



Alertas Farmacovigilancia

Terlipresina: nuevas recomendaciones de uso en el síndrome hepatorenal tipo 1 para evitar riesgos graves

Dres. Alex Edelman, Stefano Fabbiani, Florencia Galarraga.

El 05 de Octubre de 2022 la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) emitió una nueva alerta de seguridad acerca de los medicamentos que contienen terlipresina. En la misma se explica que el Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) encomendó una revisión de la bibliografía con respecto a este fármaco, concluyendo que la frecuencia de aparición de insuficiencia respiratoria grave que se presenta con el uso de terlipresina es mayor de la que aparece en su ficha técnica. Se menciona además a la sepsis/shock séptico como posible efecto adverso.

Asimismo, se realizan recomendaciones de uso para el profesional de la salud entre las que se incluyen:

- No usar terlipresina en pacientes con enfermedad renal crónica o injuria renal aguda muy avanzada (creatinina sérica de 5 mg/dL).
- No utilizar terlipresina en pacientes con insuficiencia respiratoria de reciente aparición o con empeoramiento de enfermedad respiratoria preexistente, en caso de decidir utilizar terlipresina debe estabilizarse primero el polo respiratorio.
- Se debe monitorizar las constantes vitales durante todo el tiempo que se administre terlipresina, incluyendo los niveles de Na + y K + como también el balance de líquidos.
- Vigilar la aparición de elementos clínicos y paraclínicos sugestivos de infección.
- Considerar reducción de la dosis de albúmina en caso de aparición de signos o síntomas de insuficiencia respiratoria o sobrecarga de líquidos.¹

Antecedentes a la alerta

El PRAC realizó un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, titulado CONFIRM, para confirmar la eficacia y seguridad de terlipresina, administrada junto con albúmina, frente a placebo, en pacientes con síndrome hepatorenal tipo 1. Un total de 199 pacientes fueron asignados al grupo de terlipresina y 101 al de placebo. Este estudio demostró la eficacia de terlipresina revirtiendo el SHR en el grupo de tratamiento comparado con el control (32% vs 17% respectivamente, $p=0,006$), sin embargo, se observó una mayor incidencia de efectos adversos graves en el grupo tratado con

terlipresina, con una mortalidad debido a efectos adversos respiratorios del 11% (22 pacientes) contra 2% (2 pacientes) en el grupo control (no se describe valor *p*).

Otros estudios mencionados por la AEMPS como el OT.0402 y el REVERSE incluidos en la revisión no demostraron una diferencia significativa entre la frecuencia de aparición de efectos adversos cuando se comparó el tratamiento con terlipresina vs placebo.

Terlipresina

Terlipresina (ATC: H01BA04) es un agonista de los receptores de vasopresina u hormona antidiurética (ADH). Su mecanismo de acción ocurre mediante la activación de los receptores de vasopresina tipo 1 y 2 (V1 y V2). Los receptores de vasopresina son receptores acoplados a proteínas G que se encuentran en el lecho vascular y renal, respectivamente. Como efecto farmacológico logra una vasoconstricción intensa de los vasos sanguíneos de resistencia mediante el receptor V1 principalmente, esto permite reducir el gradiente de presión venosa hepática, la presión en venas varicosas y el flujo sanguíneo en la vena ácidos, al mismo tiempo permite el aumento de la volemia mediante la reabsorción de agua por aumento de la permeabilidad de la misma a nivel renal por los receptores V2, contribuyendo a restaurar el volumen circulante efectivo.

Se ha descrito mediante el uso de terlipresina la disminución de la actividad del sistema angiotensina, renina, aldosterona (RAAS) y mejoramiento de la función renal en pacientes con Síndrome Hepatorenal tipo 1 (SHR I).

Está indicada para el tratamiento de las hemorragias digestivas por rotura de varices esofagogástricas y para el tratamiento de urgencia del síndrome hepatorenal de tipo 1, definido según el criterio del Club Internacional de Ascitis (CIA).

Los efectos adversos más frecuentes por ficha técnica que pueden aparecer incluyen palidez cutánea, aumento de la presión arterial, trastornos gastrointestinales, cefalea, entre los más graves se encuentran las arritmias, isquemia cardíaca. La insuficiencia respiratoria está descrita como poco frecuente y no se menciona la sepsis ni el shock séptico.

Situación en la región y en Uruguay

Terlipresina se encuentra disponible en Uruguay en formulaciones en polvo liofilizado para reconstitución y solución inyectable en viales de 1 mg/5 mL y 2 mg/10 mL para administración parenteral. Todas las presentaciones son comercializadas bajo receta profesional. Se encuentra incluido en el Formulario Terapéutico de Medicamentos (FTM).

No hay disponibles en Uruguay ni en la región guías o recomendaciones sobre el tratamiento del SHR.

En suma

Terlipresina es un análogo de vasopresina o ADH, resulta muy eficaz para la reversión del síndrome hepatorenal agudo o tipo 1, especialmente cuando no es posible realizar un trasplante de hígado.

La revisión reciente de la literatura encomendada por el PRAC permitió arrojar información con respecto a la incidencia de efectos adversos causados por terlipresina, encontrando una discrepancia entre la frecuencia de insuficiencia respiratoria ocurrida realmente y la descrita en la ficha técnica.

Con respecto a la plausibilidad de los efectos adversos mencionados en la alerta, la mayor asociación de insuficiencia respiratoria grave y sepsis en los pacientes con síndrome hepatorenal tipo 1 tratados con terlipresina se describió en el ensayo clínico CONFIRM, sin embargo en los otros dos ensayos mencionados no se encontró esta asociación. Las infecciones graves y sepsis son una causa etiológica frecuente del desarrollo del SHR tipo 1, mientras que la insuficiencia respiratoria grave se puede explicar por la hipervolemia en contexto de insuficiencia renal severa que presentan estos pacientes.

Se debe tener precaución en los pacientes con SHR tipo 1 con indicación de uso de terlipresina por el riesgo de aparición de los mencionados efectos adversos graves, pero es necesario mayores estudios que confirmen o descarten la asociación descrita.

En caso de aparición de una reacción adversa medicamentosa, recordar notificar al MSP a través del siguiente enlace:

<https://www.gub.uy/tramites/notificacion-reacciones-adversas-medicamentos>

Bibliografía

1. Terlipresina: Nuevas recomendación de uso en el síndrome hepatorenal [Internet]. AEMPS. 2022. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/terlipresinaa-nuevas-recomendaciones-de-uso-en-el-sindrome-hepatorrenal-tipo-1-para-evitar-riesgos-graves/>
2. Ficha Técnica GLYPRESSIN 1mg. AEMPS. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/61412/FT_61412.html#1-nombre-del-medicamento
3. Listado de Medicamentos del Ministerio de Salud Pública. Disponible en: <https://listadomedicamentos.msp.gub.uy/ListadoMedicamentos/servlet/com.listadomedicamentos.listadomedicamentos>
4. Saner, F. H., Canbay, A., Gerken, G., & Broelsch, C. E. (2007). Pharmacology, clinical efficacy and safety of terlipressin in esophageal varices bleeding, septic shock and hepatorenal syndrome. *Expert review of gastroenterology & hepatology*, 1(2), 207–217. <https://doi.org/10.1586/17474124.1.2.207>
5. Boyer, T. D., Sanyal, A. J., Wong, F., Frederick, R. T., Lake, J. R., O'Leary, J. G., Ganger, D., Jamil, K., Pappas, S. C., & REVERSE Study Investigators (2016). Terlipressin Plus Albumin Is More Effective Than Albumin Alone in Improving Renal Function in Patients With Cirrhosis and Hepatorenal Syndrome Type 1.

6. Saner, F. H., Canbay, A., Gerken, G., & Broelsch, C. E. (2007). Pharmacology, clinical efficacy and safety of terlipressin in esophageal varices bleeding, septic shock and hepatorenal syndrome. *Expert review of gastroenterology & hepatology*, 1(2), 207–217. <https://doi.org/10.1586/17474124.1.2.207>