



PERÚ

**Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo**

**Seguro Social de Salud
EsSalud**

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 058-DETS-IETSI-2025 EFICACIA Y SEGURIDAD DE TERLIPRESINA EN PACIENTES ADULTOS CON SÍNDROME HEPATORRENAL TIPO 1 (SHR-AKI)

Documento elaborado según Resolución del Instituto de Evaluación de Tecnologías en
Salud e Investigación N.º 000136-IETSI-ESSALUD-2025

**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y OTRAS
TECNOLOGÍAS SANITARIAS - SDEPFYOTS**

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS - DETS

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN -
IETSI**

SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD

Diciembre, 2025



EQUIPO REDACTOR

1. Silvana Yanire Sam Zavala - gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
2. Jenner Iván Solís Ricra - subgerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
3. Juana Gómez Morales – directora, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
4. Equipo Técnico Evaluador y Revisor, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.

CONSULTOR CLÍNICO

- Javier Omar Diaz Ferrer, médico especialista en gastroenterología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM) - EsSalud.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor y el consultor clínico manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al medicamento evaluado.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

IETSI - EsSalud. Eficacia y seguridad de la terlipresina en pacientes adultos con síndrome hepatorrenal tipo 1 (SHR-AKI). Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 058-DETS-IETSI-2025. Lima, Perú: IETSI – EsSalud; 2025.

RESUMEN EJECUTIVO

I. ANTECEDENTES

En el marco de la metodología *ad hoc* para evaluar solicitudes de tecnologías sanitarias, aprobada mediante Resolución del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N.º 111-IETSI-ESSALUD-2021, y ampliada mediante Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N.º 136-IETSI-ESSALUD-2025, se ha elaborado el presente dictamen sobre la evaluación de la eficacia y seguridad de la terlipresina en pacientes adultos con síndrome hepatorenal tipo 1.

Así, siguiendo los procedimientos establecidos en la Directiva N.º 003-IETSI-ESSALUD-2016, la Dra. Zuly Selenia Plácido Damián, médico especialista en gastroenterología del Hospital Edgardo Rebagliati Martins, envió al IETSI la solicitud de uso del producto farmacéutico terlipresina, no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud.

Luego de revisar el expediente de solicitud y con el objetivo de precisar respecto los componentes de la pregunta PICO (población, intervención, comparador, desenlaces), se llevó a cabo una reunión técnica con los Dres. Zuly Selenia Plácido Damián, y Javier Omar Diaz Ferrer, así como con representantes del equipo técnico del IETSI-EsSalud. Como resultado de dicha reunión, se estableció la siguiente pregunta PICO final:

Tabla 1: Pregunta PICO validada con el especialista

Población	Paciente adulto con síndrome hepatorenal tipo 1 (SHR-AKI) ^a
Intervención	Terlipresina ^b con albúmina
Comparador	Noradrenalina con albúmina
Desenlaces	Eficacia <ul style="list-style-type: none">• Sobrevida global• Recuperación de la función renal^c• Necesidad de hemodiálisis• Evitar ingreso a UCI Seguridad Eventos adversos Calidad de vida

^a Definido según los criterios de la *American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)* 2021 que considera la presencia de AKI cuando hay aumento de la creatinina sérica (Cr_s) ≥ 0.3 mg/dL en un plazo de 48 horas; o un aumento porcentual de Cr_s ≥ 50 % con respecto al valor basal conocido o que se presume que ocurrió en los 7 días previos (criterios del *International Club of Ascites-Acute Kidney criteria* 2015) y la exclusión de hipovolemia, shock, agentes nefrotóxicos y daño renal estructural

^b Según indicaciones de la ficha de DIGEMID

^c Definido según los criterios de la *American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)* 2021 como la disminución de la creatinina sérica por debajo de 1.5 mg/dL o una reducción ≥ 50 % respecto a su valor máximo durante el tratamiento, manteniéndose estable durante al menos 48 horas después de suspendido el tratamiento vasoconstrictor específico (terlipresina o noradrenalina), generalmente acompañado de la administración de albúmina intravenosa

II. ASPECTOS GENERALES

El síndrome hepatorenal tipo 1 actualmente denominado síndrome hepatorenal asociado a lesión renal aguda (SHR-AKI), es un tipo de lesión renal aguda y constituye una de las complicaciones más graves y de peor pronóstico en pacientes con cirrosis hepática avanzada y ascitis (Biggins et al., 2021; Nadim Mitra and Garcia-Tsao 2023; Nadim et al., 2024). Se caracteriza por un deterioro agudo de la función renal debido a una intensa vasoconstricción renal funcional, en ausencia de daño estructural intrínseco (Nadim Mitra and Garcia-Tsao 2023; Nadim et al., 2024). Los principales factores precipitantes incluyen infecciones bacterianas, la hemorragia gastrointestinal y los procedimientos paracentesis masivos sin adecuada expansión de volumen (Ginès et al. 2018). La incidencia del SHR-AKI varía entre un 8 % a 12 % de los pacientes hospitalizados con cirrosis avanzada (Bucsics and Krones 2017) y presenta alta proporción de mortalidad hospitalaria, que puede superar el 80 % a tres meses sin tratamiento específico (Facciorusso et al., 2017).

El diagnóstico de SHR-AKI se realiza de acuerdo con los criterios del International Club of Ascites (ICA) y la American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) (P. Angeli et al., 2015; Biggins et al., 2021), que definen SHR-AKI como un incremento de la creatinina sérica $\geq 0,3$ mg/dL en 48 horas o un aumento ≥ 50 % respecto a un valor basal reciente, una vez descartadas otras causas de daño renal agudo. Dada la gravedad del SHR-AKI y su rápida progresión, su identificación y tratamiento temprano son determinantes para mejorar el pronóstico y revertir la disfunción renal (Arnold et al., 2023; Nadim et al., 2024).

El tratamiento estándar del SHR-AKI se basa en la expansión plasmática con albúmina intravenosa y el uso de agentes vasoconstrictores sistémicos, cuyo objetivo es contrarrestar la vasodilatación esplácnica y restaurar la perfusión renal efectiva (Paolo Angeli et al., 2018; P. Angeli et al., 2015; Biggins et al., 2021). Entre los vasoconstrictores se encuentran agentes como noradrenalina, midodrina en combinación con octreotide, y terlipresina. La elección del agente depende de la disponibilidad local, el entorno asistencial y la experiencia institucional. Mientras que en Europa, la terlipresina se ha constituido como el vasoconstrictor de elección (Paolo Angeli et al. 2018), en Estados Unidos, la noradrenalina ha sido el tratamiento estándar (Biggins et al., 2021), siendo que terlipresina fue aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) recién en 2022 para el tratamiento del SHR-AKI (FDA 2022), y su uso en Canadá aún no ha sido autorizado.

Actualmente, en EsSalud, los pacientes con SHR-AKI cuentan con noradrenalina como opción terapéutica disponible, administrada por vía intravenosa en infusión continua. No obstante, los especialistas clínicos consideran que terlipresina representa una opción terapéutica para desenlaces clínicos relevantes como la mejora en supervivencia global, reversión del SHR-AKI, necesidad de diálisis, reducción de ingreso a UCI y calidad de vida de esta población, así como una alternativa en contextos donde no se dispone de

infusión continua. Por ello, y dada su ausencia en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) y el Petitorio Farmacológico de EsSalud, se solicita la evaluación de terlipresina para este grupo de pacientes.

La terlipresina es un análogo sintético de la vasopresina, derivado de la modificación estructural de la hormona antidiurética natural. Presenta una secuencia de aminoácidos similar a la vasopresina con modificación mediante la adición de tres residuos de glicina en el extremo N-terminal, lo que le confiere una mayor estabilidad en el plasma y una vida media prolongada (Wang and Jamil 2022). Posee liberación gradual de la molécula activa (lisina-vasopresina) tras la escisión enzimática progresiva de los enlaces peptídicos, resultando en un efecto vasoconstrictor más sostenido en comparación con la vasopresina natural (Glavaš et al., 2022). Se une principalmente a los receptores V1 de la vasopresina en el músculo liso vascular, provocando vasoconstricción esplácnica selectiva, lo cual reduce la vasodilatación portal, incrementa la presión arterial efectiva y mejora la perfusión renal. Su distribución en el organismo ocurre predominantemente en los compartimientos vasculares espláncnicos, con un volumen de distribución estimado bajo, y concentraciones plasmáticas pico alcanzadas generalmente dentro de las 30 a 60 minutos tras la administración intravenosa (Wang and Jamil 2022). La semivida terminal de la terlipresina es de aproximadamente seis horas, permitiendo esquemas de dosificación intermitente cada 4 a 6 horas.

En el Perú, Terlipresina se encuentra aprobada por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) para el tratamiento de emergencia del síndrome hepatorenal tipo 1 y de hemorragias por ruptura de varices esofagogástricas (DIGEMID 2021). Se encuentra comercialmente disponible bajo denominaciones como Glypressin® y Terlihol®, para administración intravenosa. La dosis inicial recomendada para el tratamiento es de 1 mg administrados por vía intravenosa cada 6 horas durante al menos 3 días, y con posibilidad de duplicar la dosis a 2 mg cada 6 horas si la disminución de creatinina sérica es menor al 30 % respecto al valor basal. El tratamiento debe interrumpirse en ausencia de respuesta (disminución < 30 % al día 7) o en caso de respuesta completa (creatinina sérica < 1,5 mg/dl mantenido por al menos dos días). La duración máxima recomendada del tratamiento es de 14 días, en combinación con albúmina humana (1 g/kg el primer día, seguida de 20 – 40 g diarios). Los efectos adversos más frecuentes incluyen palidez, hipertensión, dolor abdominal, diarrea, cefalea, bradicardia, isquemia periférica e intestinal, y en casos raros, prolongación del intervalo QT o necrosis cutánea. Su uso está contraindicado en embarazo y requiere supervisión médica especializada con monitorización cardiovascular y electrolítica durante el tratamiento (DIGEMID 2021). El detalle de su registro sanitario se muestra en la Tabla 2.

Tabla 2. Listado de registros sanitarios vigentes de terlipresina autorizados por la DIGEMID

Nombre	Registro sanitario	Vigencia	Titular del registro	Presentación	Costo por Unidad* S/
Glypressin	EE00822	22/10/2028	LABORATORIOS BIOPAS SAC	Vial de 1 mg	185.38 a 489.06
Terlihol	EE12505	27/03/2029	ADVANCE SCIENTIFIC DEL PERU SAC	Ampolla de 1 mg/8.5 mL	10.00
Terlipresina	EE10195	21/09/2026	SARMIENTO CCOSCCO AGRIPINO	Ampolla de 0.1 mg/mL	No disponible

*Observatorio de precios de DIGEMID, consultado el 08 de noviembre del 2025

Según el Observatorio de Precios de Medicamentos del Ministerio de Salud, el costo de 1 vial de 1 mg fue de S/ 10 a S/ 489.06 (fecha de consulta: 08 de noviembre de 2025). Se muestran los costos estimados del tratamiento con terlipresina por paciente en la Tabla 3.

Tabla 3. Costos estimados del tratamiento con terlipresina

Tratamiento	Precio por Unidad	Dosis recomendada*	Costo estimado**
Terlipresina 1 mg (Glypressin®)	S/ 489.06	1 mg cada 6 horas por al menos 3 días, con duplicación a 2 mg cada 6 horas si reducción de creatinina sérica es < 30 %. Tiempo máximo de administración de 14 días	S/ 5,868.72 – S/ 48,906.00

* Según ficha técnica de DIGEMID. ** Precios estimados considerando el escenario de respuesta temprana (3 días [1 mg cada 6 h/día]) y el escenario de máxima duración con duplicación de dosis (14 días [1 mg cada 6 h por 3 días + 2 mg cada 6 h por 11 días]).

Precio del producto extraído de la página web del Observatorio de Precios de Medicamentos del Ministerio de Salud: <https://opm-digemid.minsa.gob.pe/#/consulta-producto> (fecha de consulta: 08 noviembre de 2025).

Así, el objetivo del presente dictamen preliminar fue evaluar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de la terlipresina en comparación con la noradrenalina en pacientes con síndrome hepatorrenal tipo 1 (SHR-AKI).

III. METODOLOGÍA

La búsqueda bibliográfica se realizó en las bases de datos PubMed, *The Cochrane Library* y Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud (LILACS). Además, se realizó una búsqueda manual en las páginas web pertenecientes a grupos internacionales y nacionales que realizan evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS)

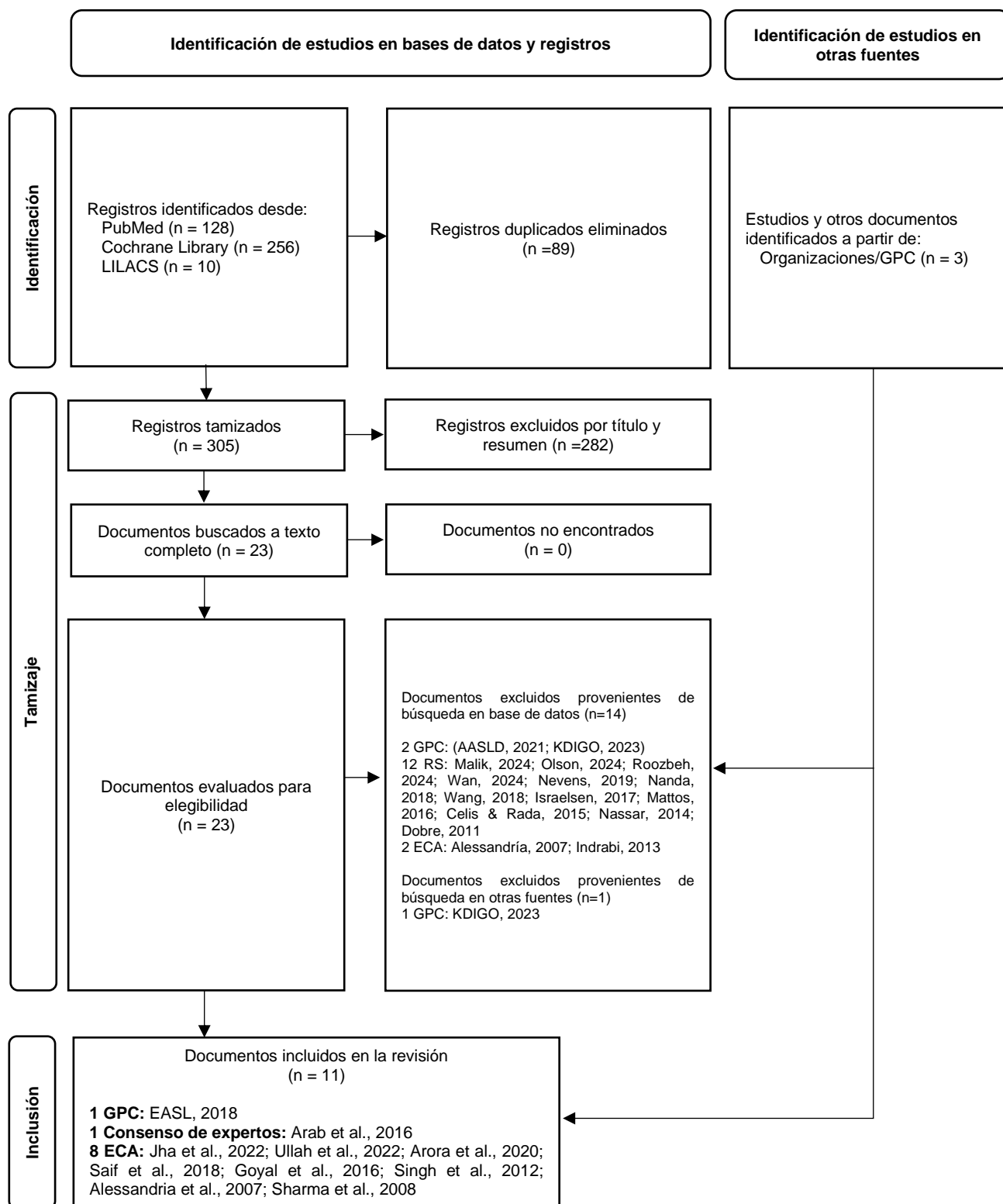
y guías de práctica clínica (GPC), tales como *The National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), *The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN), *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG), *Scottish Medicines Consortium* (SMC), *Agency for Healthcare Research and Quality's* (AHRQ), *National Health and Medical Research Council* (NHMRC), *New Zealand Guidelines Group* (NZGG), *Haute Autorité de Santé* (HAS), *Institute for Clinical and Economic Review* (ICER), *Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde* (CONITEC), la *American Association for the Study of Liver Diseases* (AASLD), la *European Association for the Study of the Liver* (EASL), la *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) y la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID). Además, se exploraron fuentes adicionales como la página de ClinicalTrials.gov y la International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP) para identificar ensayos clínicos relevantes en curso o recientemente completados, aún no publicados.

De acuerdo con los criterios de elegibilidad, se priorizaron durante la selección GPC, ETS, revisiones sistemáticas (RS) con o sin metaanálisis (MA) y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III, que abordaron la pregunta PICO del presente dictamen. Asimismo, en cuanto a las GPC, se priorizaron aquellas que utilizaron sistemas de gradación para el nivel de evidencia y el grado de las recomendaciones brindadas, donde estas estuvieran dirigidas a la población específica de la PICO. Los registros obtenidos de la búsqueda bibliográfica fueron importados al aplicativo web Rayyan (<https://www.rayyan.ai/>) para su revisión manual por título y resumen. La selección de los estudios se llevó a cabo en dos fases secuenciales. En la primera fase, dos evaluadores pares ciegos revisaron de manera independiente. Todo conflicto en esta fase fue revisado y finalmente acordado por los evaluadores para determinar la inclusión o exclusión del documento. En la segunda fase, uno de los evaluadores revisó a texto completo los registros incluidos en la primera fase y realizó la selección final de los estudios. La secuencia para la selección final de los documentos incluidos en el presente dictamen se presenta en el flujograma de selección bibliográfica en la sección de resultados (Figura 1). Las estrategias de búsqueda, específicas para cada una de las bases de datos empleadas, se detallan en las Tablas 1, 2 y 3 del material suplementario.

Para el análisis crítico de los documentos incluidos en el presente dictamen, se emplearon diversas herramientas, seleccionadas según el tipo de documento. Para las guías de práctica clínica (GPC), se utilizaron los dominios 3 y 6 de la herramienta *Appraisal of Guidelines Research & Evaluation II* (AGREE-II); y para los ECA, la herramienta *Risk of Bias* (RoB) de Cochrane. Además, se consideraron conceptos epidemiológicos y estadísticos que van más allá del alcance de las herramientas previamente mencionadas. Este enfoque permitió analizar los resultados de la evidencia las limitaciones metodológicas de cada uno de los documentos, así como su aplicabilidad para el contexto de EsSalud.

IV. RESULTADOS

Figura 1: Flujograma de selección de bibliografía encontrada



GPC: guía de práctica clínica; RS: revisión sistemática; LILACS: Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud; ETS: evaluación de tecnología sanitaria; AASLD: American Association for the Study of Liver Diseases; EASL: European Association for the Study of the Liver; KDIGO: Kidney Disease/ Improving Global Outcomes; Flujograma adaptado de: Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021; 372: n71

Luego del proceso de selección, se incluyeron una GPC desarrollada por la *European Association for the Study of the Liver* (Paolo Angeli et al., 2018) (EASL, 2018), un consenso de expertos (Arab et al., 2016) y ocho ECA (Alessandria et al., 2007; Arora et al., 2020; Goyal et al., 2016; Saif et al., 2018; Sharma et al., 2008; Singh et al., 2012; U.C. Jha, Natwar Lal Das, and Kumar. 2022; Ullah et al., 2022).

V. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA

La GPC de la EASL del 2018 se enfocó en el manejo de la cirrosis descompensada. Respecto al tratamiento farmacológico del síndrome hepatorenal tipo 1 (SHR-AKI) la GPC recomienda que los pacientes con SHR-AKI e injuria renal aguda $> 1A^1$ deben recibir rápidamente tratamiento con vasoconstrictores y albúmina (Recomendación de grado 1²; nivel de evidencia III³). Respecto a los vasoconstrictores, la GPC recomienda el uso de terlipresina junto con albúmina como terapia de primera línea en el SHR-AKI, donde la terlipresina puede administrarse tanto en bolos como por infusión continua. Además, en el caso de no respuesta⁴ tras dos días, indican que la dosis de terlipresina debe incrementarse de forma escalonada a un máximo de 12 mg/día (Recomendación de grado 1⁵; Nivel de evidencia I⁶). Asimismo, la GPC recomienda el uso de noradrenalina como una alternativa a terlipresina, aunque señala que la información es limitada (Recomendación de grado 2⁷; Nivel de evidencia I⁸). La GPC señala que a diferencia del uso de terlipresina, la noradrenalina requiere siempre de una línea venosa central y que en muchos pacientes estos suponen la transferencia de los pacientes a la UCI.

Para alcanzar la recomendación del uso de terlipresina, la GPC se sustentó en dos RS (Facciorusso et al., 2017; Gluud et al., 2012), un estudio observacional retrospectivo (Moreau et al., 2002), dos estudios no aleatorizados (Ortega et al., 2002; Rodríguez et al., 2014) y cinco ECA (Cavallin et al., 2015; Cavallin et al., 2016; Martín-Llahí et al., 2008; Sanyal et al., 2008). De estos ECA, tres de ellos compararon terlipresina con albúmina versus solo placebo o albúmina con placebo. Uno de los ECA incluyó pacientes con SHR tipo 1 y tipo 2 y tuvo como comparador a midodrina, y uno comparó la administración de terlipresina por infusión continua contra la infusión en bolos. Respecto a las RS incluidas por la GPC, una de ellas (Gluud et al., 2012) utilizó comparadores no activos como placebo o albúmina, mientras que la otra (Facciorusso et al., 2017) consideró la comparación de terlipresina contra noradrenalina e incluyó solo

¹ La GPC define como estado de injuria renal aguda 1A a un valor de creatinina sérica < 1.5 mg/dl

² Recomendación fuerte: Los factores que influyeron en la solidez de la recomendación incluyeron la calidad de la evidencia, los resultados que se consideraron importantes para el paciente y el coste.

³ Nivel de evidencia III: Opiniones de autoridades respetadas, epidemiología descriptiva

⁴ Definido como disminución en creatinina sérica en menos de 25 % del valor pico

⁵ Recomendación fuerte: Los factores que influyeron en la solidez de la recomendación incluyeron la calidad de la evidencia, los resultados que se consideraron importantes para el paciente y el coste.

⁶ Nivel de evidencia I: Ensayos clínicos aleatorizados

⁷ Recomendación débil: Variabilidad en las preferencias y los valores, o mayor incertidumbre: es más probable que se justifique una recomendación poco firme. La recomendación se realiza con menos certeza: mayor coste o consumo de recursos.

⁸ Nivel de evidencia I: Ensayos clínicos aleatorizados

estudios cuya población estuviera conformada por SHR tipo 1. Sin embargo, esta última incluyó los resultados de un resumen de congreso en sus metaanálisis (Facciorusso et al., 2017).

Con relación a la recomendación del uso de noradrenalina como alternativa a la terlipresina la GPC utilizó como evidencia a un estudio piloto de un solo brazo (Duvoux et al., 2002) y tres ECA que compararon terlipresina con albúmina versus noradrenalina con albúmina, sin encontrar diferencias entre los tratamientos para la reversión del SHR (Alessandria et al., 2007; Sharma et al., 2008; Singh et al., 2012).

Respecto al análisis crítico, se consideró que, aunque la GPC señala haber realizado una búsqueda sistemática en PubMed y Cochrane, no se declaran las estrategias de búsqueda realizadas, ni las preguntas clínicas priorizadas, lo que limita la reproducibilidad del proceso. Asimismo, aunque las recomendaciones se presentan junto con su fuerza y nivel de evidencia, no se explicita el procedimiento seguido por el panel para formular dichas recomendaciones ni el método empleado para graduar la evidencia.

Respecto al posicionamiento terapéutico, la guía recomienda la terlipresina como tratamiento de primera línea para el síndrome hepatorenal tipo 1, con grado de recomendación 1 (fuerte) y nivel de evidencia I (ensayos clínicos aleatorizados). Sin embargo, el cuerpo de evidencia que respalda esta recomendación incluye estudios retrospectivos y no aleatorizados, además de revisiones sistemáticas con limitaciones metodológicas. Una de ellas incluyó comparadores no activos, mientras que otra, basada en un meta-análisis en red, no encontró diferencias significativas entre terlipresina y noradrenalina para los desenlaces de mortalidad y reversión del SHR, ambos con niveles de certeza baja y muy baja, respectivamente. Además, la RS tampoco encontró diferencias entre terlipresina y otros comparadores activos como dopamina y midodrina con octreotide para el desenlace de mortalidad. Asimismo, la guía propone la noradrenalina como alternativa a la terlipresina, con una recomendación débil (Grado 2), lo cual es congruente con la evidencia subyacente. No obstante, la guía no desarrolla de forma clara los fundamentos que llevaron a priorizar la terlipresina sobre la noradrenalina, más allá de argumentos logísticos como la necesidad de uso de líneas venosas centrales o ingreso a unidades de cuidados intensivos para la administración de noradrenalina. En consecuencia, aunque la guía favorece la terlipresina en términos de conveniencia, la argumentación que sustenta su posicionamiento resulta poco transparente y metodológicamente incoherente, ya que la fuerza de la recomendación no guarda proporción con la calidad ni la consistencia del cuerpo de evidencia disponible, el cual no demuestra una ventaja clínica relevante frente a otros vasoconstrictores activos. Finalmente, aunque la GPC declaró los conflictos de intereses de los participantes del panel, no se explicita cómo se manejaron estos para la formulación de recomendaciones.

La guía de consenso elaborada por Arab et al., publicada en el 2016, se enfocó en el manejo terapéutico del SHR-AKI. Respecto al tratamiento farmacológico, la GPC recomienda el uso de terlipresina en combinación con albúmina como la primera elección para la reversión y reducción de la mortalidad (Grado de recomendación A⁹, Nivel de evidencia I¹⁰). Respecto al uso de noradrenalina, la GPC recomienda el uso de esta en combinación con albúmina como una alternativa a terlipresina, aunque señala que la evidencia disponible no es abundante como lo es para terlipresina (Grado de recomendación B¹¹, Nivel de evidencia I¹²).

El cuerpo de evidencia utilizado por la GPC para la recomendación de preferencia de terlipresina incluyó tres ECA que compararon terlipresina con placebo en combinación o no con albúmina (Martín-Llahí et al., 2008; Neri et al., 2008; Sanyal et al., 2008). Uno de estos ECA evaluó a pacientes con SHR tipo 1 y 2 (Martín-Llahí et al., 2008). La GPC también incluyó dos RS (Dobre et al., 2011; Gluud et al., 2012), una de las cuales realizó un metaanálisis para el desenlace de reversión de SHR, en el que incluyó a un ECA que estuvo conformado por pacientes con SHR tipo 1 y 2, sin hacer un análisis por subgrupo. La otra RS incluida, de Gluud 2012, evaluó a terlipresina en comparación con un control no activo.

Respecto a la recomendación de noradrenalina como alternativa a terlipresina, la evidencia utilizada por la GPC estuvo conformada por tres ECA que compararon terlipresina con albúmina versus noradrenalina con albúmina, sin encontrar diferencias entre los tratamientos para la reversión del SHR (Alessandria et al., 2007; Sharma et al., 2008; Singh et al., 2012); y por una RS con MA de ECA que evaluaron pacientes con SHR tipo 1 y 2, en cuyo análisis de subgrupos para SHR tipo 1 no se encontró diferencias entre terlipresina y noradrenalina para la mortalidad (Nassar Junior et al., 2014).

El análisis crítico de la GPC evidenció que, aunque se declaró que el proceso de búsqueda de literatura se desarrolló por dos miembros del panel, esta se limitó a PubMed sin declarar la estrategia utilizada, lo que limita la reproducibilidad y exhaustividad de la búsqueda. También se consideró que, si bien el documento se realizó como un consenso, este siguió y declaró el proceso de formulación de recomendaciones y gradación de las mismas utilizado. Respecto a las recomendaciones alcanzadas, se observó que la GPC posiciona a la terlipresina como terapia de elección principalmente con base en ensayos clínicos aleatorizados que compararon el fármaco frente a control no activo (placebo o albúmina sola), y en dos revisiones sistemáticas de ECA que no demostraron diferencias significativas entre terlipresina y noradrenalina en

⁹ Grado de recomendación A: El consenso recomienda firmemente la intervención o servicio mencionado. Esta recomendación se basa en evidencia de alta calidad, con un beneficio que supera significativamente los riesgos.

¹⁰ Nivel de evidencia I: Evidencia obtenida al menos de un ensayo clínico aleatorizado y controlado bien diseñado, o de una revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados.

¹¹ Grado de recomendación B: El consenso recomienda el uso clínico habitual de la intervención o servicio mencionado. Esta recomendación se basa en evidencia de calidad moderada, con un beneficio que supera los riesgos.

¹² Nivel de evidencia I: Evidencia obtenida al menos de un ensayo clínico aleatorizado y controlado bien diseñado, o de una revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados.

los desenlaces de mortalidad (Nassar Junior et al., 2014) ni de reversión del SHR (Dobre et al., 2011). En este último caso, además, el metaanálisis incluyó pacientes con SHR tipo 1 y tipo 2 sin realizar un análisis por subgrupos, lo que limita la aplicabilidad de los resultados a la población objetivo. Es importante señalar que, si bien la evidencia utilizada por la GPC respalda la eficacia de terlipresina frente a placebo, no justifica su preferencia frente a comparadores activos. En esta línea, se advierte que la GPC no proporciona una racionalidad explícita que sustente su priorización como primera elección. En ausencia de argumentos clínicos, operativos o de seguridad que la favorezcan sobre noradrenalina, que muestra eficacia comparable según la misma evidencia considerada por la GPC, la recomendación de terlipresina como primera línea carece de una justificación metodológica clara. Finalmente, se consideró que la GPC no tuvo revisión externa más allá de la revisión por pares de la revista que publicó la GPC.

Se incluyeron ocho ECA que compararon la administración de terlipresina con albúmina versus el uso de noradrenalina con albúmina, en pacientes con SHR tipo 1 con un tiempo de tratamiento de 15 días, con periodos variables de seguimiento posterior. En su mayoría los estudios fueron conducidos en India. A continuación, se describen los ECA en mención.

El ECA de Alessandria et al., 2007 fue de fase III, de etiqueta abierta, diseño paralelo y unicéntrico en Italia. Tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de noradrenalina versus terlipresina en pacientes con SHR tanto tipo 1 como tipo 2. El estudio incluyó a adultos entre 18 a 75 años con SHR diagnosticado según los criterios del *International Ascites Club* de 1996 (Arroyo et al., 1996)¹³. Se excluyeron pacientes con falla cardíaca o respiratoria, enfermedad coronaria y enfermedad arterial periférica. Se aleatorizaron un total de 22 pacientes para recibir noradrenalina por infusión continua intravenosa (n = 10) y terlipresina por bolo intravenoso (n = 12). La aleatorización se realizó de forma independiente por tipo de SHR. Ambos grupos recibieron albúmina durante el estudio y fueron instrumentados con una línea venosa central y un catéter vesical. La dosis de terlipresina fue de 1 mg cada 4 horas y se incrementó a 2 mg cada 4 horas después del tercer día en caso de que no se lograra una reducción de al menos el 25 % del valor inicial de creatinina sérica. Para la noradrenalina, la dosis fue de 0.1 µg/kg/min, ajustada cada 4 horas basado en el manejo de la presión arterial. Los pacientes recibieron el tratamiento hasta la reversión del SHR o por un máximo de 15 días.

El ECA declaró en el registro de *Clinical Trials*¹⁴ como desenlace primario a la reversión del SHR que fue definida como una disminución ≥ 30 % del valor basal de creatinina sérica, alcanzando un valor ≤ 1.5 mg/dl durante el tratamiento. Además, evaluó la sobrevida y la presencia de eventos adversos.

¹³ Los criterios principales incluían: i) enfermedad hepática aguda o Crónica con falla hepática avanzada e hipertensión portal; ii) creatinina sérica > 1.5 mg/dl o depuración de creatinina en 24 horas < 40 ml/min; iii) ausencia de shock, infección bacteriana en curso, tratamiento reciente o en curso con fármacos nefrotóxicos, ausencia de pérdida de fluidos gastrointestinales; iv) ausencia de mejora de función renal tras retiro de diuréticos y expansión de volumen plasmático; v) proteinuria < 500 mg/dl

¹⁴ Consultado en <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00370253?id=NCT00370253.&rank=1>

El estudio incluyó a 5 pacientes en el grupo de terlipresina y a 4 en el de noradrenalina con SHR tipo 1. Dentro de estos pacientes, se reportó que la reversión del SHR fue de 80 % en terlipresina y 75 % en noradrenalina (RR: 1.06; IC95 %: 0.52 – 2.18¹⁵). La cantidad de fallecidos al mes (1 vs. 1), tres meses (1 vs. 2) y seis meses (1 vs. 2), no difirió entre los grupos. Respecto a los eventos adversos, el estudio declaró que ningún paciente desarrolló signos de isquemia miocárdica, intestinal o distal y que la mayoría de pacientes con terlipresina presentaron calambres abdominales y diarreas transitorias tras la primera inyección (no se reporta el número). Finalmente, respecto al costo registrado se reportó que el tratamiento con noradrenalina (media [DE] de 107[31] euros) comparado con el de terlipresina (media [DE] de 1536[40] euros), fue significativamente menor ($p < 0.001$).

Respecto al análisis crítico, se consideró que el ECA se declaró como un ensayo piloto, aunque evaluó desenlaces de eficacia y seguridad, y en su registro de *ClinicalTrials.gov* se lo clasifica como un estudio de fase 3, lo que genera inconsistencia entre el objetivo confirmatorio registrado y el carácter exploratorio finalmente presentado. El estudio no reportó el cálculo de tamaño de muestra, por lo que la potencia estadística pudo ser insuficiente para detectar diferencias significativas en algunos desenlaces, especialmente en el subgrupo de pacientes con SHR tipo 1, donde el número de participantes fue muy reducido. El diseño fue de etiqueta abierta y unicéntrico, lo que introduce riesgo de sesgo de desempeño y limita la generalización de los resultados. Si bien todos los pacientes fueron instrumentados con línea venosa central y catéter vesical, lo que pudo reducir la percepción de diferencia entre tratamientos, no se implementó cegamiento para participantes ni evaluadores. Finalmente, aunque el estudio fue registrado en *ClinicalTrials.gov*, no existe un protocolo disponible ni reporte de resultados asociado, lo que impide verificar la consistencia entre los desenlaces planificados y los reportados. En conjunto, estas limitaciones restringen la validez interna y externa del estudio, por lo que sus hallazgos se interpretan como no confirmatorios.

El ECA de Sharma et al., 2008 fue de etiqueta abierta, diseño paralelo y unicéntrico en un departamento de gastroenterología en India. Incluyó un total de 40 pacientes adultos diagnosticados con SHR tipo 1 según los criterios del *International Ascites Club* de 1996 (Arroyo et al., 1996)¹⁶. Se excluyeron a pacientes con historia de enfermedad coronaria, cardiomiopatía obstructiva, arritmia ventricular y enfermedad arterial de extremidades, además de a aquellos con historia de infección en la semana previa al inicio del estudio y a quienes tras expansión de volumen sanguíneo central mostraran mejoras en la función renal. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente en una relación 1:1 a noradrenalina ($n = 20$) y terlipresina ($n = 20$). Ambos grupos recibieron albúmina intravenosa como terapia concomitante durante el estudio.

¹⁵ Calculado en STATA por el equipo de IETSI con el comando *csi 4 3 1 1*

¹⁶ Los criterios principales incluían: i) enfermedad hepática aguda o Crónica con falla hepática avanzada e hipertensión portal; ii) creatinina sérica > 1.5 mg/dl o depuración de creatinina en 24 horas < 40 ml/min; iii) ausencia de shock, infección bacteriana en curso, tratamiento reciente o en curso con fármacos nefrotóxicos, ausencia de pérdida de fluidos gastrointestinales; iv) ausencia de mejora de función renal tras retiro de diuréticos y expansión de volumen plasmático; v) proteinuria < 500 mg/dl

La dosis de terlipresina fue de 0,5 mg en bolo cada 6 horas inicialmente, con posibilidad de escalamiento hasta 2 mg cada 6 horas de no evidenciarse mejoría en creatinina o volumen urinario en un periodo de tres días. En cuanto a la noradrenalina, se administró por infusión continua a dosis inicial de 0,5 mg/hora, con posibilidad de aumentar la dosis hasta un máximo de 3 mg/hora.

Como desenlace primario, el ECA evaluó la reversión del SHR, también denominada respuesta completa, definida como un valor de creatinina sérica ≤ 1.5 mg/dl durante el tratamiento. Como desenlace secundario se evaluó la sobrevida hasta completar 15 días de terapia. Adicionalmente, el ECA evaluó la respuesta parcial¹⁷ y la no respuesta¹⁸.

Respecto a la reversión completa del SHR-AKI, se reportó que esta se alcanzó en el 40 % de los pacientes en el grupo terlipresina y en un 50 % del grupo noradrenalina ($p = 0.741^{19}$). En cuanto a la sobrevida a los 15 días, correspondiente al final del tratamiento, se reportó un 55 % de cada tratamiento ($p = 0.798$ [prueba Log-rank]). Tampoco se observó diferencias en la sobrevida a los 30 días (RR: 0.57; IC95 %: 0.20 – 1.65²⁰).

En relación con la seguridad, se reportó la depresión del segmento ST > 0.1 mV en ambos grupos, sin presencia de dolor esternal. Asimismo, cuatro pacientes del grupo de terlipresina presentaron calambre abdominal tras la administración del fármaco, mientras que dos participantes del grupo noradrenalina presentaron ectopismo ventricular, sin cambios hemodinámicos asociados. No se registraron muertes directamente relacionadas con el tratamiento durante el seguimiento de 15 días.

Adicionalmente, no se observó diferencias en los niveles de creatinina sérica, flujo urinario ni presión arterial media al final de los 15 días de seguimiento. Finalmente, el estudio reportó un menor costo de noradrenalina (750 dólares americanos) frente al de terlipresina (2500 dólares americanos) para un periodo de 15 días ($p < 0.05$).

En el análisis crítico se consideró que el ECA se declaró como un ensayo piloto, aunque evaluó desenlaces de eficacia y seguridad. El estudio no contó con un cálculo del tamaño de muestra, por lo que la potencia estadística para los desenlaces evaluados pudo ser insuficiente. Además, se identificaron inconsistencias y ambigüedades en el reporte del desenlace principal, que fue la reversión del SHR. La Tabla 3 reporta un total de 18 pacientes con respuesta (8 en el grupo terlipresina y 10 en el grupo noradrenalina), sin especificar si corresponde a respuestas completas, parciales o la suma de ambas. En contraste, la sección de resultados menciona que 20 pacientes presentaron reversión completa del SHR, y posteriormente en la misma sección se indica que hubo 8

¹⁷ Definido como una reducción ≥ 50 % de la creatinina sérica desde el valor basal a un valor final > 1.5 mg/dl

¹⁸ Definido como una reducción < 50 % de la creatinina sérica desde el valor basal a un valor final > 1.5 mg/dl o un incremento en la creatinina sérica desde el basal

¹⁹ Corresponde al valor reportado por el estudio. Este valor no concuerda con el cálculo realizado con el comando *tabi 8 12 \ 10 10*, exact en STATA por el equipo de IETSI. El valor corresponde a $p = 0.751$

²⁰ Calculado por el equipo de IETSI en STATA con el comando *csi 4 7 16 13*

respuestas completas con terlipresina y 10 con noradrenalina, lo que no coincide con las cifras globales reportadas. Asimismo, al reproducir el análisis con las cifras de la Tabla 3, el valor de *p* obtenido mediante la prueba declarada por los autores (Prueba exacta de Fisher) no fue congruente con el valor reportado en el estudio, lo que sugiere un posible error o inconsistencia en el análisis estadístico. Estas discrepancias reducen la transparencia y reproducibilidad del estudio, generando incertidumbre sobre la verdadera magnitud del efecto observado. Por otro lado, el estudio fue de etiqueta abierta y unicéntrico, lo que introduce riesgo de sesgo de desempeño y limita la generalización de los resultados. Finalmente, el estudio no cuenta con registro disponible ni reporte de resultados asociado, lo que impide verificar la consistencia entre los desenlaces planificados y los reportados. En conjunto, estas limitaciones restringen la validez interna y externa del estudio, por lo que sus hallazgos se interpretan como no confirmatorios.

El ECA de Singh et al., 2012, fue de etiqueta abierta, diseño paralelo, unicéntrico en un departamento de hepatología de un centro terciario en India, e incluyó un total de 46 pacientes adultos diagnosticados con SHR tipo 1 de acuerdo con los criterios de Salerno et al., 2007 (Salerno et al., 2007)²¹. Se excluyeron a pacientes con enfermedad coronaria, sepsis, carcinoma hepatocelular y nefropatía diabética. El estudio reportó haber calculado el tamaño de muestra basado en los resultados de Sharma 2008, para una potencia de 80 % y confianza del 95 %. Sin embargo, no especificó para qué desenlace se realizó el cálculo del tamaño de muestra. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente en una relación 1:1 a terlipresina (*n* = 23) y a noradrenalina (*n* = 23), ambos en combinación con albúmina intravenosa a dosis de 20 g/día. La dosis inicial de terlipresina fue de 0,5 mg cada 6 horas, con posibilidad de incremento progresivo hasta 2 mg cada 6 horas si no se observaba mejoría significativa en la creatinina sérica durante los primeros tres días. La noradrenalina se administró mediante infusión continua a dosis inicial de 0,5 mg/hora, con incrementos cada 4 horas de 0,5 mg/h hasta un máximo de 3 mg/hora, en función de la respuesta clínica. El estudio declaró que los pacientes fueron admitidos al hospital por 15 días y seguidos hasta los 30 días.

El desenlace primario fue el valor de creatinina < 1.5 mg (considerado como reversión del SHR) y el secundario fue la mortalidad a los 15 días del tratamiento. En cuanto a la eficacia, la reversión del SHR-AKI, se logró en el 39,1 % (*n* = 9) del grupo terlipresina y en el 43,4 % (*n* = 10) del grupo noradrenalina, sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas (*p* = 0.764; RR: 0.9; IC95 %: 0.45 – 1.80²²). Respecto al desenlace de sobrevida, no se observaron diferencias entre los grupos (*p* = 0.591) a los 30 días. En el perfil de seguridad no se reportaron eventos adversos mayores en ninguno de los dos grupos. En el grupo terlipresina se documentaron eventos leves como calambres abdominales, aumento de frecuencia de las deposiciones, cianosis de los dedos de los

²¹ El estudio de Salerno considera como criterios la presencia de cirrosis con ascitis, creatinina sérica > 1.5 mg/dl, falta de mejora de creatinina (disminución de creatinina por debajo de 1.5 mg/dl) luego de 2 días de retirada de diuréticos y expansión de volumen con albúmina, ausencia de shock, no uso de fármacos nefrotóxicos recientes y ausencia de enfermedad del parénquima renal (proteinuria > 500 mg/día)

²² Calculado por el equipo de IETSI en STATA con el comando *csi 9 10 14 13*

pies y una arritmia ventricular transitoria, todos de resolución espontánea. Finalmente, el estudio reportó que el tratamiento con noradrenalina fue significativamente más económico que con terlipresina (275 € vs 945 € para 15 días, respectivamente; $p < 0.05$), aunque señalaron que no consideraron los costos de albúmina en el análisis.

En el análisis crítico, debe destacarse que, aunque se calculó el tamaño de muestra, no se detalló las medidas de efecto utilizadas. Esto resulta importante debido a que el estudio declaró haber utilizado los resultados del ECA de Sharma 2008, mismos que según lo analizado anteriormente presentaron inconsistencias en su reporte, por lo que se dificulta la replicabilidad del cálculo que realizaron. En esta línea, la falta de significancia estadística para el desenlace principal, podría sugerir que finalmente el tamaño de muestra y potencia estadística fueron insuficientes. Por otro lado, el estudio fue de etiqueta abierta lo que introduce un potencial sesgo de realización y de detección. Finalmente, dado que el estudio fue unicéntrico, la validez externa se ve restringida.

El ECA de Goyal et al., 2016, fue de etiqueta abierta, de diseño paralelo y unicéntrico en un departamento de gastroenterología de India. Evaluó a un total de 41 pacientes adultos entre 18 a 70 años, diagnosticados con SHR tipo 1 (SHR-AKI) de acuerdo con los criterios del estudio de Salerno et al., 2007²³. Se excluyeron a pacientes con sepsis, pancreatitis, shock, uso de fármacos nefrotóxicos, historia de enfermedad coronaria, cardiomiopatía obstructiva, arritmia ventricular y a quien mejoraron la función renal tras expansión del volumen central. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente en dos grupos en una relación 1:1 a noradrenalina ($n = 21$) y a terlipresina ($n = 20$). La dosis inicial de terlipresina fue de 0,5 mg cada 6 horas, con incremento progresivo hasta 2 mg cada 6 horas si no se observaba respuesta ($> 25\%$ de reducción en creatinina sérica a los 3 días). La noradrenalina se administró como infusión continua intravenosa (0.5 – 3 mg/h) ajustada para elevar la presión arterial media ≥ 10 mmHg o diuresis > 40 mL/hora. Ambos grupos recibieron albúmina intravenosa a razón de 20 g/día hasta el final del estudio. La duración del tratamiento fue de 15 días.

El desenlace principal fue la respuesta completa (también considerada como reversión del SHR), definida como un valor de creatinina sérica ≤ 1.5 mg/dl durante el tratamiento. Los desenlaces secundarios fueron la compleción de dos semanas de tratamiento o el trasplante hepático o la mortalidad.

Se reportó que la tasa de reversión de SHR fue de 47,6 % ($n = 10$) en el grupo de noradrenalina y de 45 % ($n = 9$) en el grupo de terlipresina, sin diferencias estadísticamente significativas ($p = 1.00$). La mortalidad observada durante el estudio en el grupo de fue 55 % ($n = 11$) en terlipresina ($n = 11$) versus 52.4 % en noradrenalina (RR: 1.05; IC95 %: 0.59 – 1.85²⁴). La mortalidad estuvo atribuida principalmente a

²³ El estudio de Salerno considera como criterios la presencia de cirrosis con ascitis, creatinina sérica > 1.5 mg/dl, falta de mejora de creatinina (disminución de creatinina por debajo de 1.5 mg/dl) luego de 2 días de retirada de diuréticos y expansión de volumen con albúmina, ausencia de shock, no uso de fármacos nefrotóxicos recientes y ausencia de enfermedad del parénquima renal (proteinuria > 500 mg/día)

²⁴ Calculado por el equipo de IETSI en STATA con el comando *csi 11 11 9 10*

sepsis, falla hepática y complicaciones cardiovasculares. Respecto a la seguridad, la incidencia de eventos adversos no serios fue baja en ambos grupos. En el grupo tratado con terlipresina se registraron eventos de diarrea persistente que llevó a la suspensión del tratamiento en un paciente. Finalmente, el estudio reportó que el costo del tratamiento con terlipresina fue mayor que el de noradrenalina ($p < 0.001$), siendo unas 4.5 veces mayor, aunque no se consideraron los costos de albúmina en el análisis.

En el análisis crítico, se consideró que el estudio no presentó un cálculo del tamaño de muestra y que el mismo fue reducido, por lo es posible que la potencia estadística estuviera limitada, aumentando así el riesgo de error tipo II. El diseño del estudio fue de etiqueta abierta lo que introduce riesgo de sesgo de realización y de detección. Asimismo, el ensayo fue unicéntrico (realizado en un hospital de India), lo que limita la generalización de sus resultados a otras poblaciones y limita la validez externa. Finalmente, aunque el estudio no encontró diferencias significativas entre noradrenalina y terlipresina en la reversión del SHR-AKI ni en la mortalidad, su tamaño muestral no permite concluir equivalencia terapéutica entre ambas intervenciones.

El ECA de Saif et al., 2018, fue de etiqueta abierta, de diseño paralelo y unicéntrico en un departamento de gastroenterología de India. Se incluyó un total de 60 pacientes adultos diagnosticados con SHR tipo 1 (SHR-AKI) según los criterios del *International Ascites Club* de 2015 (P. Angeli et al., 2015)²⁵. Se excluyó a pacientes con infección grave, cardiopatía isquémica o arritmia, enfermedad arterial obstructiva y con mejora de la función renal tras expansión del volumen plasmático. El estudio declaró que el cálculo del tamaño de muestra se realizó considerando una diferencia de 0.5 y desviación estándar de 1.1 para el valor de creatinina sérica con una potencia del 90 % y significancia del 5 %.

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a noradrenalina ($n = 30$) y a terlipresina ($n = 30$), ambos en combinación con albúmina intravenosa. La dosis inicial de terlipresina fue de 0,5 mg cada 6 horas, con aumento progresivo cada 3 días si no se observaba mejoría de creatinina ≥ 1 mg/dl (máx. 2 mg cada 6 horas; 8 mg/día). La noradrenalina se administró por infusión continua a dosis inicial 0.5 mg/hora, ajustada cada 4 horas hasta alcanzar un aumento de presión arterial media ≥ 10 mmHg o diuresis > 200 ml/4 horas (máx. 3 mg/hora). La duración del tratamiento en ambos grupos fue de 15 días.

El desenlace primario fue la reversión del SHR, definida como una disminución de creatinina ≤ 1.5 mg/dl. La sobrevida a 30 días se consideró un desenlace secundario. La reversión del SHR-AKI se alcanzó en el 53% de los pacientes del grupo terlipresina y en el 57 % de noradrenalina, sin diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos (RR: 1.06; IC95 %: 0.67 – 1.68; $p = 0.795$ ²⁶). Con relación a la sobrevida, el

²⁵ Definido como un aumento de la creatinina sérica (Cr_s) ≥ 0.3 mg/dL en un plazo de 48 horas; o un aumento porcentual de Cr_s ≥ 50 % con respecto al valor basal conocido o que se presume que ocurrió en los 7 días previos

²⁶ Calculado por el equipo de IETSI en STATA con el comando *csi 17 16 13 14*

estudio reportó que el total de respondedores sobrevivió a los 30 días y que el total de no respondedores falleció en el mismo periodo, por lo que tampoco se observaron diferencias para este desenlace entre grupos. Respecto a la seguridad, el tratamiento fue bien tolerado en ambos grupos, sin eventos adversos graves atribuibles directamente a los medicamentos (no se reportaron detalles). Finalmente, se reportó que el tratamiento con terlipresina resultó significativamente más costoso que la noradrenalina (aproximadamente 369 dólares americanos, versus 70 dólares americanos, respectivamente) para el periodo de tratamiento ($p < 0.05$).

El análisis crítico consideró que el diseño del ECA fue de etiqueta abierta, lo que introduce un potencial sesgo de realización y de evaluación. Respecto al tamaño de muestra, el estudio reportó que esta se calculó asumiendo una diferencia de medias de 0.5 y una desviación estándar de 1.1, con una potencia del 90 % y un nivel de significancia del 5 %. Sin embargo, el equipo de IETSI advirtió que el tamaño muestral declarado (60 participantes en total, con 30 por grupo) es sustancialmente menor al obtenido al replicar el cálculo con los mismos parámetros, el cual requeriría aproximadamente 103 participantes por grupo²⁷. Esta discrepancia plantea dudas sobre la consistencia metodológica y reduce la transparencia del estudio. Asimismo, el reporte del desenlace de supervivencia es poco claro, ya que los autores no desglosan explícitamente el número de sobrevivientes por grupo, limitándose a señalar que todos los respondedores sobrevivieron y todos los no respondedores fallecieron. Esto genera incertidumbre sobre la distribución real de la mortalidad entre grupos y sugiere que la variable de supervivencia no fue analizada de manera independiente. Finalmente, el reporte de eventos adversos se limita a una afirmación general sobre la ausencia de efectos graves, sin mayor detalle sobre el tipo, frecuencia o gravedad, lo que impide una adecuada evaluación del perfil de seguridad.

El ECA de Arora et al., 2020, fue de etiqueta abierta, diseño paralelo y unicéntrico en un departamento de hepatología de un hospital de India. incluyó un total de 120 pacientes adultos diagnosticados con insuficiencia hepática aguda sobre crónica (ACLF) y SHR-AKI, de acuerdo con los criterios del Club Internacional de Ascitis. Se excluyeron pacientes con cirrosis descompensada sin ACLF, terapia de reemplazo renal, historia de cardiopatía isquémica o arritmia, enfermedad renal crónica, trasplante hepático o renal previo. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente en una relación 1:1 a infusión continua de terlipresina ($n = 60$) y a infusión de noradrenalina ($n = 60$). Ambos grupos recibieron de forma concomitante albúmina intravenosa. La dosis inicial de terlipresina fue de 2 mg/día, ajustándose hasta un máximo de 12 mg/día en función de la respuesta clínica (< 25 % reducción de creatinina). La noradrenalina tuvo una dosis inicial de 0.5 mg/hora, con una duplicación de dosis cada 4 horas para incrementar la presión arterial media ≥ 10 mmHg o un incremento del flujo urinario.

²⁷ Calculado por el equipo de IETSI en STATA con el comando *power twomeans 1, diff(0.5) sd(1.1) power(0.9) alpha(0.05)*

El ECA declaró que, para el cálculo del tamaño de su muestra, asumió una respuesta de 56 % en terlipresina y 43 % en noradrenalina, con un margen de no-inferioridad del 10 %, significancia del 4 % y potencia del 80 %, con lo que estimó un total de 57 pacientes por grupo. El desenlace primario del estudio fue la reversión del SHR al día 14, definida como un retorno de la creatinina sérica a un valor dentro de ± 0.3 mg/dl respecto al valor basal²⁸. La respuesta parcial se definió como una regresión de la injuria renal aguda (AKI) a un valor de creatinina sérica ≥ 0.3 mg/dl por encima del valor basal. La no respuesta se definió como la no regresión de la injuria renal aguda (AKI). Como desenlaces secundarios se tuvieron a la respuesta temprana a los 4 y 7 días, así como la sobrevida a los 28 días. Asimismo, se valoró la necesidad de diálisis durante el estudio.

Respecto a la reversión del SHR al día 14, el análisis por intención a tratar (ITT) reportó que un 40 % (n = 24) del grupo terlipresina y un 16.7 % (n = 10) del grupo noradrenalina alcanzaron la reversión (p = 0.004). En los desenlaces secundarios, la reversión del SHR temprana al día 4 fue de 18.3 % (n = 11) en terlipresina y de 0 % en noradrenalina, mientras que para el día 7 fue de 35 % (n = 21) en terlipresina y de 8.3 % (n = 5) en noradrenalina. La necesidad de terapia de reemplazo renal fue menor en el grupo tratado con terlipresina con un 56.6 % (n = 34) vs. un 80 % (n = 48) con noradrenalina (p = 0.006). La supervivencia a 28 días fue de 48.3 % (n = 29) en terlipresina vs. 20 % (n = 12) en noradrenalina (p = 0.001). Respecto a la seguridad, los eventos adversos fueron más frecuentes en el grupo terlipresina (23,3 %) comparado con el grupo noradrenalina (8,3 %; p = 0.02), aunque en su mayoría fueron reversibles tras la suspensión del fármaco. Entre los eventos severos se destacaron diarrea, dolor abdominal, arritmias y cianosis, aunque ninguno de ellos fue letal.

En el análisis crítico se advierten múltiples inconsistencias metodológicas en el ensayo. Aunque el estudio declaró como objetivo la comparación de la eficacia entre terlipresina y noradrenalina, el cálculo del tamaño muestral se sustentó en un análisis de no inferioridad, fijando un margen del 10 % para el desenlace de reversión del SHR. Sin embargo, los autores no especificaron cuál de los tratamientos se consideró como no inferior y las tasas de respuesta utilizadas para el cálculo fueron tomadas de fuentes heterogéneas, donde el valor de 43 % para noradrenalina provino de un ensayo que comparó ambos fármacos pero del cual solo se extrajo la respuesta al brazo con noradrenalina (Singh et al., 2012); mientras que el valor de 56 % para terlipresina se tomó de una revisión de literatura secundaria, en la que se reportaba un rango de respuesta entre 34 % y 56 % (Paolo Angeli et al., 2016), eligiéndose arbitrariamente el valor más alto del intervalo. Estos aspectos son relevantes porque, al replicar el cálculo reportado por los autores (ver Material suplementario 4), el equipo de IETSI comprobó que asumir terlipresina como no inferior a noradrenalina, con los mismos parámetros (margen del 10 % y diferencia esperada del 13 %), produce un tamaño muestral similar

²⁸ Definido como un valor de creatinina sérica obtenida en los 3 meses previos de estar disponible. En pacientes con más de una evaluación en los últimos 3 meses, se consideró el valor reportado más cercano a la admisión. En aquellos pacientes sin valor previo de creatinina sérica, se consideró el valor de la admisión como el valor basal.

al del ensayo ($n = 57$ por brazo). Sin embargo, al asumir una eficacia equivalente entre ambos tratamientos y mantener el mismo margen de no inferioridad, el tamaño muestral aumenta a 304 participantes por grupo. Más aún, si se invierte el supuesto y se considera que noradrenalina es la intervención evaluada como no inferior, el tamaño requerido asciende a 3376 participantes por brazo. Estos resultados evidencian que el diseño utilizado no corresponde a un estudio formal de no inferioridad, y que el cálculo empleado probablemente buscó reducir artificialmente el tamaño muestral, simulando una hipótesis de no inferioridad con parámetros derivados de estudios disímiles.

Con base en esta revisión metodológica, el equipo de IETSI realizó un análisis adicional considerando un escenario de superioridad con un margen del 10 % (ver Material suplementario 5), en el que se evaluó si la diferencia observada en el ensayo (0,233; IC95 %: 0,077 – 0,389) respaldaría una verdadera superioridad de terlipresina. Aunque el contraste unilateral frente a un margen de +10 % arrojó un valor $p = 0,047$, el intervalo de confianza no se ubica completamente por encima del margen, por lo que no se puede afirmar superioridad estadística ni clínica de terlipresina sobre noradrenalina, aunque sí se cumple la condición de no inferioridad estadística. Respecto a los desenlaces secundarios, aunque se reportó una menor necesidad de terapia de reemplazo renal en el grupo con terlipresina (56,6 % vs. 80 %; $p = 0,006$) y una mayor supervivencia a 28 días (48,3 % vs. 20 %; $p = 0,001$), se consideró que el ensayo no fue diseñado ni potenciado para estos desenlaces, no aplicó ajustes por comparaciones múltiples, y su carácter abierto y unicéntrico introduce un riesgo adicional de sesgo de desempeño y detección, además de limitar la validez externa de los resultados a otros contextos o sistemas sanitarios. Además, es importante señalar que, aunque el estudio adoptó la definición de reversión del SHR-AKI propuesta por el *International Club of Ascites* (P. Angeli et al., 2015), el manejo del valor basal de creatinina genera importantes dudas. Los autores no reportan cuántos pacientes contaban con una medición previa ni para cuántos se asumió el valor al ingreso hospitalario como basal. Esta falta de precisión impide conocer qué tanto debían descender los valores de creatinina para ser clasificados como respondedores. Por ejemplo, según lo reportado en la tabla de características basales, la mediana de creatinina al ingreso fue de aproximadamente 1.7 mg/dL; con la definición empleada, una creatinina entre 1.4 y 2.0 mg/dl habría sido considerada “respuesta completa”. En consecuencia, el criterio de reversión podría haber sido más permisivo que en otros ensayos que exigieron una creatinina ≤ 1.5 mg/dL, lo que limita la comparabilidad y la interpretación de la magnitud del efecto.

Pese a estas limitaciones, los autores concluyeron que terlipresina sería superior a noradrenalina y debería considerarse como primera línea en pacientes con SHR-AKI asociado a ACLF. Sin embargo, el diseño y los resultados del estudio no respaldan dicha afirmación, ya que no se demostró una diferencia clínicamente relevante ni estadísticamente robusta que sustente la superioridad del fármaco. Además, la falta de claridad en el planteamiento del objetivo estadístico, la naturaleza abierta y unicéntrica del ensayo limitan su reproducibilidad y la generalización de sus hallazgos. En conjunto, estas deficiencias metodológicas evidencian una falta de transparencia y reducen

sustancialmente la validez interna de los resultados, por lo que la confianza en los hallazgos del estudio se considera baja.

El ECA de Jha et al., 2022, fue unicéntrico e incluyó un total de 40 pacientes adultos diagnosticados con SHR tipo 1 (AKI) según los criterios del estudio de Salerno et al., 2007²⁹. Se excluyeron pacientes con historia de enfermedad coronaria, arritmia ventricular y enfermedad arterial obstructiva de las extremidades. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente en dos grupos iguales: uno tratado con terlipresina (n = 20) y otro con noradrenalina (n = 20). Los pacientes del grupo terlipresina recibieron un bolo intravenoso de 0.5 mg cada 6 horas, con posibilidad de incrementar la dosis hasta 2 mg cada 6 horas si no se observaba una reducción significativa en los niveles de creatinina sérica en un periodo de tres días. La dosis de noradrenalina fue administrada por infusión continua inicialmente a 0.5 mg/hora para incrementar la presión arterial media en al menos 10 mmHg o incrementar el flujo urinario en más de 200 ml. Ambos grupos recibieron además 20 g de albúmina intravenosa diaria. Los pacientes fueron admitidos por 15 días en el hospital y el seguimiento se prolongó hasta los 30 días.

En cuanto a la eficacia, la respuesta fue del 40 % (n = 8) en el grupo terlipresina y del 50% (n=10) en el grupo noradrenalina, sin diferencias significativas (RR: 0.80; IC95 %: 0.40 – 1.60³⁰). Además, no se observaron diferencias en el valor de creatinina sérica desde el valor basal al día 15 entre grupos (Diferencia de media 0.23; IC95 %: -0.42 a 0.88; p = 0.481³¹). Respecto a la sobrevida a los 15 días, se encontró un 40 % (n = 8) en terlipresina y un 50 % (n = 10) en noradrenalina (RR: 0.80; IC95 %: 0.40 – 1.60³²).

El análisis crítico evidenció múltiples limitaciones metodológicas que restringen la validez interna y externa de sus resultados. En primer lugar, no se detalla el método de aleatorización ni el procedimiento de ocultamiento de la secuencia, por lo que no es posible descartar riesgo de sesgo de selección. Asimismo, el ensayo no especifica si se aplicó cegamiento de participantes o evaluadores, lo que introduce un riesgo de sesgo de desempeño y de detección. En relación con los desenlaces, no se describe la definición operacional de “respuesta” al tratamiento, ni los criterios utilizados para diferenciar entre respuesta completa o parcial, ni el punto de corte de creatinina empleado. Esta falta de estandarización limita la reproducibilidad y dificulta la comparación con otros estudios.

Por otro lado, el ensayo fue unicéntrico y con un tamaño muestral reducido (n = 40), sin reporte de cálculo del tamaño de muestra ni justificación de la potencia estadística, lo que incrementa la posibilidad de error tipo II. Tampoco se identificó registro o protocolo

²⁹ El estudio de Salerno considera como criterios la presencia de cirrosis con ascitis, creatinina sérica > 1.5 mg/dl, falta de mejora de creatinina (disminución de creatinina por debajo de 1.5 mg/dl) luego de 2 días de retirada de diuréticos y expansión de volumen con albúmina, ausencia de shock, no uso de fármacos nefrotóxicos recientes y ausencia de enfermedad del parénquima renal (proteinuria > 500 mg/día)

³⁰ Calculado por el equipo de IETSI en STATA con el comando *csi 8 10 12 10*

³¹ Calculado por el equipo de IETSI en STATA con el comando *ttesti 20 1.71 1.23 20 1.48 0.76*

³² Calculado por el equipo de IETSI en STATA con el comando *csi 8 10 12 10*

previo disponible, lo que impide verificar la consistencia entre los desenlaces planificados y los reportados. Finalmente, aunque los autores concluyen que terlipresina y noradrenalina son igualmente eficaces, la ausencia de una definición clara de los desenlaces y la falta de control de sesgos metodológicos impiden tener confianza en la magnitud o dirección del efecto estimado. En conjunto, la certeza de la evidencia aportada por este estudio se considera baja.

El ECA de Ullah et al., 2022, fue de etiqueta abierta, de diseño paralelo, y unicéntrico de un hospital de Pakistán. Se incluyó un total de 80 pacientes adultos diagnosticados con SHR tipo 1 (AKI) según los criterios del Club Internacional de Ascitis. Se excluyeron pacientes con shock séptico, carcinoma hepatocelular multinodular, enfermedad vascular periférica, enfermedad coronaria, falla respiratoria e historia de infarto miocárdico. El estudio declaró haber realizado el cálculo del tamaño de muestra considerando una potencia estadística del 80 %, confianza del 95 % y valores de media (desviación estándar) de 3 (1.1) y 3.4 (0.9) para terlipresina y noradrenalina, respectivamente. No declararon el tamaño de muestra resultante de su cálculo.

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente en dos grupos iguales: uno tratado con terlipresina más albúmina (n = 40) y otro con noradrenalina más albúmina (n = 40). La dosis de terlipresina fue de 3 mg/día por vía intravenosa, con posibilidad de incremento progresivo hasta 12 mg/día en caso de no respuesta clínica inicial. En el caso de noradrenalina, se administró una dosis por infusión continua de 0.5 mg/hora de forma inicial, que se pudo aumentar hasta 3mg/hora en caso no se alcanzara respuesta. En ambos grupos se administró albúmina como tratamiento concomitante. El tratamiento tuvo una duración de 15 días y se mantuvo hasta lograr la reversión del SHR, y una vez alcanzada la respuesta, se continuó durante 24 horas adicionales con el fin de prevenir una recaída. Luego, la medicación se suspendió de manera progresiva.

El estudio reportó que se observó respuesta en 21 pacientes de terlipresina y 19 de noradrenalina (RR: 1.11; IC95 %: 0.71 – 1.72; p = 0.655 ³³). Además, a los 15 días no se observó diferencia en los niveles de creatinina sérica entre los grupos (p = 0.106).

En el análisis crítico se identificaron diversas limitaciones metodológicas y de reporte. Aunque el estudio señala haber calculado el tamaño de muestra, no presenta el resultado del cálculo ni los parámetros empleados. A partir de la información reportado por los autores, el cálculo replicado por el equipo de IETSI, indica que se habrían requerido aproximadamente 101 participantes por grupo³⁴, cifra sustancialmente superior a los 40 finalmente incluidos. El estudio no ofrece justificación alguna sobre la reducción de la muestra respecto a dicho valor estimado.

El procedimiento de aleatorización se describe de forma imprecisa como una asignación “por número de lotería”, sin especificar el método de generación de la secuencia ni el

³³ Calculado por el equipo de IETSI en STATA con el comando *csi 21 19 19 21*

³⁴ Calculado por el equipo de IETSI en STATA con el comando *power twomeans 3.4 3, sd1(0.9) sd2(1.1)*

ocultamiento de la asignación, lo que incrementa el riesgo de sesgo de selección. Además, el estudio fue de etiqueta abierta, sin medidas declaradas para mitigar el sesgo de desempeño o detección.

Aunque el cálculo del tamaño de muestra se basó en la diferencia de medias de creatinina sérica, el estudio no declara de manera explícita un desenlace primario, ni define operacionalmente la reversión o respuesta del SHR. Ello sugiere que la potencia estadística podría haber sido insuficiente para evaluar desenlaces clínicamente relevantes, como la reversión del SHR.

Asimismo, se evidencian inconsistencias en el reporte de resultados. Las cifras de pacientes con respuesta difieren entre el texto narrativo y los valores tabulados. Mientras el texto presenta números de respondedores que no coinciden con ningún dato de las tablas, la Tabla 4, donde se analizan los pacientes respondedores, muestra proporciones distintas, que son las únicas internamente coherentes con el tamaño muestral total. Este tipo de discrepancia sugiere errores de reporte, afectando la transparencia del estudio. Finalmente, el ensayo fue unicéntrico, lo que limita la generalización de los resultados. En conjunto, la ausencia de claridad metodológica, la falta de definición de los desenlaces y las inconsistencias internas reducen la confianza en la validez interna y externa del estudio.

Es importante considerar que en conjunto los ECA disponibles presentaron una calidad metodológica limitada y heterogénea. Aunque todos declararon haber seguido los criterios del *International Club of Ascites* para el diagnóstico del SHR-AKI, la mayoría empleó la versión de 1996 (Arroyo et al. 1996), mientras que solo el ECA de Arora et al., 2020 utilizó los criterios revisados de 2015 (P. Angeli et al., 2015). Estos últimos permiten una detección más temprana del AKI, pero no modifican sustancialmente la definición de respuesta completa. Sin embargo, el ECA de Arora aplicó el criterio de manera más permisiva, al considerar como valor basal la creatinina de admisión hospitalaria cuando no existía una medición previa. Esto implica que reducciones pequeñas ($\leq 0,3$ mg/dL) podían ser clasificadas como “respuesta completa”, haciendo el criterio menos estricto que en otros ensayos que exigieron una creatinina $\leq 1,5$ mg/dL para considerar reversión. Esta variabilidad en la aplicación de los criterios limita la comparabilidad entre estudios y la interpretación de los resultados alcanzados. Asimismo, dos ECA no definieron claramente la manera en la que valoraron la reversión del SHR, lo que introduce incertidumbre sobre los estimados reportados.

Por otro lado, aunque las GPC prefirieron a terlipresina sobre la noradrenalina, esta preferencia se sustenta principalmente en razones logísticas, como la posibilidad de administración periférica y eludir la necesidad de una línea venosa central, más que en una superioridad clínica demostrada. No obstante, la evidencia sobre el entorno de administración es heterogénea. Mientras que algunos estudios describen que una proporción de pacientes recibió terlipresina fuera de unidades de cuidados intensivos (Karvellas et al., 2023; Martín–Llahí et al., 2008), otros ECA reportan que la totalidad de

los pacientes tratados fueron manejados en UCI como parte del protocolo (Goyal et al., 2016; Sharma et al., 2008), y estudios observacionales (Rey R et al., 2020) indican que todos los pacientes fueron tratados en UCI debido a los requerimientos de infusión y monitoreo. En este contexto, la ausencia de evidencia empírica que permita establecer cómo se comportaría este esquema en el contexto del sistema de salud nacional, la conveniencia operativa de la terlipresina frente a la noradrenalina permanece incierta.

De este modo, se consideraron los siguientes aspectos: i) La evidencia de estudios primarios, proveniente de ocho ensayos clínicos aleatorizados, no demostró que la terlipresina sea superior a la noradrenalina para los desenlaces de reversión del SHR ni para la sobrevida. En conjunto, los ensayos presentaron limitaciones metodológicas importantes, entre ellas ausencia de cegamiento, falta de definición operacional de los desenlaces, inconsistencias en los reportes de resultados y escaso tamaño muestral, lo que limita su validez interna y externa. El único ECA que reportó una diferencia estadísticamente significativa a favor de la terlipresina (Arora et al., 2020) presentó deficiencias metodológicas sustanciales, como el cálculo del tamaño de muestra bajo un supuesto de no inferioridad, aunque los autores interpretaron posteriormente los resultados como evidencia de superioridad, la ausencia de cegamiento, imprecisiones en el manejo del valor basal de creatinina y una definición permisiva de respuesta completa. El análisis independiente realizado por el equipo de IETSI mostró que, bajo el diseño y los parámetros declarados, el estudio no alcanzaría criterios de superioridad ni estadística ni clínica. En conjunto, la calidad de la evidencia disponible se considera baja; ii) el perfil de seguridad fue comparable entre tratamientos, con predominio de eventos adversos leves (calambres abdominales, diarrea, cianosis distal) en el grupo de terlipresina. Sin embargo, dada la baja potencia de los ensayos y las limitaciones metodológicas señaladas, no puede descartarse un sesgo en la estimación de eventos adversos, por lo que el perfil de seguridad resulta incierto; iii) las GPC analizadas, si bien coinciden en recomendar la terlipresina como primera opción terapéutica, fundamentan dicha preferencia principalmente en estudios que compararon terlipresina frente a placebo y en los mismos ensayos analizados en este dictamen. A pesar de ello, las GPC no ofrecen una justificación explícita que sustente la preferencia frente a noradrenalina. Solo la GPC de la EASL 2018 menciona, de manera descriptiva, que la administración de noradrenalina requiere una línea venosa central y en algunos contextos puede implicar ingreso a unidades de cuidados intensivos, pero no utiliza este argumento como fundamento clínico de su recomendación. El consenso de Arab et al., 2016 no hace referencia a este aspecto. En conjunto, las recomendaciones a favor de terlipresina no presentan una justificación metodológica explícita ni una argumentación basada en evidencia de calidad, por lo que su fundamentación se considera insuficiente; iv) aunque la administración de noradrenalina requiere el uso de infusión continua y, por tanto, el acceso a servicios de UCI, mientras que la terlipresina podría administrarse por vía periférica fuera de estos servicios, la evidencia empírica disponible es contradictoria. Algunos estudios reportan que los pacientes fueron tratados fuera de UCI, mientras que otros indican que la totalidad de los pacientes fueron manejados dentro de UCI debido a los requerimientos de monitoreo hemodinámico. Dado que los pacientes con SHR-AKI

suelen presentar compromiso hemodinámico severo y elevada mortalidad, es razonable asumir que la mayoría requerirá vigilancia intensiva independientemente del fármaco utilizado. En consecuencia, la ventaja logística atribuida a la terlipresina no cuenta con respaldo empírico y su aplicabilidad en el contexto del sistema de salud es incierta; v) los ECA que compararon ambos tratamientos reportaron que la terlipresina fue consistentemente más costosa, con valores de hasta 4,5 veces mayores que los de la noradrenalina para un curso de tratamiento equivalente, sin ofrecer beneficios clínicos diferenciales; vi) actualmente en EsSalud se dispone de noradrenalina para el manejo de pacientes con SHR-AKI, por lo que no se identifican vacíos terapéuticos que justifiquen la incorporación de terlipresina.

VI. CONCLUSIÓN

Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI no aprueba el uso de terlipresina en pacientes con síndrome hepatorrenal tipo 1 (SHR-AKI).

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alessandria, C., A. Ottobrelli, W. Debernardi-Venon, L. Todros, M. Torrani Cerenzia, S. Martini, F. Balzola, A. Morgando, M. Rizzetto, and A. Marzano. 2007. "Noradrenalin vs terlipressin in patients with hepatorenal syndrome: A prospective, randomized, unblinded, pilot study." *Journal of Hepatology* 47 (4): 499–505. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2007.04.010>.
- Angeli, P., P. Gines, F. Wong, M. Bernardi, T. D. Boyer, A. Gerbes, R. Moreau, R. Jalan, S. K. Sarin, S. Piano, K. Moore, S. S. Lee, F. Durand, F. Salerno, P. Caraceni, W. R. Kim, V. Arroyo, and G. Garcia-Tsao. 2015. "Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites." *Gut* 64 (4): 531–7. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-308874>.
- Angeli, Paolo, Mauro Bernardi, Cándid Villanueva, Claire Francoz, Rajeshwar P. Mookerjee, Jonel Trebicka, Aleksander Krag, Wim Laleman, and Pere Gines. 2018. "EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis." *Journal of Hepatology* 69 (2): 406–460. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.024>.
- Angeli, Paolo, Marta Tonon, Chiara Pilutti, Filippo Morando, and Salvatore Piano. 2016. "Sepsis-induced acute kidney injury in patients with cirrhosis." *Hepatology International* 10 (1): 115–123. <https://doi.org/10.1007/s12072-015-9641-1>.
- Arab, Juan, Juan Claro, Juan Arancibia, Jorge Contreras, oacute, Fernando mez, Cristian Muñoz, Leyla Nazal, Eric Roessler, Rodrigo Wolff, Marco Arrese, Ben, iacute, and Carlos tez. 2016. "Therapeutic alternatives for the treatment of type 1 hepatorenal syndrome: A Delphi technique-based consensus." *World Journal of Hepatology* 8 (25): 1075–1086. <https://doi.org/10.4254/wjh.v8.i25.1075>.
- Arnold, Jorge, Eduardo Avila, Francisco Idalsoaga, Luis Antonio Diaz, María Ayala Valverde, Gustavo Ayares, Marco Arrese, Eric Roessler, Juan Pablo Huidobro, David Hudson, Mohammad Qasim Khan, and Juan Pablo Arab. 2023. "Advances in the diagnosis and management of hepatorenal syndrome: insights into HRS-AKI and liver transplantation." *eGastroenterology* 1 (2): e100009. <https://doi.org/10.1136/egastro-2023-100009>.
- Arora, Vinod, Rakhi Maiwall, Vijayaraghavan Rajan, Ankur Jindal, Saggere Muralikrishna Shasthry, Guresh Kumar, Priyanka Jain, and Shiv Kumar Sarin. 2020. "Terlipressin Is Superior to Noradrenaline in the Management of Acute Kidney Injury in Acute on Chronic Liver Failure." *Hepatology* 71 (2). https://journals.lww.com/hep/fulltext/2020/02000/terlipressin_is_superior_to_noradrenaline_in_the.17.aspx.
- Arroyo, V., P. Ginès, A. L. Gerbes, F. J. Dudley, P. Gentilini, G. Laffi, T. B. Reynolds, H. Ring-Larsen, and J. Schölmerich. 1996. "Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis†." *Hepatology* 23 (1). https://journals.lww.com/hep/fulltext/1996/01000/definition_and_diagnostic_criteria_of_refractory.22.aspx.
- Biggins, Scott W., Paulo Angeli, Guadalupe Garcia-Tsao, Pere Ginès, Simon C. Ling, Mitra K. Nadim, Florence Wong, and W. Ray Kim. 2021. "Diagnosis, Evaluation, and Management of Ascites, Spontaneous Bacterial Peritonitis and Hepatorenal Syndrome: 2021 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases." *Hepatology* 74 (2). https://journals.lww.com/hep/fulltext/2021/08000/diagnosis_evaluation_and_management_of_ascites.38.aspx.

- Bucsics, Theresa, and Elisabeth Krones. 2017. "Renal dysfunction in cirrhosis: acute kidney injury and the hepatorenal syndrome." *Gastroenterology Report* 5 (2): 127–137. <https://doi.org/10.1093/gastro/gox009>.
- Cavallin, Marta, Patrick S. Kamath, Manuela Merli, Silvano Fasolato, Pierluigi Toniutto, Francesco Salerno, Mauro Bernardi, Roberto Giulio Romanelli, Cosimo Colletta, Freddy Salinas, Antonio Di Giacomo, Lorenzo Ridola, Ezio Fornasiero, Paolo Caraceni, Filippo Morando, Salvatore Piano, Angelo Gatta, Paolo Angeli, and Syndrome for the Italian Association for the Study of the Liver Study Group on Hepatorenal. 2015. "Terlipressin plus albumin versus midodrine and octreotide plus albumin in the treatment of hepatorenal syndrome: A randomized trial." *Hepatology* 62 (2). https://journals.lww.com/hep/fulltext/2015/08000/terlipressin_plus_albumin_versus_midodrine_and.28.aspx.
- Cavallin, Marta, Salvatore Piano, Antonietta Romano, Silvano Fasolato, Anna Chiara Frigo, Gianpiero Benetti, Elisabetta Gola, Filippo Morando, Marialuisa Stanco, Silvia Rosi, Antonietta Sticca, Umberto Cillo, and Paolo Angeli. 2016. "Terlipressin given by continuous intravenous infusion versus intravenous boluses in the treatment of hepatorenal syndrome: A randomized controlled study." *Hepatology* 63 (3). https://journals.lww.com/hep/fulltext/2016/03000/terlipressin_given_by_continuous_intravenous.30.aspx.
- DIGEMID. 2021. *TERLIPRESINA*.
- Dobre, Mirela, Sevag Demirjian, Ashwini R. Sehgal, and Sankar D. Navaneethan. 2011. "Terlipressin in hepatorenal syndrome: a systematic review and meta-analysis." *International Urology and Nephrology* 43 (1): 175–184. <https://doi.org/10.1007/s11255-010-9725-8>. <https://doi.org/10.1007/s11255-010-9725-8>.
- Duvoux, Christophe, David Zanditenas, Christophe Hézode, Anthony Chauvat, Jean-Luc Monin, Françoise Roudot-Thoraval, Ariane Mallat, and Daniel Dhumeaux. 2002. "Effects of noradrenalin and albumin in patients with type I hepatorenal syndrome: A pilot study." *Hepatology* 36 (2): 374–380. <https://doi.org/10.1053/jhep.2002.34343>. <https://doi.org/10.1053/jhep.2002.34343>.
- Facciorusso, Antonio, Apoorva K. Chandar, M. Hassan Murad, Larry J. Prokop, Nicola Muscatiello, Patrick S. Kamath, and Siddharth Singh. 2017. "Comparative efficacy of pharmacological strategies for management of type 1 hepatorenal syndrome: a systematic review and network meta-analysis." *The Lancet Gastroenterology & Hepatology* 2 (2): 94–102. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(16\)30157-1](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(16)30157-1). [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(16\)30157-1](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(16)30157-1).
- FDA. 2022. *TERLIVAZ*.
- Ginès, Pere, Elsa Solà, Paolo Angeli, Florence Wong, Mitra K. Nadim, and Patrick S. Kamath. 2018. "Hepatorenal syndrome." *Nature Reviews Disease Primers* 4 (1): 23. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0022-7>. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0022-7>.
- Glavaš, Mladena, Agata Gitlin-Domagalska, Dawid Dębowski, Natalia Ptaszyńska, Anna Łęgowska, and Krzysztof Rolka. 2022. Vasopressin and Its Analogues: From Natural Hormones to Multitasking Peptides. *International Journal of Molecular Sciences* 23 (6). <https://doi.org/10.3390/ijms23063068>.
- Gluud, L. L., K. Christensen, E. Christensen, and A. Krag. 2012. "Terlipressin for hepatorenal syndrome." *Cochrane Database Syst Rev* (9): Cd005162. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005162.pub3>.
- Goyal, O., S. S. Sidhu, N. Sehgal, and S. Puri. 2016. "Noradrenaline is as Effective as Terlipressin in Hepatorenal Syndrome Type 1: A Prospective, Randomized Trial." *J Assoc Physicians India* 64 (9): 30–35.

- Karvellas, Constantine J., Ram Subramanian, Jody C. Olson, and Khurram Jamil. 2023. "Role of Terlipressin in Patients With Hepatorenal Syndrome-Acute Kidney Injury Admitted to the ICU: A Substudy of the CONFIRM Trial." *Critical Care Explorations* 5 (4). https://journals.lww.com/ccejournal/fulltext/2023/04000/role_of_terlipressin_in_patients_with_hepatorenal.8.aspx.
- Martín-Llahí, Marta, Marie-Noëlle Pépin, Mónica Guevara, Fernando Díaz, Aldo Torre, Alberto Monescillo, Germán Soriano, Carlos Terra, Emilio Fábrega, Vicente Arroyo, Juan Rodés, and Pere Ginès. 2008. "Terlipressin and Albumin vs Albumin in Patients With Cirrhosis and Hepatorenal Syndrome: A Randomized Study." *Gastroenterology* 134 (5): 1352–1359. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.02.024>. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.02.024>.
- Moreau, Richard, Francois Durand, Thierry Poynard, Christian Duhamel, Jean-Paul Cervoni, Philippe Ichaï, Armand Abergel, Chantal Halimi, Mathieu Pauwels, Jean-Pierre Bronowicki, Emile Giostra, Cathy Fleurot, Danielle Gurnot, Olivier Nouel, Philippe Renard, Michel Rivoal, Pierre Blanc, Dimitri Coumaros, Sylvie Ducloux, Stephane Levy, Alexandre Pariente, Jean-Marc Perarnau, Jean Roche, Myriam Scribe-Outtas, Dominique Valla, Brigitte Bernard, Didier Samuel, Joël Butel, Antoine Hadengue, Andrzej Platek, Didier Lebrec, and Jean-Francois Cadranel. 2002. "Terlipressin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome: A retrospective multicenter study." *Gastroenterology* 122 (4): 923–930. <https://doi.org/10.1053/gast.2002.32364>. <https://doi.org/10.1053/gast.2002.32364>.
- Nadim, M. K., J. A. Kellum, L. Forni, C. Francoz, S. K. Asrani, M. Ostermann, A. S. Allegretti, J. A. Neyra, J. C. Olson, S. Piano, L. B. VanWagner, E. C. Verna, A. Akcan-Arikan, P. Angeli, J. M. Belcher, S. W. Biggins, A. Deep, G. Garcia-Tsao, Y. S. Genyk, P. Gines, P. S. Kamath, S. L. Kane-Gill, M. Kaushik, N. Lumlertgul, E. Macedo, R. Maiwall, S. Marciano, R. H. Pichler, C. Ronco, P. Tandon, J. Q. Velez, R. L. Mehta, and F. Durand. 2024. "Acute kidney injury in patients with cirrhosis: Acute Disease Quality Initiative (ADQI) and International Club of Ascites (ICA) joint multidisciplinary consensus meeting." *J Hepatol* 81 (1): 163–183. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2024.03.031>.
- Nadim Mitra, K., and Guadalupe Garcia-Tsao. 2023. "Acute Kidney Injury in Patients with Cirrhosis." *New England Journal of Medicine* 388 (8): 733–745. <https://doi.org/10.1056/NEJMra2215289>. <https://doi.org/10.1056/NEJMra2215289>.
- Nassar Junior, Antonio Paulo, Alberto Queiroz Farias, Luiz Augusto Carneiro d'Albuquerque, Flair José Carrilho, and Luiz Marcelo Sá Malbouisson. 2014. "Terlipressin versus Norepinephrine in the Treatment of Hepatorenal Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis." *PLOS ONE* 9 (9): e107466. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0107466>. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0107466>.
- Neri, Sergio, Davide Pulvirenti, Mariano Malaguarnera, Bruno M. Cosimo, Gaetano Bertino, Luca Ignaccolo, Sebastiano Siringo, and Pietro Castellino. 2008. "Terlipressin and Albumin in Patients with Cirrhosis and Type I Hepatorenal Syndrome." *Digestive Diseases and Sciences* 53 (3): 830–835. <https://doi.org/10.1007/s10620-007-9919-9>. <https://doi.org/10.1007/s10620-007-9919-9>.
- Ortega, Rolando, Pere Ginès, Juan Uriz, Andrés Cárdenas, Blas Calahorra, Dara De Las Heras, Mónica Guevara, Ramón Bataller, Wladimiro Jiménez, Vicente Arroyo, and Juan Rodés. 2002. "Terlipressin therapy with and without albumin for patients with hepatorenal syndrome: Results of a prospective, nonrandomized study." *Hepatology* 36 (4): 941–948.

- <https://doi.org/https://doi.org/10.1053/jhep.2002.35819>.
<https://doi.org/10.1053/jhep.2002.35819>.
- Rey R, Margarita, Andrés F. Delgado, Alejandra De Zubiria, Renzo Pinto, José A. De la Hoz-Valle, Erika D. Pérez-Riveros, Gerardo Ardila, and Fernando Sierra-Arango. 2020. "Prevalence and short-term outcome of hepatorenal syndrome: A 9-year experience in a high-complexity hospital in Colombia." *PLOS ONE* 15 (10): e0239834. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239834>.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239834>.
- Rodríguez, Ezequiel, Chiara Elia, Elsa Solà, Rogelio Barreto, Isabel Graupera, Alida Andrealli, Gustavo Pereira, Maria Poca, Jordi Sánchez, Mónica Guevara, Germán Soriano, Carlo Alessandria, Javier Fernández, Vicente Arroyo, and Pere Ginès. 2014. "Terlipressin and albumin for type-1 hepatorenal syndrome associated with sepsis." *Journal of Hepatology* 60 (5): 955–961. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.12.032>.
<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.12.032>.
- Saif, Riyaz U., Hilal Ahmad Dar, Sozia Mohammad Sofi, Mushtaq Saif Andrabi, Gul Javid, and Showkat Ali Zargar. 2018. "Noradrenaline versus terlipressin in the management of type 1 hepatorenal syndrome: A randomized controlled study." *Indian Journal of Gastroenterology* 37 (5): 424–429. <https://doi.org/10.1007/s12664-018-0876-3>. <https://doi.org/10.1007/s12664-018-0876-3>.
- Salerno, Francesco, Alexander Gerbes, Pere Ginès, Florence Wong, and Vicente Arroyo. 2007. "Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis." *Gut* 56 (9): 1310. <https://doi.org/10.1136/gut.2006.107789>.
<http://gut.bmj.com/content/56/9/1310.abstract>.
- Sanyal, Arun J., Thomas Boyer, Guadalupe García-Tsao, Frederick Regenstein, Lorenzo Rossaro, Beate Appenrodt, Andres Blei, Veit Gülberg, Samuel Sigal, and Peter Teuber. 2008. "A Randomized, Prospective, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Terlipressin for Type 1 Hepatorenal Syndrome." *Gastroenterology* 134 (5): 1360–1368. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.02.014>.
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.02.014>.
- Sharma, Praveen, Ashish Kumar, Brajesh C. Shrama, and Shiv K. Sarin. 2008. "An Open Label, Pilot, Randomized Controlled Trial of Noradrenaline Versus Terlipressin in the Treatment of Type 1 Hepatorenal Syndrome and Predictors of Response." *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG* 103 (7). https://journals.lww.com/ajg/fulltext/2008/07000/an_open_label_pilot_randomized_controlled_trial.21.aspx.
- Singh, Virendra, Souvik Ghosh, Baljinder Singh, Pradeep Kumar, Navneet Sharma, Ashish Bhalla, A. K. Sharma, N. S. Choudhary, Yogesh Chawla, and C. K. Nain. 2012. "Noradrenaline vs. terlipressin in the treatment of hepatorenal syndrome: A randomized study." *Journal of Hepatology* 56 (6): 1293–1298. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.01.012>.
<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.01.012>.
- U.C. Jha, Natwar Lal Das, and Brajesh Kumar. 2022. "A Comparative Assessment of Norepinephrine and Terlipressin in the Management of Hepatorenal Syndrome." *International Journal of Pharmaceutical and Clinical Research* 14 (1): 122–127. <https://doi.org/https://doi.org/10.5281/zenodo.13862151>.
- Ullah, Nadeem, Muhammad Muzammil, Muhammad Tahir, Malik Muhammad Arif, Talha Rasheeq, and Muhammad Mumtaz Ather. 2022. "Comparison of Terlipressin Plus Human Albumin with Norepinephrine Plus Human Albumen in Hepatorenal Renal Syndrome." *Pakistan Journal of Medical & Health Sciences* 16 (02): 552. <https://doi.org/10.53350/pjmhs22162552>.
<https://pjmhsonline.com/index.php/pjmhs/article/view/172>.

Wang, Xiaofeng, and Khurram Jamil. 2022. "Pharmacokinetic and pharmacodynamic analyses of terlipressin in patients with hepatorenal syndrome." *AAPS Open* 8 (1): 7. <https://doi.org/10.1186/s41120-022-00052-7>.
<https://doi.org/10.1186/s41120-022-00052-7>.

VIII. MATERIAL SUPLEMENTARIO

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Tabla suplementaria 1. Estrategia de búsqueda en PubMed

Base de datos	PubMed Fecha de búsqueda: 12 de noviembre de 2025		Resultado
Estrategia	#1	(Hepatorenal Syndrome[Mesh] OR Hepatorenal Syndrome*[tiab] OR Hepato-Renal Syndrome*[tiab]) AND (Terlipressin[Mesh] OR Terlipressin[tiab] OR Glipressin*[tiab] OR Glycylpressin*[tiab] OR Glypressin*[tiab] OR Terlypressin*[tiab] OR "Triglycyl Vasopressin"[tiab:~2] OR Triglycylvasopressin*[tiab] OR TGLVP[tiab] OR Remestyp[tiab]) AND (Systematic Review[sb] OR Systematic Review[tiab] OR Meta-Analysis[pt] OR Meta-Analys*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[ta] OR Metaanalysis[tiab] OR Metanalysis[tiab] OR (MEDLINE[tiab] AND Cochrane[tiab]) OR Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guideline*[ti] OR Guide Line*[tiab] OR Consensus[tiab] OR Recommendation*[ti] OR Randomized Controlled Trial[pt] OR Random*[ti] OR Controlled Trial*[tiab] OR Control Trial*[tiab] OR Technology Assessment, Biomedical[Mesh] OR Technology Assessment[tiab] OR Technology Appraisal[tiab] OR HTA[tiab] OR Overview[ti] OR (Review[ti] AND Literature[ti]))	121

Tabla suplementaria 2: Estrategia de búsqueda en Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library Fecha de búsqueda: 12 de noviembre de 2025		Resultado
Estrategia	#1	MH Hepatorenal Syndrome	16
	#2	(Hepatorenal NEAR/1 Syndrome*):ti,ab,kw	624
	#3	(Hepato-Renal NEAR/1 Syndrome*):ti,ab,kw	29
	#4	#1 OR #2 OR #3	627
	#5	MH Terlipressin	5
	#6	Terlipressin*:ti,ab,kw	652
	#7	Glipressin*:ti,ab,kw	5
	#8	Glycylpressin*:ti,ab,kw	0
	#9	Glypressin*:ti,ab,kw	52
	#10	Terlypressin*:ti,ab,kw	2
	#11	(Triglycyl NEAR/2 Vasopressin):ti,ab,kw	17
	#12	Triglycylvasopressin*:ti,ab,kw	3
	#13	TGLVP:ti,ab,kw	4
	#14	Remestyp:ti,ab,kw	4
	#15	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	688
	#16	#4 AND #15	256

Tabla suplementaria 3: Estrategia de búsqueda en LILACS

Base de datos	LILACS Fecha de búsqueda: 12 de noviembre de 2025		Resultado
Estrategia	#1	((mh:(hepatorenal syndrome) OR (hepatorenal syndrome*) OR (síndrome hepatorenal) OR (hepato-renal syndrome*) OR (síndrome hepato-renal)) AND (mh:(terlipressin) OR (terlipressin) OR (glipressin*) OR (glycylpressin*) OR (glypressin*) OR (terlypressin*) OR (triglycyl lysine vasopressin) OR (vasopresina triglicil lisina) OR (triglicil lisina vasopresina) OR (triglycylvasopressin*) OR (triglicilvasopresin*) OR (tglvp) OR (remestyp) OR (terlipresin*))) AND db:("LILACS") AND instance:"lilacsplus"	10

Material suplementario 4: Códigos en R para el cálculo del tamaño de muestra del estudio de Arora 2019

```
# Calculo de tamaño de muestra para no inferioridad
# 1. Instalar paquete
install.packages("TrialSize")

#2. Cargar libreria
library(TrialSize)

#3. Correr tamaño de muestras
## 3.1 asumiendo que terlipresina es no inferior
noinf_terlipresina <-
  TwoSampleProportion.NIS(p1 = 0.56,
    p2 = 0.43,
    delta = 0.13,
    margin = -0.10,
    alpha = 0.05,
    beta = 0.2,
    k = 1)

## 3.2 asumiendo que terlipresina es no inferior y un delta = 0
noinf_terlipresina2 <-
  TwoSampleProportion.NIS(p1 = 0.56,
    p2 = 0.43,
    delta = 0,
    margin = -0.10,
    alpha = 0.05,
    beta = 0.2,
    k = 1)

## 3.3 asumiendo que noradrenalina es no inferior
noinf_noradrenalina <-
  TwoSampleProportion.NIS(p1 = 0.43,
    p2 = 0.56,
    delta = -0.13,
    margin = -0.10,
    alpha = 0.05,
    beta = 0.2,
    k = 1)

## 3.4 asumiendo que noradrenalina es no inferior y delta = 0
noinf_noradrenalina2 <-
  TwoSampleProportion.NIS(p1 = 0.43,
    p2 = 0.56,
    delta = 0,
    margin = -0.10,
    alpha = 0.05,
    beta = 0.2,
    k = 1)

## Imprimir resultados
print(noinf_terlipresina)
print(noinf_terlipresina2)
print(noinf_noradrenalina)
print(noinf_noradrenalina2)
```

Material suplementario 5: Códigos en R para el cálculo del desenlace de reversión del SHR como hipótesis de superioridad de terlipresina sobre noradrenalina

Cálculo de reversión de SHR con hipótesis de no-inferioridad y superioridad

Datos

```
x1 <- 24 # casos de reversión de terlipresina
x2 <- 10 # casos de reversión de noradrenalina
n1 <- 60
n2 <- 60
```

Proporciones

```
p1 <- x1 / n1
p2 <- x2 / n2
diff <- p1 - p2
se <- sqrt(p1*(1-p1)/n1 + p2*(1-p2)/n2)
```

Intervalo de confianza 95 %

```
ic_low <- diff - qnorm (0.975)*se
ic_high <- diff + qnorm (0.975)*se
```

Estadísticos z para tres hipótesis

```
z_noninf <- (diff - (-0.10)) / se # margen de no-inferioridad del 10%
z_sup10 <- (diff - 0.10) / se # margen de superioridad del 10%
```

p-values (una cola o dos colas según corresponda)

```
p_noninf <- 1 - pnorm(z_noninf) # No inferioridad
p_sup10 <- 1 - pnorm(z_sup10) # Superioridad con margen 10% (una cola)
```

Tabla resumen redondeada a 3 decimales

```
test <- data.frame(
  Hipótesis = c ("No inferioridad (-0.10)",
    "Superioridad (+0.10)"),
  diff_prop = round(diff,3),
  `IC95%_inferior` = round (ic_low, 3),
  `IC95%_superior` = round (ic_high, 3),
  z = round (c(z_noninf, z_sup10), 3),
  p = round (c(p_noninf, p_sup10), 4))
```

Imprimir resultados

```
Print (test)
```