternativas en el PNUME²:	-----

III. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

a. PREGUNTA CLÍNICA

¿La albúmina en comparación con otros expansores del volumen plasmático ambos asociados a los vasoconstrictores, mejora la función renal en pacientes adultos con el síndrome hepatorenal?

P	Pacientes adultos con síndrome hepatorenal
I	Vasoconstrictores + albúmina
C	Vasoconstrictores + otros expansores del volumen plasmático
O	Resolución del síndrome hepatorenal (definido como una caída en la creatinina sérica por debajo de 1.5mg/dL [133 micromol/L]) Tasa de supervivencia Mortalidad Eventos adversos

¹ SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso octubre 2018.

² Resolución Ministerial N° 399-2015-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2015. Fecha de acceso octubre 2018.

b. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Tipos de estudios:

La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó siguiendo las recomendaciones de la Pirámide jerárquica de la evidencia propuesta por Haynes³ y se consideró los siguientes estudios:

- Sumarios y guías de práctica clínica.
- Revisiones sistemáticas y/o meta-análisis.
- Ensayos Controlados Aleatorizados (ECA).
- Estudios Observacionales (cohortes, caso y control, descriptivos).

No hubo limitaciones acerca de la fecha de publicación o el idioma para ningún estudio.

Fuentes de información:

- De acceso libre
 - Bases de datos: TripDataBase, Pubmed, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CDR) The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INHATA), GENESIS, Medscape, Medline, The Cochrane Library, ICI SISMED, SEACE, Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos.
 - Páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria, NICE, SIGN y otras páginas (colegios, sociedades, asociaciones, revistas médicas).
- Bases de datos de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): DynaMed, UpToDate, BestPractice, Micromedex, Newport, Uppsala Monitoring.

Fecha de búsqueda: La búsqueda sistemática fue realizada hasta Octubre 2018

Términos de Búsqueda: Medline/Pubmed

Considerando la pregunta PICO se construyó una estrategia de búsqueda en Medline/Pubmed. Sin restricciones del idioma. A continuación se detalla la estrategia de búsqueda:

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado
Cochrane Library	Hepatorenal Syndrome AND albumin Resultados: 01 Revisión sistemática	RS: 0

³ Alper BS, Haynes RB. EBHC pyramid 5.0 for accessing preappraised evidence and guidance. Evid Based Med. 2016; 21(4):123-5.

Medline/Pubmed	("Hepatorenal Syndrome/drug therapy"[Mesh]) AND ("Serum Albumin"[Mesh] OR albumin, serum OR plasma albumin) AND ("Plasma Substitutes"[Mesh] OR "crystalloid solutions" [Supplementary Concept] OR "Dextrans"[Mesh]) Resultados: 07 referencias Filters activated: Systematic Reviews, Meta-Analysis: 02 Randomized Controlled Trial: 0 Clinical trial: 1	- Ensayo Controlado Aleatorizado (ECA): 0 - Revisión Sistemática: 0 - Evaluacion económica: 1 - Ensayo clínico: 1 - Reporte de casos:1
-----------------------	---	--

IV. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA

El *síndrome hepatorenal (SHR)* es el desarrollo de insuficiencia renal en pacientes con hepatopatía grave (aguda o crónica) en ausencia de cualquier otra causa identificable de patología renal⁴.

Epidemiología⁵

El síndrome hepatorenal (SHR) se notificó:

- En aproximadamente el 4% de los pacientes con cirrosis descompensada
 - 18% de probabilidad acumulada de desarrollar SHR a 1 año.
 - 39% de probabilidad acumulada de desarrollar SHR a los 5 años.
- Aproximadamente el 30% de los pacientes con cirrosis y peritonitis bacteriana espontánea.

El 45,8% de los pacientes con cirrosis e insuficiencia renal pueden tener síndrome hepatorenal.

- Según un estudio transversal.
- 253 pacientes con cirrosis e insuficiencia renal evaluados para la prevalencia de HRS.
- 116 pacientes (45,8%) tenían SHR
 - 76 pacientes tuvieron SHR tipo 1
 - 40 pacientes tuvieron SHR tipo 2
- 36% de los casos se presume debido a la falta de criterios diagnósticos completos.
- El 8% de los casos tenía nefropatía orgánica.

Etiología⁶

El síndrome hepatorenal (SHR) se desarrolla de forma espontánea en pacientes con cirrosis que no reúnen los criterios objetivos para un evento desencadenante, salvo insuficiencia hepática progresiva. Si bien el SHR se presenta predominantemente en la cirrosis avanzada, también se puede desarrollar en otras hepatopatías crónicas asociadas con insuficiencia hepática grave e hipertensión portal, como la hepatitis

⁴ Best Practice. Hepatorenal Syndrome [En línea]. [Fecha de consulta: Octubre 2018]. URL disponible en: <http://bestpractice.bmj.com>

⁵ Hepatorenal syndrome. DynaMed powered by EBSCOhost® [En línea]. [Updated 2018 May 18]. [Fecha de consulta: Octubre 2018]. URL disponible en: <http://dynamed.ebscohost.com>

⁶ Best Practice. Hepatorenal Syndrome [En línea]. [Fecha de consulta: Octubre 2018]. URL disponible en: <http://bestpractice.bmj.com>

alcohólica o una insuficiencia hepática aguda. La cirrosis es, generalmente, una consecuencia de la hepatitis infecciosa o del alcoholismo crónico.

Fisiopatología⁷

En la fisiopatología del síndrome hepatorenal (SHR) participan cuatro factores primarios:

- La vasodilatación sistémica conduce a una disminución moderada de la presión arterial.
- La activación del sistema nervioso simpático conduce a una vasoconstricción renal y alteraciones en la autorregulación renal que hacen que el flujo sanguíneo renal dependa mucho más de la presión arterial media.
- Se produce una alteración relativa de la función cardíaca de manera que, aunque se incremente el gasto cardíaco, este incremento no resulta adecuado para mantener la presión arterial. En la cirrosis, esto se denomina cardiomiopatía cirrótica.
- Se produce un aumento en la formación de vasoconstrictores renales como el tromboxano A₂, los F₂-isoprostanos, la endotelina-1, los cisteinil-leucotrienos, aunque su función exacta en la patogénesis del SHR es poco clara.

Clasificación clínica del síndrome hepatorenal⁸

El síndrome hepatorenal (SHR) se subdivide en SHR tipo 1 y tipo 2. La clasificación en dos tipos se realiza simplemente para asegurarse que los investigadores puedan distinguir un grupo de otro, dado que existe mucha confusión en la bibliografía, con diversas publicaciones de investigaciones en las que ambos grupos aparecen mezclados, cuando se trata, claramente, de dos formas totalmente distintas de desarrollar insuficiencia renal en la cirrosis.

Tipo 1

- Daño renal agudo que avanza rápidamente al duplicarse la creatinina sérica inicial hasta alcanzar un valor de más de 221 micromol/L (2.5mg/dL) en menos de 2 semanas.
- Puede aparecer de forma espontánea, pero suele desarrollarse tras un evento desencadenante, especialmente luego de una peritonitis bacteriana espontánea (PBE).
- Asociada con alteración de las funciones hepática y cardíaca, así como también con encefalopatías.
- Mal pronóstico.

Tipo 2

- Insuficiencia renal moderada, que no reúne los criterios para el tipo 1 que tiende a fluctuar con el transcurso del tiempo y puede transformarse en SHR tipo 1 si se producen más lesiones, como el desarrollo de PBE.
- Asociada con la ascitis refractaria o ascitis resistente a diuréticos.
- Evolución de progresión lenta o sostenida.

⁷ Best Practice. Hepatorenal Syndrome [En línea]. [Fecha de consulta: Octubre 2018]. URL disponible en: <http://bestpractice.bmj.com>

⁸ Best Practice. Hepatorenal Syndrome [En línea]. [Fecha de consulta: Octubre 2018]. URL disponible en: <http://bestpractice.bmj.com>

Pronóstico

El pronóstico para los pacientes con síndrome hepatorenal (SHR) es desfavorable.

El **SHR tipo 1** tiene una supervivencia hospitalaria inferior a un 10%, y una mediana de supervivencia de 2 semanas.

El **SHR tipo 2** tiene una mediana de supervivencia de aproximadamente 6 meses. La gravedad de la hepatopatía subyacente es un factor que incide en la capacidad de recuperación de la insuficiencia renal. La supervivencia de 1 año para el SHR tipo 2 es de un 38.5%.

En pacientes con SHR, la supervivencia de 5 años tras un trasplante de hígado es de aproximadamente un 60%. Este valor es significativamente más bajo que en los pacientes que no padecen SHR (68%).

V. DESCRIPCION DEL MEDICAMENTO

ALBUMINA⁹

a. FARMACODINAMIA

La albúmina humana es cuantitativamente más de la mitad de la proteína total del plasma y representa cerca del 10% de la actividad de síntesis proteica del hígado.

Datos fisicoquímicos: La solución de albúmina humana 40 a 50g/L tiene efecto ligeramente hipooncótico respecto al plasma normal. La albúmina humana 200g/L tiene un correspondiente efecto hiperoncótico.

La función fisiológica más importante de la albúmina resulta de su contribución a la presión oncótica de la sangre y a su función transportadora. La albúmina estabiliza el volumen sanguíneo circulante y es un transportador de hormonas, enzimas, medicamentos y toxinas.

b. FARMACOCINÉTICA

En condiciones normales, el contenido de albúmina total intercambiable es de 4-5g/kg de peso corporal del cual el 40-45% está presente intravascularmente y el 55-60% se encuentra en el espacio extravascular. La permeabilidad capilar aumentada alterará la cinética de la albúmina y puede producir una distribución anormal en casos tales como quemaduras graves o shock séptico.

En condiciones normales, la vida media de la albúmina es de alrededor de 19 días. El equilibrio entre la síntesis y el catabolismo se consigue normalmente por retroalimentación. La eliminación es primordialmente intracelular y se debe a las proteasas lisosómicas.

En individuos sanos, menos del 10% de la albúmina perfundida abandona el compartimento intravascular durante las 2 primeras horas tras la perfusión. Existe una

⁹ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). [En línea]. [Fecha de consulta: Octubre 2018]. URL disponible en: <http://www.aemps.gob.es>

variabilidad individual considerable en el efecto sobre el volumen plasmático. En algunos pacientes el volumen plasmático puede permanecer aumentado durante algunas horas. Sin embargo, en enfermos críticos, la albúmina puede abandonar el espacio vascular en cantidades notables a una velocidad impredecible.

VI. TRATAMIENTO

a. SUMARIOS

UPTODATE, *Hepatorenal syndrome (2018)*¹⁰. Los autores de este sumario recomiendan lo siguiente:

Aproximación a la terapia:

La terapia ideal para el síndrome hepatorenal es la mejora de la función hepática por la recuperación de la hepatitis alcohólica, el tratamiento de la hepatitis B descompensada con una terapia antiviral eficaz, la recuperación de la insuficiencia hepática aguda o el trasplante hepático. La capacidad de la función hepática para mejorar con la abstinencia del alcohol y la terapia antiviral eficaz de la hepatitis B es notable.

Sin embargo, cuando la mejora de la función hepática no es posible a corto plazo, recomiendan que se inicie un tratamiento médico para tratar de revertir la lesión renal aguda asociada con el síndrome hepatorenal. Sus sugerencias con respecto a la elección de la terapia médica dependen de varios factores, entre ellos: si el paciente ingresa en la unidad de cuidados intensivos; la disponibilidad de ciertos medicamentos, para los cuales existe variabilidad nacional y regional; y si el paciente es candidato para trasplante de hígado:

- En pacientes con síndrome hepatorenal que ingresan en la unidad de cuidados intensivos, sugieren un tratamiento inicial con norepinefrina en combinación con albúmina en lugar de otras terapias médicas. La norepinefrina se administra por vía intravenosa como una infusión continua (0,5 a 3mg/h) con el objetivo de elevar la presión arterial media en 10 mmHg, y la albúmina se administra durante al menos dos días como un bolo intravenoso (1g/kg por día [100g máximo]). La vasopresina intravenosa también puede ser efectiva, comenzando a 0.01 unidades/min.

Un meta-análisis de siete ensayos abiertos que incluyeron 306 pacientes con síndrome hepatorenal tipo 1 comparó la terapia con terlipresina más albúmina versus norepinefrina más albúmina. Se obtuvieron los siguientes resultados, ninguno de los cuales fue estadísticamente significativo:

- Resolución del síndrome hepatorenal (definido como una caída en la creatinina sérica por debajo de 1.5mg/dL [133 micromol/L]) ocurrió en el 55% de los pacientes que recibieron terlipresina y el 53% de los pacientes que reciben norepinefrina.
- La tasa de supervivencia a 30 días fue del 42% en ambos grupos.

¹⁰ Bruce A Runyon, MD. Hepatorenal syndrome. UpToDate® [Internet]. Actualizado Sep 2018 [Fecha de consulta: Octubre 2018]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>

Aunque la eficacia de la terlipresina y la norepinefrina fueron similares, los eventos adversos fueron más frecuentes con la terlipresina. Además, el costo de la terapia con terlipresina es más de tres veces el costo de la terapia con norepinefrina. Por lo tanto sugieren norepinefrina en lugar de terlipresina u otras terapias médicas.

- En pacientes con síndrome hepatorenal que **no** ingresan en la unidad de cuidados intensivos, sus sugerencias dependen de la disponibilidad de ciertos medicamentos:
 - Cuando la terapia con terlipresina esta disponible, sugieren un tratamiento inicial con terlipresina en combinación con albúmina en lugar de midodrina, octreotida y albúmina. La terlipresina se administra como un bolo intravenoso (1 a 2mg cada cuatro a seis horas) y la albúmina se administra durante dos días como un bolo intravenoso (1g/kg por día [100g máximo]), seguida de 25 a 50 gramos por día hasta que se suspenda la terapia con terlipresina.
 - Cuando no se dispone de terapia con terlipresina, sugieren un tratamiento inicial con una combinación de midodrina, octreotida y albúmina. Midodrina se administra por vía oral (7,5 a 15mg por vía oral tres veces al día), octreotida se administra como una infusión intravenosa continua (50mcg/h) o por vía subcutánea (100 a 200mcg tres veces al día, y se administra albúmina durante dos días como un bolo intravenoso (1g/kg por día [100g máximo]), seguido de 25 a 50 gramos por día hasta que se suspende la terapia con midodrina y octreotida.
- En pacientes altamente seleccionados que no responden a la terapia médica con los regímenes anteriores, que están a la espera de un trasplante de hígado y que se consideran lo suficientemente bien como para someterse al procedimiento, la derivación portosistémica intrahepática transyugular (TIPS) a veces es exitosa. Sin embargo, este procedimiento está asociado con numerosas complicaciones.
- En pacientes que no responden a las terapias anteriores, desarrollan una función renal severamente dañada, no se consideran candidatos para TIPS y son candidatos para trasplante de hígado o tienen una forma reversible de lesión hepática y se espera que sobrevivan, recomiendan diálisis como un puente para el trasplante de hígado o la recuperación del hígado. La hemodiálisis suele ser difícil de realizar en pacientes con síndrome hepatorenal, y la supervivencia generalmente está limitada por la gravedad de la insuficiencia hepática, así como por la insuficiencia respiratoria concurrente.
- El objetivo de la terapia médica o TIPS en pacientes con síndrome hepatorenal es la reversión de la lesión renal aguda. Además, cuando los pacientes reciben tratamiento con norepinefrina, terlipresina o midodrina más octreotida, el objetivo

inmediato del tratamiento es aumentar la presión arterial media en aproximadamente 10 a 15mmHg.

- Los autores refieren que en pacientes tratados con norepinefrina, terlipresina u octreotida, generalmente tratan durante un total de dos semanas. Sin embargo, ellos y otros ocasionalmente tratan a estos pacientes por períodos más prolongados (hasta un mes o más) si hay alguna mejora en la función renal pero no completa después de dos semanas de tratamiento. En los pacientes que responden a la terapia, ocasionalmente tratan indefinidamente con midodrina para mantener una presión arterial media más alta (o hasta el trasplante de hígado o la resolución de la lesión hepática). En contraste, si un paciente no mejora la función renal después de dos semanas, la terapia con estos medicamentos puede considerarse inútil.
- Las siguientes terapias pueden prevenir el desarrollo del síndrome hepatorenal en estos pacientes:
 - En pacientes con peritonitis bacteriana espontánea, recomendamos la administración de albúmina intravenosa (1,5g/kg) en el momento del diagnóstico de infección y otra dosis de albúmina (1g/kg) en el día 3 del tratamiento con antibióticos.
 - En pacientes seleccionados con cirrosis y ascitis, recomendamos el tratamiento crónico con norfloxacino (400mg/día). Una discusión de qué pacientes deberían recibir terapia crónica con norfloxacino, así como la evidencia de esta recomendación graduada, se presenta en otra parte.
- Sin terapia, la mayoría de los pacientes con síndrome hepatorenal mueren a las pocas semanas de la aparición de la insuficiencia renal. El resultado de los pacientes con síndrome hepatorenal, así como la recuperación de la función renal, depende en gran medida de la reversión de la insuficiencia hepática, ya sea espontánea, después de una terapia médica o después de un trasplante de hígado exitoso.

DYNAMED, *Hepatorenal syndrome* (2018)¹¹. Los autores de este sumario recomiendan lo siguiente:

- En pacientes con hiponatremia dilucional, considerar:
 - Restricción de líquidos de 1 litro por día.
 - Vaptanos (IV conivaptan o tolvaptan oral)
- El trasplante de hígado es el tratamiento más efectivo para todos los pacientes con síndrome hepatorenal.

¹¹ Hepatorenal syndrome. DynaMed powered by EBSCOhost® [En línea]. [Updated 2018 May 18]. [Fecha de consulta: Octubre 2018]. URL disponible en: <http://dynamed.ebscohost.com>

- Referencias prioritarias para trasplante de hígado recomendadas para pacientes con cirrosis, ascitis y síndrome hepatorenal tipo 1 o tipo 2 (*AASLD Clase I, Nivel B*)
- Tratar el síndrome hepatorenal antes del trasplante de hígado para mejorar la morbilidad y la mortalidad después del trasplante (*EASL Strong-recomendación, evidencia de alta calidad*)
- Considerar el trasplante combinado de hígado y riñón para:
 - Pacientes que requieren > 12 semanas de soporte renal (*EASL recomendación débil, evidencia de calidad moderada*)
 - Insuficiencia hepática y enfermedad renal crónica con tasa de filtración glomerular ≤ 30 mL/minuto, lesión renal aguda con diálisis > 8 semanas, o > 30% de glomeruloesclerosis o fibrosis en muestras de biopsia renal (*AASLD Clase I, Nivel B*)
 - Insuficiencia renal aguda o síndrome hepatorenal con niveles séricos de creatinina ≥ 2 mg/dL (177 μ mol/L) y tratamiento con diálisis durante > 8 semanas.
 - Enfermedad renal terminal asociada con cirrosis e hipertensión portal sintomática o gradiente de presión venosa hepática ≥ 10 mm Hg.
- Los tratamientos previos al trasplante de hígado incluyen
 - Vasoconstrictores más albúmina considerados como tratamiento de primera línea antes del trasplante de hígado en pacientes con síndrome hepatorenal tipo 1 o tipo 2 (creatinina sérica > 2 mg/dL [177 μ mol/L])
 - La terlipresina aumenta la reversión del síndrome hepatorenal (*evidencia de nivel 1 [probable confiable]*) y puede reducir la mortalidad, pero puede aumentar los eventos cardiovasculares (*evidencia de nivel 2 [nivel medio]*)
 - La norepinefrina parece tan efectiva como la terlipresina y se asocia con menos efectos adversos en pacientes con síndrome hepatorenal tipo 1 o tipo 2 (*evidencia de nivel 2 [nivel medio]*)
 - La vasopresina más albúmina o la vasopresina en combinación con octreotida más albúmina puede ser más efectiva que la octreotida más albúmina para el tratamiento del síndrome hepatorenal (*evidencia de nivel 2 [nivel medio]*)
 - La combinación de octreotida más midodrina más albúmina puede mejorar la supervivencia sin trasplante y la supervivencia a 30 días en pacientes con síndrome hepatorenal (*evidencia de nivel 2*)

[*nivel medio*]), pero la evidencia del beneficio de la función renal es inconsistente

- La paracentesis de gran volumen con albúmina IV puede ser útil para reducir el malestar en pacientes con ascitis tensa y síndrome hepatorenal tipo 1 (*recomendación EASL Strong, evidencia de calidad moderada*)
- Se ha informado que la hemodiálisis a largo plazo prolonga la supervivencia, pero se asocia con altas tasas de hospitalización y eventos adversos en pacientes con síndrome hepatorenal tipo 1 (*nivel 3 [sin evidencia directa]*)
- Se informó que la derivación portocaval intrahepática transyugular (TIPS) mejoró
 - Función renal en pacientes con hepatitis alcohólica aguda grave complicada por síndrome hepatorenal (*nivel 3 [sin pruebas directas]*)
 - Supervivencia y función renal en pacientes con cirrosis no trasplantable y síndrome hepatorenal (*nivel 3 [sin pruebas directas]*)

Contexto del tratamiento

- Considerar la unidad de cuidados intensivos o semi-intensivos para el tratamiento de pacientes con síndrome hepatorenal tipo 1 (HRS) (*EASL, recomendación fuerte, evidencia de alta calidad*)
- El ambulatorio suele ser suficiente para el tratamiento de pacientes con HRS tipo 2.

BEST PRACTICE, Hepatorenal Syndrome (2018)¹² Los autores de este sumario recomiendan lo siguiente:

La recuperación renal rara vez ocurre en ausencia de recuperación hepática. El objetivo clave es apoyar al paciente y revertir los cambios hemodinámicos hasta que los factores desencadenantes de la insuficiencia renal se corrijan, hasta que la exacerbación hepática (como la descompensación causada por exceso de alcohol) se supere o hasta que exista disponibilidad para un trasplante de hígado.

Tratamiento inicial

Todos los pacientes con presunto síndrome hepatorenal (SHR) deben someterse a un ensayo de bolo de líquidos con hasta 1.5L de solución de albúmina humana o solución salina normal para evaluar la respuesta renal. Si la insuficiencia renal se debe a hipovolemia, mejorará tras el bolo de líquidos. No habrá mejoría en pacientes con SHR.

¹² Best Practice. Hepatorenal Syndrome [En línea]. [Fecha de consulta: Octubre 2018]. URL disponible en: <http://bestpractice.bmj.com>

También se administran antibióticos no nefrotóxicos de amplio espectro (como la ceftriaxona) hasta que se conozcan los resultados de los cultivos. Los cultivos negativos y la insuficiencia renal persistente indican SHR.

Pacientes que cumplen con los criterios diagnósticos para el síndrome hepatorenal (SHR)

Terlipresina (un análogo de la vasopresina) más albúmina es el enfoque terapéutico de primera línea para el SHR tipo 1 en países en los que su uso está aprobado. Puede prolongar la supervivencia a corto plazo, disminuir la mortalidad (especialmente la mortalidad causada por el SHR) y mejorar la función renal en pacientes con SHR tipo 1, pero también puede aumentar los eventos adversos. La terlipresina también podría revertir el SHR tipo 1; el ensayo REVERSE es un estudio en curso que se espera que confirme este hallazgo. El tratamiento debe apuntar a una creatinina sérica de <133 micromol/L (<1.5 mg/dL). La terlipresina se administra como un bolo intravenoso y la dosis se incrementa si la creatinina sérica no disminuye por lo menos en un 25% luego de 3 días.

Se puede usar un tratamiento médico con midodrina, octreótido y albúmina como una alternativa a la terlipresina más albúmina, aunque solo se la considera como una medida provisoria hasta que se pueda realizar un trasplante de hígado, puesto que rara vez revierte la afección. Por otro lado, la terapia mejora la tasa de filtración glomerular (TFG) en pacientes con SHR y también puede mejorar la supervivencia, especialmente para el SHR tipo 1. La midodrina es un vasoconstrictor, mientras que el octreótido inhibe la liberación de vasodilatadores endógenos. Estos fármacos trabajan de forma sinérgica para mejorar la hemodinamia renal. El objetivo es aumentar la presión arterial media a >85 mmHg.

La administración de vasopresina más albúmina o de noradrenalina (norepinefrina) más albúmina son opciones alternativas a la terlipresina más albúmina y al tratamiento médico con midodrina, octreótido y albúmina. Un estudio reveló que la noradrenalina (norepinefrina) presenta una eficacia similar a la terlipresina en el SHR tipo 2.

Tratamientos alternativos

La derivación portosistémica intrahepática transyugular (TIPS) es un tratamiento alternativo en pacientes que no responden a los vasoconstrictores. Se utiliza en pacientes que no padecen una insuficiencia hepática grave (bilirrubina sérica alta, con puntuación >12 en la escala de Child-Pugh, encefalopatía hepática grave), en los cuales los vasoconstrictores no han podido mejorar la función renal. La TIPS funciona como una derivación portocava de lado a lado y sirve para aliviar la hipertensión portal.

Este tratamiento raras veces revierte la afección, y se lo considera una medida temporal hasta que se pueda realizar un trasplante de hígado.

Trasplante de hígado

El trasplante de hígado es el único tratamiento definitivo para el síndrome hepatorenal (SHR). La decisión para el trasplante de un recurso limitado es compleja y depende de la gravedad de la enfermedad y del pronóstico probable. La edad avanzada, las

comorbilidades graves, el alcoholismo y la infección son contraindicaciones para un trasplante de hígado.

Terapias de soporte

Se debe vigilar estrechamente el estado de los líquidos, la diuresis y los electrolitos séricos de los pacientes. En particular, se debe evitar que los pacientes desarrollen hiponatremia grave.

La paracentesis terapéutica se indica en caso de haber una acumulación sintomática de ascitis.

Es posible que los pacientes necesiten una hemofiltración continua en caso de complicaciones de la insuficiencia renal, como alteraciones graves de los electrolitos, sobrecarga de volumen o acidosis metabólica.

Es importante la inmunización con vacunas antigripales y antineumocócicas puesto que se trata de pacientes inmunocomprometidos.

Un soporte hepático extracorpóreo puede mejorar la encefalopatía aunque no disminuye la mortalidad.

b. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA (INTERNACIONALES)

EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER (EASL) (2010)¹³

Recomiendan:

Manejo de síndrome hepatorenal de tipo 1

El tratamiento farmacológico del síndrome hepatorenal de tipo 1 con terlipresina (1mg/4–6 h en bolo intravenoso) combinada con albúmina se debe considerar como la opción de primera línea para el SHR de tipo 1. El objetivo del tratamiento es mejorar la función renal lo suficiente como para reducir la creatinina sérica a menos de 133µmol/L (1,5mg/dL) (Respuesta completa). Si la creatinina sérica no se reduce al menos un 25% tras 3 días, la dosis de terlipresina se debe aumentar hasta un máximo de 2mg/4 h. Para pacientes con respuesta parcial (la creatinina sérica no baja de <133µmol/L) o en aquellos pacientes sin reducción de la creatinina sérica el tratamiento debe ser discontinuado en un plazo de 14 días (*Nivel A1*).

Las contraindicaciones al tratamiento con terlipresina incluyen enfermedades cardiovasculares isquémicas. Los pacientes tratados con terlipresina deben ser monitorizados estrechamente para descartar el desarrollo de arritmias cardíacas o signos de isquemia esplácnica o digital y sobrecarga de líquidos, y en caso que aparezca el tratamiento debe ser modificado o parado. La recurrencia de SHR de tipo 1 tras discontinuar el tratamiento con terlipresina es relativamente rara. Se debe repetir el tratamiento con terlipresina y este frecuentemente tiene éxito (*Nivel A1*).

¹³ Guías de práctica clínica de la EASL sobre el manejo de la ascitis, la peritonitis bacteriana espontánea, y el síndrome hepatorenal en la cirrosis. European Association for the Study of the Liver. Journal of Hepatology 2010 vol 53 | 397–417

Los potenciales tratamientos alternativos a la terlipresina incluyen norepinefrina o midodrina más octreótido, ambos en asociación con albúmina, pero la información respecto al uso de estos fármacos en pacientes con SHR de tipo 1 es limitada (*Nivel B1*).

Tratamiento no farmacológico del síndrome hepatorenal: Aunque la inserción de TIPS mejora la función renal en algunos pacientes, no hay datos suficientes que apoyen el uso de TIPS para tratar a pacientes con SHR de tipo 1.

La terapia de sustitución renal puede ser útil en pacientes que no responden a terapia vasoconstrictora, y que cumplen los criterios de soporte renal. Hay datos muy limitados sobre los sistemas de soporte hepático artificiales, y se precisan más estudios antes de que se puedan recomendar en la práctica clínica rutinaria (*Nivel B1*).

Manejo del síndrome hepatorenal de tipo 2

La terlipresina más albúmina es efectiva en 60–70% de pacientes con SHR de tipo 2. Los datos del impacto de este tratamiento en el pronóstico clínico son insuficientes (*Nivel B1*).

Trasplante hepático

El trasplante hepático es el mejor tratamiento para el SHR de tipos 1 y 2. El SHR se debe tratar antes del trasplante, ya que esto puede mejorar el pronóstico post-trasplante (*Nivel A1*).

Los pacientes con SHR que responden al tratamiento vasoconstrictor deben ser tratados sólo con trasplante hepático. Los pacientes con SHR que no responden a tratamiento vasoconstrictor, y que requieren soporte renal deben ser tratados generalmente sólo con trasplante hepático, ya que la mayoría pueden alcanzar la recuperación de la función renal tras el trasplante hepático. Hay un subgrupo de pacientes que requieren soporte renal prolongado (>12 semanas), y es el grupo que debe ser considerado para trasplante combinado de hígado y riñón (*Nivel B2*).

Prevención del síndrome hepatorenal

Los pacientes con PBE deben ser tratados con albúmina intravenosa ya que se ha demostrado que reduce la incidencia de SHR y mejora la supervivencia (*Nivel A1*).

Hay algunos datos que sugieren que el tratamiento con pentoxifilina reduce la incidencia de SHR en pacientes con hepatitis alcohólica severa y cirrosis avanzada y el tratamiento con norfloxacino reduce la incidencia de SHR en la cirrosis avanzada, respectivamente. Se precisan más estudios (*Nivel B2*).

AMERICAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF LIVER DISEASES (2012)¹⁴

Recomienda para el tratamiento de síndrome hepatorenal (SHR):

La infusión de albúmina más la administración de fármacos vasoactivos como octreotida y midodrina se deben considerar en el tratamiento del SHRI tipo 1. (*Clase IIa, Nivel B*)

¹⁴ American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). Practice Guideline Management of Adult Patients With Ascites Due to Cirrhosis. *Hepatology*, Vol. 57, N°4, April 2013.

La infusión de albúmina más la administración de norepinefrina también debe considerarse en el tratamiento del SHR tipo 1, cuando el paciente se encuentra en la unidad de cuidados intensivos. (*Clase IIa, Nivel A*)

Los pacientes con cirrosis, ascitis y SHR tipo 1 o tipo 2 deben tener una referencia expedita para el trasplante de hígado. (*Clase I, Nivel B*).

VII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD

En la búsqueda de la información para responder a la pregunta clínica se encontraron 03 referencias, sin embargo:

El primero está etiquetado como una revisión sistemática y meta-análisis sin embargo corresponde a un estudio de costo-efectividad donde se compara albúmina vs cristaloides en el manejo de síndrome hepatorenal [*Phillips KT et al. (2003)*]¹⁵, que fue presentado en un seminario como un modelo para el uso de meta-análisis en estudios de costo-efectividad resumido en una página que no permite hacer un mejor análisis de la evidencia.

El segundo es el reporte de un caso [*Saner et al, (2003)*]¹⁶ sobre el uso de terlipresina más infusión de hidroxietilalmidón.

El tercero es un ensayo clínico [*Saner et al, (2004)*]¹⁷ cuyo objetivo fue examinar los efectos de terlipresina asociada a la gelatina succinato sobre la función renal y la hemodinámica en un período de 6 días. No se comparó con albúmina.

a. REVISIONES SISTEMÁTICAS Y ENSAYOS CONTROLADOS ALEATORIZADOS

No se encontraron revisiones sistemáticas, ni ensayos controlados aleatorizados que respondan la pregunta clínica.

VIII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD

a. REVISIONES SISTEMÁTICAS Y ENSAYOS CLÍNICOS CONTROLADOS ALEATORIZADOS

No se encontraron revisiones sistemáticas, ni ensayos clínicos controlados aleatorizados que respondan la pregunta clínica.

IX. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN COSTO

Los costos de albúmina¹⁸ al 20% (20g/100mL) inyectable x 50mL es de S/. 134.07

¹⁵ Phillips KT et al. Albumin versus crystalloid therapy in the management of hepatorenal syndrome: a model for using meta analysis in cost effectiveness studies and the design of clinical trials. *AMIA Annu Symp Proc.* 2003;970

¹⁶ Saner et al. Terlipressin plus hydroxyethyl starch infusion: an effective treatment for hepatorenal syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2003 Aug; 15(8):925-7.

¹⁷ Saner et al. Terlipressin and gelafundin: safe therapy of hepatorenal syndrome. *Eur J Med Res.* 2004 Feb 27;9(2):78-82.

¹⁸ Sistema Electrónico de Contrataciones del Estado (SEACE). [En línea]. [Fecha de consulta: Octubre 2018]. URL disponible en: <https://prodapp2.seace.gob.pe>

X. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO

a. AGENCIAS REGULADORAS

MEDICAMENTO	INDICACIONES APROBADAS	
	FDA ¹⁹	AEMPS ²⁰
Albumina 20% (20g/100mL)	<ul style="list-style-type: none">- Restablecimiento y mantenimiento del volumen sanguíneo circulatorio cuando se haya demostrado un déficit de volumen y el uso de un coloide se considere apropiado.- La elección de albúmina en vez de un coloide artificial dependerá de la situación clínica del paciente, y estará basada en recomendaciones oficiales.	<ul style="list-style-type: none">- Restablecimiento y mantenimiento del volumen sanguíneo circulatorio cuando se haya demostrado un déficit de volumen y el uso de un coloide se considere apropiado.- La elección de albúmina en vez de un coloide artificial dependerá de la situación clínica del paciente, y estará basada en recomendaciones oficiales.

b. LISTA MODELO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD

En la 20ava Lista Modelo de Medicamentos Esenciales para adultos²¹ y en la 6ta Lista Modelo de Medicamentos Esenciales para niños²², no se encuentran incluido la albúmina humana inyectable.

c. PETITORIO NACIONAL UNICO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES

En el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)²³ no se encuentran incluido la albumina humana al 20% inyectable.

XI. CONCLUSIONES

Los sumarios y la guías de práctica clínica recomiendan vasoconstrictores asociados a la albúmina como tratamiento farmacológico para la reversión de la lesión renal aguda con una supervivencia a corto plazo solo en pacientes candidatos al trasplante de hígado que es considerado la terapia efectiva. No se encontraron revisiones sistemáticas, ni ensayos clínicos aleatorizados de la eficacia y seguridad de albúmina comparada con otros expansores de volumen.

En base a la revisión y análisis de la evidencia sobre el medicamento Albúmina inyectable para el tratamiento de síndrome hepatorenal, el Equipo Técnico acuerda no incluirlo en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME), por ser una condición clínica que requiere trasplante hepático, poco frecuente y de pronóstico reservado.

¹⁹ U.S. Food and Drug Administration (FDA). Albumin (Human) 25% ® [En línea]. [Fecha de consulta: Octubre 2018]. URL disponible en: <http://www.fda.gov/cder/index.html>

²⁰ Agencia Europea de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). [En línea]. [Fecha de consulta: Octubre 2018]. URL disponible en: <http://www.aemps.gob.es>

²¹ World Health Organization (WHO) WHO Model List of Essential Medicines - 20th edition. March 2017 [Fecha de consulta: Octubre 2018]; URL disponible en: <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>

²² World Health Organization (WHO) WHO Model List of Essential Medicines for Children. 6th edition. March 2017 [Fecha de consulta: Octubre 2018]; URL disponible en: <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>

²³ Resolución Ministerial N° 399-2015-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2015. Fecha de acceso: Junio 2018



PERÚ

Ministerio
de Salud

Dirección General
de Medicamentos, Insumos y Drogas

DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES
"Año del Diálogo y la Reconciliación Nacional"

Asimismo, considerando la particularidad de esta condición clínica los casos que se presenten ameritan ser evaluados bajo la normatividad vigente para uso de medicamentos no considerados en el PNUME.