



UNIVERSIDAD  
CATÓLICA  
DE CUENCA

**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA**

*Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo*

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**

**CARRERA DE MEDICINA**

**EFFECTIVIDAD TERAPÉUTICA DE LA  
NORADRENALINA VERSUS LA TERLIPRESINA EN EL  
SÍNDROME HEPATORRENAL. REVISIÓN  
SISTEMÁTICA**

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL  
TÍTULO DE MÉDICA**

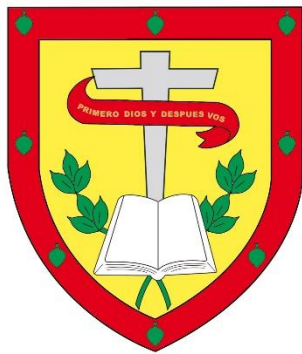
**AUTORA: NICOLE ANDREA CRESPO PEÑAFIEL**

**DIRECTOR: DR. GABRIEL CABRERA BUSTAMANTE**

**AZOGUES - ECUADOR**

**2026**

**DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO**



**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA**

*Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo*

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**

**CARRERA DE MEDICINA**

**EFFECTIVIDAD TERAPÉUTICA DE LA  
NORADRENALINA VERSUS LA TERLIPRESINA EN EL  
SÍNDROME HEPATORRENAL. REVISIÓN  
SISTEMÁTICA**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL  
TÍTULO DE MÉDICA**

**AUTORA: NICOLE ANDREA CRESPO PEÑAFIEL**

**DIRECTOR: DR. GABRIEL CABRERA BUSTAMANTE.**

**AZOGUES - ECUADOR**

**2026**

**DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO**



**Declaratoria de Autoría y Responsabilidad**

**Nicole Andrea Crespo Peñafiel** portador(a) de la cédula de ciudadanía N° 0350177143. Declaro ser el autor de la obra: "Efectividad terapéutica de la noradrenalina versus la terlipresina en el síndrome hepatorenal. Revisión sistemática", sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Azogues, 19 de mayo de 2026



**Nicole Andrea Crespo Peñafiel**

**C.I. 0350177143**

---

**CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR DE TESIS**

Dr. Gabriel Alejandro Cabrera Bustamante  
DOCENTE DE LA CARRERA DE MEDICINA

De mi consideración:

Certifico que el presente trabajo de titulación denominado: "**Efectividad terapéutica de la noradrenalina versus la terlipresina en el síndrome hepatorenal. Revisión sistemática**", realizado por: **Nicole Andrea Crespo Peñafiel**, con documentos de identidad: **0350177143**, previo a la obtención del título de **Médica** ha sido asesorado, orientado, revisado y supervisado durante su ejecución, bajo mi tutoría en todo el proceso, por lo que certifico que el presente documento, fue desarrollado siguiendo los parámetros del método científico, se sujeta a las normas éticas de investigación que exige la Universidad Católica de Cuenca, por lo que está expedito para su presentación y sustentación ante el respectivo tribunal.

Azogues, 19 de mayo de 2026



Firmado digitalmente por:  
**GABRIEL ALEJANDRO  
CABRERA BUSTAMANTE**

**DR. GABRIEL ALEJANDRO CABRERA BUSTAMANTE**

0105154280

**DIRECTOR**

## **AGRADECIMIENTO**

Mi más sincero agradecimiento a los docentes que me guiaron a lo largo de mi formación académica. De manera especial a mi tutor, Dr. Gabriel Cabrera, gracias por su paciencia, sabiduría y constante apoyo en el desarrollo de esta investigación.

## **DEDICATORIA**

A Luis y Gladys, por su esfuerzo y apoyo incondicional en cada etapa de este recorrido académico.

También dedico este trabajo a los lectores de estas páginas, cuyo interés en este tema que resalta la importancia del esfuerzo invertido en esta investigación.

Finalmente, a futuros investigadores, con la esperanza de que este trabajo funcione como un inicio de nuevas contribuciones al conocimiento y el avance científico.

# Efectividad terapéutica de la noradrenalina versus la terlipresina en el síndrome heptorrenal. Revisión sistemática

Nicole Andrea Crespo Peñafiel, Gabriel Alejandro Cabrera Bustamante

Universidad Católica de Cuenca, nicole.crespo.43@est.ucacue.edu.ec

## RESUMEN

**Objetivo:** Comparar la eficacia y seguridad de la noradrenalina y la terlipresina en el tratamiento del síndrome heptorrenal (SHR), evaluando también factores clínicos, terapéuticos y económicos asociados al uso de ambos medicamentos. El propósito fue proporcionar evidencia científica que facilite la toma de decisiones médicas y contribuya al desarrollo de estrategias terapéuticas adaptadas a distintos contextos sanitarios. **Metodología:** Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados que comparaban directamente la noradrenalina y la terlipresina en pacientes adultos diagnosticados con SHR. Se excluyeron estudios observacionales, revisiones sistemáticas, metaanálisis y artículos no comparativos. La búsqueda bibliográfica se realizó en PubMed, Scopus y Web of Science. La calidad metodológica y el riesgo de sesgo fueron evaluados mediante la herramienta ROB 2.0, considerando dominios como aleatorización, medición de resultados y reporte selectivo. Los datos se sintetizaron mediante análisis comparativos de parámetros hemodinámicos, función renal, supervivencia y aparición de efectos adversos. **Resultados:** Se incluyeron 15 ensayos clínicos con un total de 2712 pacientes. La terlipresina mostró una mejoría significativa de la función renal, evidenciada por una reducción promedio del 30% en los niveles de creatinina sérica. Sin embargo, se asoció con efectos adversos relevantes, especialmente insuficiencia respiratoria y dolor abdominal. La noradrenalina presentó una eficacia comparable, junto con un perfil de seguridad más favorable y un costo menor. **Conclusión:** Aunque la terlipresina continúa siendo el tratamiento estándar para casos graves de SHR, la noradrenalina representa una alternativa efectiva, segura y accesible en contextos con recursos limitados, como Ecuador. Estos hallazgos respaldan la necesidad de guías clínicas adaptadas localmente.

**Palabras clave:** noradrenalina, síndrome heptorrenal, terapia farmacológica, terlipresina

*Therapeutic Effectiveness of Norepinephrine versus Terlipressin in Hepatorenal Syndrome: A Systematic Review*

**ABSTRACT**

**Objective:** To compare the efficacy and safety of norepinephrine and terlipressin in the treatment of hepatorenal syndrome (HRS), while also evaluating the clinical, therapeutic, and economic factors associated with the use of both drugs. The aim was to provide scientific evidence to facilitate medical decision-making and contribute to the development of treatment strategies adapted to different healthcare settings. **Methodology:** Randomized clinical trials that directly compared norepinephrine and terlipressin in adult patients diagnosed with HRS were included. Observational studies, systematic reviews, meta-analyses, and non-comparative articles were excluded. The literature search was conducted in PubMed, Scopus, and Web of Science. Methodological quality and risk of bias were evaluated using the RoB 2.0 tool, considering domains such as randomization, outcome measurement, and selective reporting. Data were synthesized through a comparative analysis of hemodynamic parameters, renal function, survival, and occurrence of adverse effects. **Results:** Fifteen clinical trials with a total of 2,712 patients were included. Terlipressin demonstrated a significant improvement in renal function, as evidenced by an average reduction of 30% in serum creatinine levels. However, it was associated with relevant adverse effects, especially respiratory failure and abdominal pain. Norepinephrine showed comparable efficacy, along with a more favorable safety profile and lower cost. **Conclusion:** Although terlipressin remains the standard treatment for severe cases of HRS, norepinephrine represents an effective, safe, and accessible alternative in resource-limited settings, such as Ecuador. These findings support the need for clinical guidelines adapted to the local settings.

**Keywords:** norepinephrine, hepatorenal syndrome, drug therapy, terlipressin.

## ÍNDICE

<b>RESUMEN</b> .....	<b>V</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>VI</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>1</b>
<b>METODOLOGÍA</b> .....	<b>4</b>
<b>MARCO TEÓRICO</b> .....	<b>9</b>
<b>RESULTADOS</b> .....	<b>11</b>
<b>DISCUSIÓN</b> .....	<b>25</b>
<b>CONCLUSIONES</b> .....	<b>30</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>32</b>
<b>ANEXOS</b> .....	<b>36</b>

## INTRODUCCIÓN

El síndrome hepatorenal se caracteriza por una disminución progresiva de la función renal que ocurre con las enfermedades hepáticas crónicas, como la cirrosis, o en casos de falla hepática aguda. Este síndrome se define por una disminución en el flujo sanguíneo hacia los riñones, causada por una reducción del volumen efectivo de circulación, lo que desencadena la activación de sistemas vasoactivos endógenos y provoca una intensa vasoconstricción renal. En consecuencia, se desarrollan en un entorno de vasodilatación arterial sistémica y esplácnica, lo que agrava el compromiso hemodinámico general (1,2).

Entonces, en su presentación aguda (SHR-AKI), el síndrome hepatorenal se manifiesta como un deterioro renal rápido y severo, convirtiéndose en el principal foco de estudio. Además, existen variantes subagudas, crónicas o menos graves, y se clasifican como SHR con lesión renal no aguda (SHR-nAKI), o dependiendo de la duración de la disfunción, SHR con enfermedad renal aguda (SHR-AKD, de 7 a 90 días), mientras el SHR con enfermedad renal crónica (SHR-CKD, más de 90 días) (1,3,4)

Es importante destacar que las clasificaciones tradicionales, como SHR tipo 1 y tipo 2, han sido reemplazadas por una terminología más específica. En base a los criterios actuales, los casos antes conocidos como SHR tipo 1 se identifican predominantemente con SHR-AKI, reflejando un enfoque más preciso en su diagnóstico como en su manejo clínico (4).

A nivel terapéutico, se considera el trasplante hepático como la única alternativa capaz de resolver de manera definitiva el SHR. No obstante, en muchos casos, la estabilización clínica mediante tratamientos farmacológicos es esencial mientras se espera la posibilidad de trasplante. Entre los agentes terapéuticos disponibles se encuentra la terlipresina, un análogo de la vasopresina, ha sido históricamente el tratamiento de elección. Su eficacia radica en su capacidad para inducir vasoconstricción esplácnica, disminuir la presión de la vena porta y redistribuir el flujo sanguíneo hacia la circulación central, mejorando así la perfusión renal. También, la terlipresina reduce la actividad de sistemas vasoconstrictores endógenos, mitigando la severidad de la vasoconstricción en los riñones y restaurando, en parte, la función renal (1,4,5).

En los últimos años, la noradrenalina ha emergido como una alternativa terapéutica en el manejo del SHR. Este agente vasoactivo actúa principalmente a través de los receptores alfa-adrenérgicos, promoviendo un incremento en cuanto a la resistencia vascular sistémica y una mejora en la perfusión renal. Su uso ha ganado popularidad debido a su eficacia comparable con la terlipresina, junto con ventajas prácticas como su menor costo, mayor disponibilidad en diferentes entornos hospitalarios y la facilidad del manejo en comparación con la administración de terlipresina. A pesar de que, el empleo de noradrenalina suele estar limitado a unidades de cuidados intensivos debido a la necesidad de monitoreo continuo durante su infusión (5,6).

El SHR representa un problema clínico crítico, especialmente en el caso de la insuficiencia hepática avanzada, donde la disfunción renal asociada complica significativamente el pronóstico de los pacientes. En Ecuador, el manejo de este síndrome ha estado de manera tradicional centrado en el uso de terlipresina. No obstante, en el ámbito internacional, se ha observado una transición hacia el uso de la noradrenalina como una alternativa terapéutica viable. Esta tendencia responde no solo a la eficacia similar entre ambos fármacos, sino también a las ventajas de la noradrenalina en cuanto a costos más bajos y mayor disponibilidad (4–6).

Aproximadamente el 10% de las personas que tienen cirrosis en estado avanzado sufre del síndrome hepatorenal, con una prevalencia que se incrementa al 18% durante el primer año y al 39% en cinco años en los casos de ascitis refractaria. Además, es habitual la insuficiencia renal aguda en pacientes con cirrosis hospitalizados, es decir, un 23% que avanza hacia la SHR. Estas complicaciones están vinculadas a una elevada mortalidad, que puede llegar al 31% durante la internación hospitalaria y al 63% anualmente, lo que subraya la importancia de optimizar los tratamientos existentes (7)

Aunque la terlipresina ha sido el tratamiento estándar en el Ecuador, la creciente adopción de la noradrenalina en otros países plantea la necesidad de una evaluación comparativa entre ambos fármacos. La noradrenalina, además de su eficacia clínica similar a la terlipresina, podría ofrecer ventajas en términos de costo y accesibilidad, aunque esta falta de información clara sobre los beneficios y limitaciones de estas terapias puede llevar a decisiones terapéuticas subóptimas, limitando el acceso a opciones más costo-efectivas para los pacientes (5).

Por ello, es fundamental realizar una revisión sistemática que compare no solo la eficacia de la noradrenalina y la terlipresina en términos de mejora de la perfusión renal, sino que también evalúe su seguridad, la reducción de efectos adversos y la costo-efectividad. Esta evaluación es especialmente crítica en instituciones de salud con recursos limitados, como las de Ecuador. Al identificar la opción terapéutica más adecuada, se podría proporcionar beneficios significativos en los pacientes, disminuir la mortalidad y optimizar el uso de los recursos en el sistema de salud ecuatoriano.

## **Objetivos**

**Objetivo general:** Comparar la eficacia de la noradrenalina y la terlipresina como tratamiento del síndrome hepatorenal, empleando un análisis crítico de la evidencia científica disponible, para ofrecer una guía actualizada al personal médico sobre el manejo óptimo de esta complicación.

### **Objetivos específicos:**

- Recopilar información de estudios actualizados que evalúen la efectividad de la noradrenalina versus la terlipresina en la mejora de parámetros hemodinámicos, función renal y la supervivencia de los pacientes.
- Analizar los beneficios terapéuticos y los efectos adversos de la terlipresina en comparación con la noradrenalina en el tratamiento de esta enfermedad.
- Ofrecer sugerencias prácticas y fundamentadas en la ciencia para los expertos en salud en la gestión del síndrome hepatorenal.

## **METODOLOGÍA**

### **• *Diseño del estudio***

Este trabajo se llevó a cabo utilizando una metodología cualitativa con un enfoque descriptivo y comparativo. Se trató de una revisión sistemática que evaluó la eficacia de la noradrenalina versus la terlipresina en el manejo del SHR. La investigación fue de carácter bibliográfico y documental, basándose en información actualizada de los últimos 5 años. Se realizó un análisis minucioso de acuerdo a los estudios incluidos para identificar diferencias significativas en la efectividad de ambos tratamientos, así como para explorar cualquier variación en los resultados reportados en la literatura científica reciente.

### **• *Criterios de elegibilidad:***

#### **Criterios de inclusión:**

- Publicaciones en revistas científicas que presentan estudios con diseño experimental: ensayos clínicos.
- Estudios que comparen la eficacia de la noradrenalina y la terlipresina en pacientes con síndrome hepatorenal.
- Estudios que incluyan resultados sobre la mejora de la perfusión renal, perfiles de efectos secundarios, supervivencia y el impacto prolongado.
- Publicaciones de fecha de publicación de 2019 a 2024, en inglés o español.

#### **Criterios de exclusión:**

- Estudios de cohortes, casos y controles, observacionales retrospectivos y prospectivos.
- Publicaciones que no aborden el uso de la noradrenalina y terlipresina en el SHR.
- Artículos que proporcionen información sobre pacientes pediátricos o animales.
- Publicaciones anteriores al año 2019, en idiomas diferentes al inglés y español.

- **Fuentes de información:**

Se realizaron búsquedas en diferentes plataformas electrónicas de información, entre ellas PubMed, Scopus, Springer y Web of Science.

- ***Estrategia de búsqueda:***

Este análisis siguió las directrices que establece la Declaración PRISMA 2020 , un manual completo para la exposición de publicaciones que muestra los progresos más recientes en los procedimientos de selección, evaluación y síntesis de investigaciones. Asimismo, se realizó una exploración bibliográfica en distintas plataformas de literatura científica como Springer, Web of Science, PubMed y Scopus, que incluyó los cinco años más recientes (2019-2024).

Se llevó a cabo una rigurosa revisión bibliográfica en bases de datos como PubMed, Scopus y Web of Science, que incluyó los cinco años más recientes (2019-2024).

Se realizó una amplia búsqueda de estudios que evaluaran la eficacia comparativa de la terlipresina y la noradrenalina como manejo del síndrome hepatorenal. Los términos empleados en inglés fueron "syndrome hepatorenal", "noradrenaline", "terlipressin", "renal perfusion", "pharmacological therapy", "side effects", "long-term outcomes" y "comparative effectiveness". Asimismo, se emplearon los operadores booleanos ("AND" y "OR") los cuales facilitan la combinación de términos, tales como "noradrenaline and syndrome hepatorenal", "terlipressin and renal perfusion", "terlipressin and syndrome hepatorenal", "side effects and long-term outcomes of terlipressin", "noradrenaline or terlipressin", "pharmacological therapy of hepatorenal syndrome" y "comparative effectiveness of noradrenaline and terlipressin".

- ***Selección de estudio:***

Se examinaron los títulos, resúmenes y resultados que se encontraron en las búsquedas de la literatura científica, PubMed, Scopus, Springer y Web of Science, con el fin de utilizar los datos de los distintos artículos, teniendo en cuenta los criterios de inclusión. Las investigaciones seleccionadas fueron ensayos clínicos que destacan la comparación entre estos medicamentos, la noradrenalina y la terlipresina, en relación al síndrome hepatorenal. Los estudios de casos y controles, cohortes, revisiones bibliográficas, observaciones retrospectivas y prospectivas, editoriales, reseñas y cartas de editor se descartaron.

### ***Síntesis de resultados***

Se detallan los hallazgos más significativos, tales como: nombre del primer investigador, año, nación, edad, género, diseño de estudio, calidad del estudio, eficacia del estudio, en la comparación de la noradrenalina con la terlipresina en el síndrome hepatorenal. El estudio de los artículos se basó en la eficacia demostrada de cada medicamento utilizado en pacientes con síndrome hepatorenal, de acuerdo con los criterios mencionados.

### ***Evaluación de calidad***

Se aplicó una guía para evaluar la calidad que tienen los estudios, que se basa en criterios específicos para valorar investigaciones de intervención controlada. Se recurrió a artículos provenientes de diversas bases de datos, 3 de Springer, 7 de Pubmed, 2 de Scopus y 3 en Web of Science.

### ***Lista de los datos:***

#### P (Población)

- **Población:** Pacientes con síndrome hepatorenal (SHR).
- **Características:**
  - **Edad:** Adultos mayores de 18 años.
  - **Género:** Masculino y femenino.
  - **Condición de salud:** Diagnóstico confirmado de síndrome hepatorenal tipo 1 o tipo 2, generalmente asociado con cirrosis hepática avanzada y ascitis.

#### I (Intervención)

- **Intervención:** Tratamiento con noradrenalina.
  - **Dosis y administración:** Describir la dosis específica de noradrenalina y el método de administración.

#### C (Comparador)

- **Comparador:** Tratamiento con terlipresina.
  - **Dosis y administración:** Describir la dosis específica de terlipresina y el método de administración.

#### O (Resultados)

- **Resultados:**

- **Mejoras en la función renal:** Se evaluará la variación en los niveles de creatinina sérica antes y después del tratamiento. Para ello, se emplearán análisis de varianza (ANOVA) o pruebas T, dependiendo de los datos obtenidos.
- **Supervivencia:** Se analizará la tasa de supervivencia a los 28 y 90 días post-tratamiento. Se usará las curvas de supervivencia de Kaplan-Meir para visualizar la variabilidad entre el grupo estudiado, de igual forma, la prueba de long-rank para comparar estadísticamente las curvas de supervivencia.
- **Efectos adversos:** Se analizará la incidencia de eventos adversos graves en ambos grupos utilizando el cálculo del riesgo relativo (RR) acompañado del IC de 95%, con el objetivo de determinar la significancia estadística de las diferencias observadas.
- **Duración del tratamiento efectivo:** Se medirá el tiempo durante el cual se mantiene la mejoría en la función renal posterior al tratamiento. Por lo cual, se evaluará utilizando el análisis de supervivencia (Kaplan-Meir) para conocer el tiempo mediano de duración de la respuesta, también se compararán los grupos a través de la prueba de long-rank.

- ***Evaluación de riesgo de sesgos basada en dominios:***

Es crucial emplear el método Cochrane para valorar el riesgo de sesgo al comparar la eficacia terapéutica de la noradrenalina con la terlipresina como terapia del SHR. Al garantizar una evaluación meticulosa de los estudios que fueron elegidos en esta revisión sistemática en términos de validez, y de igual forma, la confiabilidad, se puede tener la certeza de que las conclusiones obtenidas de la comparación entre estos dos tratamientos son fundamentadas en pruebas de alta calidad. Es crucial para establecer qué tratamiento es más eficaz y seguro para los pacientes con síndrome hepatorenal.

***Valoración del sesgo en los procesos de publicación***

Para valorar el riesgo de sesgo en cada ensayo, se llevó a cabo utilizando la herramienta Cochrane para evaluar el ROB 2.0, ya que está diseñada para ensayos clínicos aleatorios. Esta herramienta analiza el riesgo de sesgo en siete dominios principales: el proceso de aleatorización, el momento de identificación o reclutamiento de participantes, las desviaciones respecto a las intervenciones planificadas, la ausencia de datos en los

resultados, la forma en que se mide el resultado, la elección de los resultados informados y el sesgo general. Entonces, cada dominio incluye preguntas específicas que permiten clasificar los estudios como de bajo riesgo, algunas preocupaciones o alto riesgo. Mientras que, la evaluación fue realizada por dos revisores independientes para garantizar la objetividad y precisión, resolviendo discrepancias mediante consenso o consulta con un tercer revisor. Los resultados se muestran en un diagrama de barras, de esta manera ofrece una representación clara de la calidad metodológica de los estudios que se han empleado.

### ***Evaluación de la certeza de la evidencia***

Se evaluó la calidad de las investigaciones abarcadas mediante el uso de la herramienta del NHLBI, creada específicamente para ensayos clínicos. Se plantearon 14 preguntas fundamentales que facilitaron el análisis de elementos esenciales del diseño y la ejecución de los estudios, tales como la aleatorización, el cegamiento, la administración de datos y la reportación de los resultados

## **MARCO TEÓRICO**

El síndrome hepatorenal con lesión renal aguda (HRS-AKI) representa una complicación grave y de rápido progreso en la disfunción renal asociada a la cirrosis. La reducción de la tasa de filtración renal se describe con diferentes términos, según la gravedad y duración del trastorno, puesto a que la clasificación de SRH tipo 1 y 2, hace años atrás ya no se emplean (8,9).

En este sentido, las alteraciones renales menos agudas, de carácter crónico o subagudo, se clasifican como HRS con lesión renal no aguda (HRS-nAKI) . Además, dependiendo del tiempo de evolución del deterioro renal, se utilizan denominaciones como HRS con enfermedad renal aguda (HRS-AKD) para afecciones que persisten entre 7 y 90 días, y HRS con enfermedad renal crónica (HRS-CKD) para aquellas que superan los 90 días (8,9)

### ***Epidemiología***

Alrededor del 10% de las personas que tienen cirrosis avanzada desarrollan el síndrome hepatorenal, una condición cuya prevalencia aumenta notablemente en quienes presentan ascitis refractaria, afectando al 18% en el primer año y hasta al 39% en cinco años. Además, la injuria renal aguda es una dificultad común en los pacientes internados que tienen cirrosis, ocurriendo en un 19%, de los cuales el 23% progresa a SHR. Estas complicaciones se asocian con una mortalidad significativa, que varía del 2% al 31% durante la hospitalización y puede llegar al 63% en el primer año. Este panorama subraya la necesidad urgente de optimizar las estrategias terapéuticas para mejorar los resultados clínicos (7).

### ***Fisiopatología***

Esta enfermedad se distingue por una alteración renal que sucede en individuos con cirrosis y ascitis avanzadas. Por lo que, se encuentra mediada por una mezcla de elementos hemodinámicos y neurohormonales que modifican el filtrado glomerular. La vasodilatación esplácnica es provocada por la hipertensión portal, lo cual reduce el volumen circulatorio normal, lo que estimula a mecanismos que compensan el sistema renina-angiotensina-aldosterona , de igual manera, el sistema nervioso simpático y la hormona antidiurética . Este proceso, provoca una vasoconstricción en los riñones, con

una retención de agua y sodio, y una disminución gradual la tasa de filtrado glomerular (8,9).

Adicionalmente, la inflamación sistémica que es producida por la traslocación de las bacterias y la emisión de citocinas que se intensifican en la alteración hemodinámica. Otros elementos precipitantes como infecciones, sangrados gastrointestinales o el consumo excesivo de diuréticos empeoran esta situación, ya que no responde a una restitución del volumen (8,9).

### ***Criterios Diagnósticos***

El diagnóstico de IRA-HRS carece de pruebas específicas y definitivas. Sin embargo, se debe sospechar esta patología en pacientes con cirrosis y ascitis que presentan lesión renal aguda. En este grupo de pacientes, es crucial realizar una amplia evaluación para descartar posibles infecciones como desencadenantes de IRA-HRS. Incluso en ausencia de clínica, se recomienda llevar a cabo una paracentesis diagnóstica como parte del abordaje inicial. El diagnóstico de IRA-HRS se puede detectar si cumple los siguientes criterios (9,10):

- Incremento de la sCr, mayor o igual que 0,3 mg/dl en 48 horas, o de otra forma con un incremento del 50 % respecto al valor inicial, en los últimos 7 días (9,10).
- Falta de mejoría después de interrumpir los diuréticos y administrar albúmina intravenosa (1 g/kg/día; hasta un máximo 100 g/día) durante 2 días consecutivos (9,10).
- Presencia de cirrosis hepática con ascitis (9,10).
- Ausencia de shock que requiere el uso de vasopresores (9,10).
- Sin uso reciente de medicamentos nefrotóxicos o medios de contraste (9,10).
- Ausencia de proteinuria significativa (<500 mg/d), también una microhematuria (<50 eritrocitos por campo de alto poder) y resultados normales en una ecografía renal. En lugar de una recolección de orina de 24 horas, se puede realizar una evaluación puntual de los dos primeros parámetros (9,10).

### ***Tratamiento***

Tras el diagnóstico de HRS-AKI, es necesario administrar vasoconstrictores de manera rápida junto con albúmina (20-40 g/d) (11).

- **Terlipresina:** Habitualmente, este fármaco es el vasoconstrictor preferido para el SHR, se suministra en dosis intravenosas de 0.5 a 1 mg en un período de 4 a 6 horas como dosis inicial. Si no se evidencia una respuesta apropiada, es decir, una reducción que no supera al 25% de los niveles de creatinina sérica posterior a los tres días desde que se empleó el tratamiento, la dosis máxima es de 2mg cada 4h. Por lo general, el tratamiento se prolonga hasta un máximo de 14 días según la repuesta del paciente (11).

Este vasoconstrictor con albúmina, debe seguir hasta llegar a un nivel de creatinina en sangre inferior a 1,5 mg/dl o al valor basal del paciente. Si la respuesta es parcial o no existe, el tratamiento debe cesar antes de los 14 días. Es importante mencionar que, tiene efectos secundarios, los más comunes incluyen diarrea y dolor abdominal. Aunque, los efectos adversos severos comprenden problemas de vasoconstricción, como el infarto de miocardio e isquemia intestinal, y distintas investigaciones reportan el riesgo de insuficiencia respiratoria. Por lo tanto, resulta crucial supervisar a los pacientes para identificar indicios de isquemia, y su empleo debe ser evitado en individuos con historial de padecer enfermedad arterial coronaria o arterial periférica (10,11)

**Noradrenalina:** Se considera con un potente sistema de vasoconstricción que funciona al estimular los receptores adrenérgicos  $\alpha$ -1 en el músculo liso vascular. Se suministra a través de una infusión continua intravenosa a una dosis inicial de 0,5 a 3 mg/h, sin embargo, se suministra dependiendo de la respuesta para alcanzar un incremento de aproximadamente 10 mmHg en la PAM. Cuando se combina con la albúmina, ha demostrado ser efectiva y segura, presentando tasas de respuesta que oscilan entre el 39% y el 70%. A pesar de ser más asequible que la terlipresina, su administración necesita una vía venosa central, en contraposición a la terlipresina, que puede ser administrada por vía periférica. Igualmente, es importante llevar a cabo un riguroso seguimiento para identificar potenciales complicaciones en el paciente, como taquiarritmias o bradicardia durante su administración (10,11).

## RESULTADOS

### *Selección de estudios*

El Gráfico 1 simboliza el procedimiento sistemático de elección de investigaciones que se llevó a cabo, mediante un esquema de flujo. En un principio, se reconocen 1200 registros de varias plataformas científicas, entre ellas PubMed, Springer, Scopus y Web of Science. Tras la implementación de los criterios de exclusión, que incluyeron la eliminación de duplicados y una limitación en el año de publicación, resultó en la disminución del número de registros a 208. Luego, a través de una revisión preliminar de títulos y resúmenes, se eliminaron 108 registros, dejando 35 investigaciones para una evaluación exhaustiva de su aptitud. Posteriormente de un análisis crítico, se incorporan 15 investigaciones que satisfacen los criterios de inclusión establecidos para esta revisión sistemática. Este proceso meticuloso no solo garantiza la pertinencia, sino también la excelencia de las investigaciones escogidas, y ayuda a reducir posibles prejuicios, reforzando de esta manera la robustez y fiabilidad de las conclusiones obtenidas del análisis.

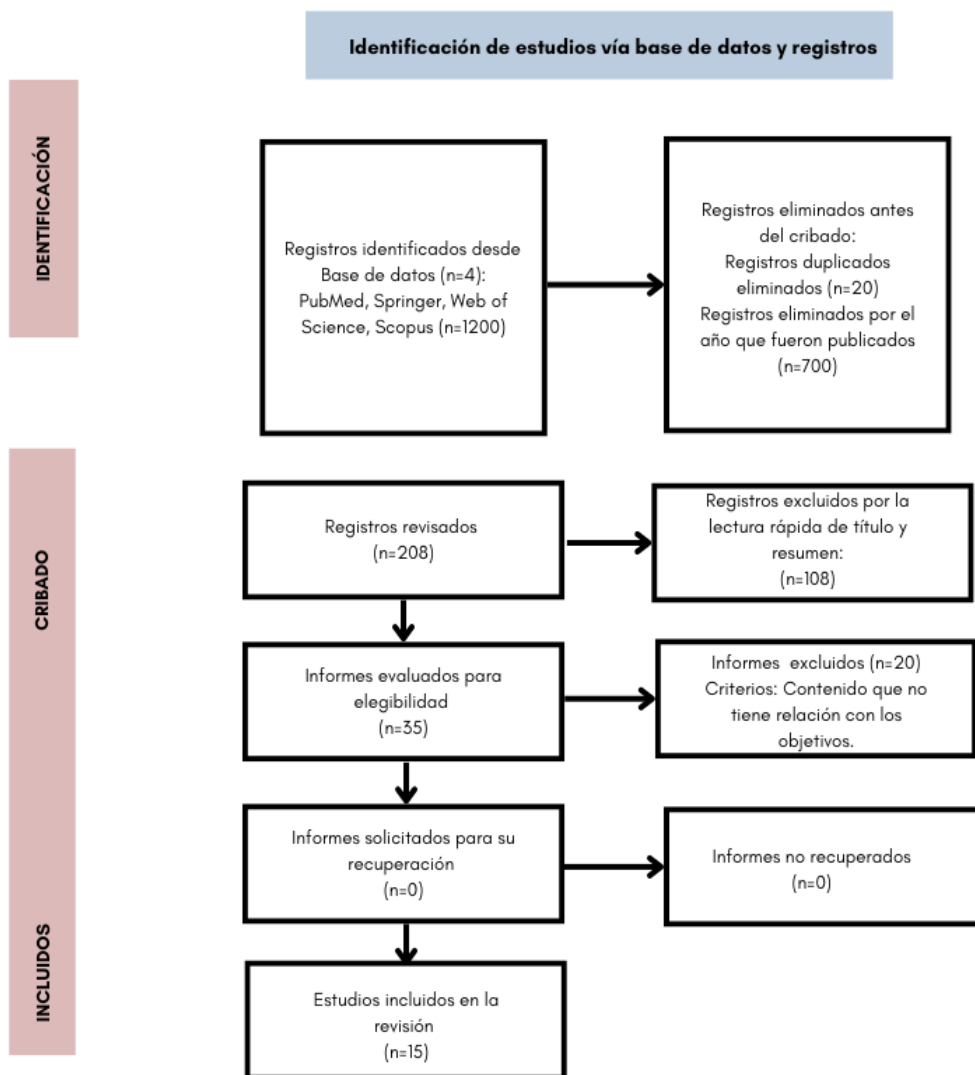


Gráfico 1: Diagrama de Flujo  
Fuente: Elaboración propia.

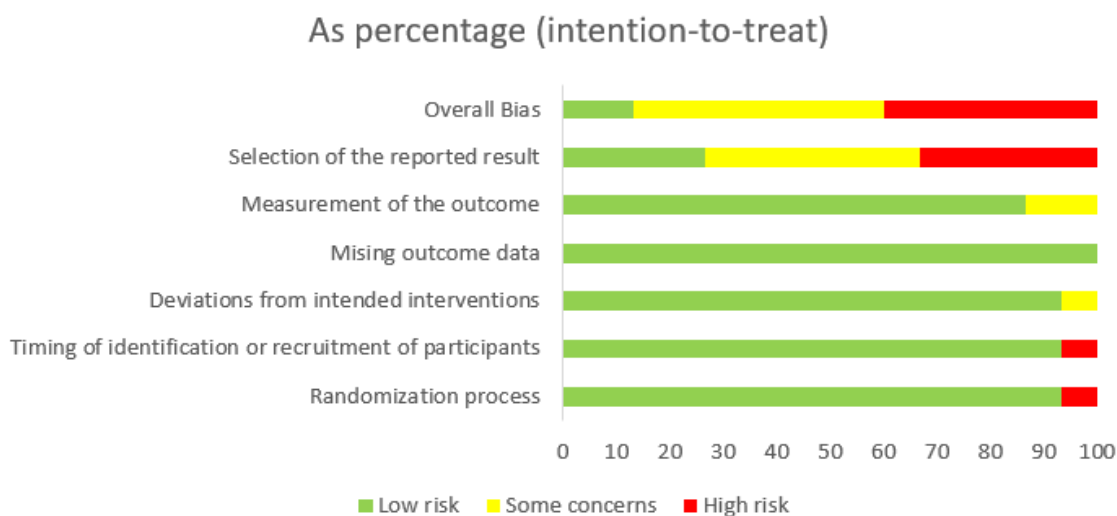
**Gráfico 2. Análisis de calidad y sesgos de los estudios.**

Referencia	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	Puntos	Calidad
Wong F, et al. 2022. (12)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	12/14	Alta
Kohler A, et al 2019.(13)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	12/14	Alta
Singh V, et al. 2023 (14)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	12/14	Alta
Wong F, et al. 2021 (15)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	13/14	Alta
Jindal A, et al. 2024.(16)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	11/14	Alta
Vélez JC, et al, 2023(17)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	13/14	Alta
Riyaz U, et al. 2019. (18)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	9/14	Media
Ullah N, et al. 2022.(19)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	11/14	Alta
Vinod A, et al. 2020(20)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	12/14	Alta
Wong F, et al. 2019.(21)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	11/14	Alta
Slyvka N, et al. 2021(22)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	11/14	Alta
Ibrahim E, et al. 2021.(23)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	12/14	Alta
Curry P, et al. 2022.(24)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	9/14	Media
Koneti A, et al. 2022.(25)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	10/14	Media
Willows J, et al, 2024(26)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	8/14	Media

Fuente: Elaboración propia.

El análisis del gráfico 2, revela que 11 ensayos clínicos cumplen con los criterios establecidos en las preguntas de evaluación, lo que los posiciona en la categoría de “aplica”. Por otro lado, 4 estudios se clasifican en la categoría de “no se puede determinar”, Dentro de este grupo, un estudio obtuvo una puntuación de 8/14, mientras que dos estudios alcanzaron 9/14 y otros 10/14. Aunque estos estudios no alcanzaron el umbral para ser categorizados como 'aplica', sus evaluaciones reflejan una tendencia clara hacia esta clasificación, lo que sugiere una calidad razonablemente aceptable en términos metodológicos. Es importante destacar que no se identifican estudios en la categoría de “no aplicable”, definido por calificaciones inferiores a 5, lo que resalta la calidad que tienen las publicaciones electas para este análisis.

**Gráfico 3. Evaluación del riesgo de sesgo.**



Fuente: Elaboración propia.

En el gráfico 3, producido a través del software ROB 2, muestra la evaluación de la calidad y el potencial sesgo de los 15 estudios clínicos incluidos, que forman parte de esta revisión sistemática. Esta herramienta facilita el análisis de las investigaciones mediante siete dominios principales, cada uno formado por cuestiones concretas enfocadas en valorar elementos metodológicos, tales como la aleatorización, el cumplimiento del tratamiento y la evaluación de los resultados.

En términos generales, la mayoría de las investigaciones muestran un riesgo reducido de sesgo en las categorías analizadas, lo que demuestra una sólida metodología en cuanto a diseño, ejecución y reporte, lo que justifica su inclusión en esta revisión. En promedio, el 93.3% de las investigaciones indican un bajo riesgo en aspectos esenciales como el proceso de aleatorización, la falta de datos ausentes y la evaluación de los resultados, lo que fortalece la validez de los descubrimientos.

En cuanto a la etapa de identificación o selección de participantes, el 93.3% de los estudios presentan bajo riesgo, mientras que el 6.7% presenta algunas inquietudes menores, probablemente vinculadas a dificultades en el reclutamiento previo a la aleatorización. Igualmente, el 93.3% de las investigaciones cumplieron de manera correcta con las intervenciones programadas, aunque un 6.7% presenta desviaciones que pueden ser controladas. Además, el control de datos ausentes del resultado sobresale con un riesgo 100% bajo, lo que evidencia una elevada calidad en la recopilación de datos.

En relación con la evaluación del resultado, el 86.7% presenta un bajo riesgo de sesgo, garantizando uniformidad en las mediciones, mientras que el 13.3% muestra inquietudes de menor magnitud.

No obstante, el dominio de selección de los resultados reportados mostró el riesgo más elevado de sesgo, con un 26.7% de bajo riesgo, un 40% con ciertas inquietudes y un 33.3% de alto riesgo. Estos números podrían estar vinculados a alteraciones en los análisis o varios análisis efectuados, lo que requiere cautela al interpretar las conclusiones. A escala mundial, el 46,7% de las investigaciones muestran algunas inquietudes y el 40% muestran un elevado riesgo de sesgo, particularmente en los campos mencionados. A pesar de que estas restricciones no ponen en riesgo significativo la validez global de los resultados, sí es imprescindible tenerlas en cuenta para asegurar la comparación entre los estudios.

Finalmente, es importante destacar que ninguno de los estudios evaluados obtuvo una calificación de "No aplica", lo que ratifica que todos satisfacen los criterios mínimos necesarios para su análisis. Por lo tanto, este estudio fortalece la seguridad en la calidad metodológica de los trabajos escogidos y avala su inclusión en esta revisión sistemática.

**Tabla 1. Características de los estudios incluidos**

Primer autor y año	Título	Tipo de estudio	País	Escenarios	Limitaciones	Calidad del estudio
Wong F, et al. 2022.	Uso de la terlipresina en insuficiencia respiratoria en pacientes con síndrome hepatorenal tipo I e insuficiencia hepática aguda grave sobre crónica.	Ensayo clínico	EE. UU	Unicentro	NR	Buena calidad 13/14
Kohler A, et al. 2020.	Efectividad de la terlipresina para la prevención de complicaciones después de una resección hepática mayor: un ensayo aleatorizado controlado con placebo.	Ensayo Clínico	EE. UU	Unicentro	NR	Buena calidad 13/14
Singh V, et al. 2023	Combinación de la terlipresina y noradrenalina versus la	Ensayo Clínico	India	Unicentro	Estudio en población reducida.	Buena calidad 13/14

	terlipresina en el síndrome hepatorenal con falta de respuesta temprana a la infusión de terlipresina: un ensayo aleatorizado.						
Wong F, et al. 2021.	Terlipresina más albúmina para el tratamiento del síndrome hepatorenal tipo 1.	Ensayo Clínico	E.E.U.U Canadá	Multicentros	Seguimiento a corto plazo.	Buena calidad 13/14	
Jindal A, et al. 2024.	Inicio temprano versus inicio estándar de terlipresina para lesión renal aguda en ACLF: un ensayo controlado aleatorizado.	Ensayo Clínico	EE. UU	Unicentro	Estudio en población reducida.	Buena calidad 13/ 14	
Vélez JC, et al, 2023.	El efecto de la terlipresina sobre la terapia de reemplazo renal en pacientes con síndrome hepatorenal	Ensayo Clínico	EE. UU	Unicentro	NR	Buena calidad 12/14	
Riyaz U, et al. 2019.	Noradrenalina versus terlipresina en el tratamiento del síndrome hepatorenal tipo 1: un estudio controlado aleatorio.	Ensayo Clínico	India	Unicentro	Seguimiento a corto plazo.	Buena calidad 12/14	
Ullah N, et al. 2022.	Comparación de terlipresina más albúmina con noradrenalina más albúmina en el síndrome hepatorenal.	Ensayo Clínico	Pakistán	Multicentro	Falta de evidencia de un beneficio en la mortalidad.	Buena calidad 13/14	
Vinod A, et al. 2020.	La terlipresina es superior a la noradrenalina en el tratamiento de la lesión renal aguda en la insuficiencia hepática aguda o crónica.	Ensayo Clínico	India	Unicentro	NR	Buena calidad 13/14	
Wong F, et al. 2020.	La reducción del estadio de lesión renal aguda predice la supervivencia en pacientes con síndrome hepatorenal tipo 1.	Ensayo Clínico	EE. UU	Unicentro	No incluye la diuresis en el diagnóstico de estadificación del IRA	Buena calidad 13/14	
Slyvka N,	Tratamiento	Ensayo	EE. UU	Unicentro	Seguimiento	Buena	

et al. 2021.	modificado del síndrome hepatorenal tipo I depende del estadio de la lesión renal aguda.	clínico			a corto plazo.	calidad. 12/14
Ibrahim E, et al. 2021.	La noradrenalina es más eficaz que midodrina/ocreótido en pacientes con síndrome hepatorenal- lesión renal aguda: un ensayo controlado aleatorio.	Ensayo Clínico	Egipto	Unicentro	Población reducida.	Buena calidad 13/14
Curry P, et al. 2022.	El tratamiento temprano con terlipresina en pacientes con síndrome hepatorenal produce mejores resultados clínicos en norteamericanos.	Ensayo Clínico	EE. UU	Multicentro	Estudio con población reducida.	Buena calidad. 12/14
Koneti A, et al. 2022.	Noradrenalina versus terlipresina en el tratamiento del síndrome hepatorenal: un ensayo controlado aleatorizado.	Ensayo Clínico	EE. UU	Unicentro	NR	Buena calidad. 12/14
Willows J, et al, 2024.	Uso de la terlipresina en IRA asociada a síndrome hepatorenal: CONFIRM	Ensayo Clínico	EE. UU	Unicentro	Seguimiento a corto plazo.	Buena calidad 12/14

**Fuente:** Elaboración propia.

En la tabla 1, se analizaron 15 artículos, 10 estudios se realizaron en Estados Unidos, 3 en la India, 1 en Egipto, 1 en Pakistán y 3 multicéntricos. Los 15 artículos son de buena calidad (100%)

**Tabla 3. Resultados de la comparación de la efectividad de la noradrenalina versus la terlipresina en el síndrome hepatorenal.**

Autor	Participantes	Sexo (Masculino: femenino)	Edad (media)	Dosis de noradrenalina	Dosis de terlipresina	Función Renal Mejorada	Supervivencia	Efectos adversos
<b>Wong F, et al. 2022.</b>	299	178:121	55,7 ± 11,0	NR	2mg/ 6h + albúmina 20 a 40 gr/día	Disminuyó al 30% de la de la CrS del valor inicial (mayor que 2.5 mg/dl)	90 días (mortalidad de 50,8% vs 0% con el placebo)	Insuficiencia Respiratoria (30%)
<b>Kohler A, et al 2019</b>	150	110:40	63,4 [11,3]	NR	1 mg/2h	El filtrado glomerular aumentó 3,3 ml/min/1,73 m².	28 días (mortalidad con placebo 3.2 % vs terlipresina 0%)	Crisis hipertensivas (15.4%)  Arritmias cardíacas (6.2%)
<b>Singh V, et al. 2023</b>	110	58:2	T:51,40  N:49,57	0,5 mg/ h, máximo 3 mg/h	2 mg/día  (máximo 12 mg/día)	Creatinina sérica disminuyó con la monoterapia con terlipresina (-1,67±0,8), y en la terapia combinada fue de (-2,21 ± 0,94; p: 0,02)	30 días (la monoterapia con terlipresina 36,7% vs la terapia combinada (53,3%, p: 0,13).	<b>Terlipresina:</b> sobrecarga circulatoria (3.33%), angina de pecho (3.33%), arritmia (10%), HTA (6.66 %) y diarrea (13.3%).

								<b>Combinada:</b> Arritmia (3.3%), HTA (3.3%) y diarrea (6.6%).
								Menos efectos adversos en comparación con la monoterapia con terlipresina (36,7% frente a 13,3%, p<0,05).
<b>Wong F, et al. 2021.</b>	300	179:121	54,0±11,3	NR	2 mg/6 h 12mg/24h	La creatinina sérica disminuyó el 30% del nivel inicial (2,25 mg/dl)	Para el día 90, muerte de 101 pacientes (51%) con terlipresina y en 45 pacientes (45%) con placebo.	Dolor abdominal (15%) Nauseas (14%) Disnea (10%)
<b>Jindal A, et al. 2024.</b>	61	38:23	61 (54-68)	NR.	2 mg/24 h	Mejóro la PAM y la producción de orina en el día 3 con la terlipresina temprana (149,1 ± 41,8 g frente a la terlipresina estándar 177,5 ± 40,3 g, P 0,006).	Mortalidad a los 28 días menor: (Inicio temprano de la terlipresina 40% frente al inicio estándar 65,7%, P 0,031)	Taquicardia

<b>Vélez JC, et al, 2023.</b>	608	378:230	A:54,0 (10,6) B:54,0 (10,5)	NR	1-2mg/6h	Reducción de la CrS a 1.5 mg/dL o menos.	Supervivencia libre de TRR en 90 días (29,5 % y 24,7% con terlipresina y placebo)	Eventos Cardíacos
<b>Riyaz U, et al. 2019.</b>	60	33:27	N: 51,5 ± 12,8 (25-70) T: 53,8 ± 8,6 (35-68)	0.5 mg/h	0.5/ 6h, máximo 8mg/día	Reducción significativa en el nivel de creatinina sérica en séptimo día:  Noradrenalina: 2,4 ± 1,5 mg/dL.  Terlipresina: 1,6 ± 1,0 mg/dL.  (p=0.06)	Supervivencia (6%) a los 90 días en el grupo de pacientes con noradrenalina, mientras que con el grupo que se administró la terlipresina (35%), posterior al alta del hospital.	<b>Terlipresina:</b> Dolor (20%)
<b>Ullah N, et al. 2022.</b>	80	53:27	T:40,25±6,51 N: 41,81 ± 6,59	0,5 mg/h hasta 3 mg/h.	3 mg/24 h IV hasta 12 mg/dl.	T: La creatinina sérica disminuyó de un valor basal de 5.14 ± 2.27 mg/dl a 3.47 ± 1.05 mg/dl después de 15 días de tratamiento.  N: Scr disminuyó de 5.31 ± 2.23 mg/dl a 3.84 ± 0.94 mg/dl después de 15 días.	Tasa de supervivencia a los 30 días en ambos grupos, pero no reporta diferencias significativas.	T: Dolor abdominal, arritmia y cianosis.

<b>Vinod A, et al. 2020.</b>	120	58:60	T: 40,26 ± 6,25 N: 38,80 ± 6,95	0,5 mg/h	2 mg/24 h hasta 12 mg/24h	Con la terlipresina, el flujo de orina aumentó de 24,34 ± 2,02 a 47,21 ± 2,48 ml/h y en el grupo de noradrenalina de 23,68 ± 2,68 a 35,46 ± 2,97 ml/h.	En 28 días la supervivencia con la terlipresina fue del 48.3 % y en la noradrenalina el 20%.	<b>Terlipresina:</b> Fibrilación auricular (3.3%), diarrea (8.3%), dolor abdominal (1.6%), cianosis (6.6%), angina de pecho (3.3%), HTA (1.6%).  <b>Noradrenalina:</b> Complejo ventricular prematuro (5%), HTA (3.3%).
<b>Wong F, et al. 2020.</b>	184	112:72	55,7 (8,8)	NR	1-2 mg/ 6h	Disminución en la creatinina de 88 mmol/L (1 mg/dL).	Mejora adicional del 18 % en la supervivencia general a 90 días.	Encefalopatía hepática, Infecciones o hemorragias gastrointestinales (95%)
<b>Slyvka N, et al. 2021.</b>	161	79:82	NR	NR	3 mg/24h 6 mg/24h 12 mg/24h	Creatinina sérica disminuyó menos del 25% desde el valor basal	Supervivencia a corto plazo también fue significativamente mayor en el grupo de estudio (54,9%).	Taquicardia
<b>Ibrahim E, et al. 2021.</b>	60	40:20	59,92 ± 7,45	0,5 mg/h (máximo 3 mg/h)	NR	Reducción de la creatinina al final del tratamiento de 2.24 mg/dl ± 1.170 y aumentó la producción de orina	La supervivencia en los 30 días fue del 42,30% con noradrenalina.	Encefalopatía hepática (26.9%) Infección (30.7%)

						943,8 ml/día ± 925,4 con la norepinefrina (p < 0,05).		Sangrado gastrointestinal (19%)  (P > 0.05 en todos los casos).
<b>Curry P, et al. 2022.</b>	352	213:139	56.8	NR	<3 mg/ 24 h	Reducción de sCr 0,1 mg/dl.	En 90 días  Supervivencia más alta con una creatinina <3mg/dl (49.2), 3.5 mg/dl (28%) y > 5mg/dl (9.1) (p <0.001), libre de trasplante.	Trastornos hepatobiliares (17.1%)  Dolor abdominal (12.2 %)  Insuficiencia respiratoria (9.8%)
<b>Koneti A, et al. 2022.</b>	111	69:42	NR	0,06 mg/kg a 2 ml/hora como infusión continua a través de una vía central en la UCI	3 mg cada 24 horas	NR	NR	NR
<b>Willows J, et al, 2024</b>	46	26:20	53	0.1–1.0 µg/kg/min.	2mg/6h	Aumentar la presión arterial media en una media de 3,4 mmHg.	Mortalidad a los 90 días (48,7% en el grupo de terlipresina y 48,2% con placebo)	Insuficiencia Respiratoria (8.5%)

**Fuente:** Elaboración propia.

### ***Resultado de la síntesis***

El análisis de la eficacia terapéutica de la noradrenalina y la terlipresina en el síndrome hepatorenal muestra patrones consistentes en los estudios analizados, demostrando variabilidad según el enfoque del tratamiento, los parámetros evaluados y los efectos secundarios.

#### *Función renal:*

Con relación a la función renal, la terlipresina demostró una mayor eficacia en la disminución de los valores de la CrS y el aumento del flujo urinario, ya que en los ensayos de Wong et al. (2022) y Wong et al. (2021) reportaron una reducción significativa del 30% en los niveles de creatinina sérica del valor inicial. Vinod A et al. destacaron aumentó el flujo urinario con terlipresina ( $47,21 \pm 2,48$  ml/h) en comparación con noradrenalina ( $35,46 \pm 2,97$  ml/h,  $p < 0,05$ ). Mientras que, Singh y cols. encontró que la terapia combinada logró una reducción de creatinina de  $-2,21 \pm 0,94$  mg/dl ( $p < 0,05$ ), apoyando una sinergia entre ambos tratamientos.

Por otro lado, la noradrenalina también mostró eficacia, como lo indicaron Kohler A et al., que evidenció un aumento en la tasa de filtración glomerular de  $3,3$  ml/min/ $1,73$  m<sup>2</sup>, e Ibrahim E et al., reportó una disminución de creatinina de  $2.24 \pm 1.170$  mg/dl junto con un aumento de la diuresis de  $943,8$  ml/día  $\pm 925,4$ , lo cual fue significativo en el estudio. Ullah et al. encontraron mejoras en los niveles de creatinina tanto con noradrenalina como con terlipresina, aunque sin diferencias significativas entre ambos tratamientos, de igual manera Riyaz U et al, en el séptimo día que aplicaron el tratamiento, con la noradrenalina la creatinina sérica disminuyó ( $2.4 \pm 1.5$  mg/dL) y con la terlipresina ( $1.6 \pm 1.0$  mg/dL), sin embargo, no fueron estadísticamente significativos ( $p = 0,06$ ).

#### *Supervivencia:*

Los resultados que se obtuvo en la supervivencia fueron variados. La terlipresina mostró ventajas en ensayos como los de Vinod A et al., quienes evaluaron la supervivencia a los 28 días, y fue del 48,3% frente al 20% con noradrenalina ( $p < 0,05$ ), y Riyaz U et al., quienes documentaron una mayor supervivencia a los 90 días con terlipresina (35%) comparado con noradrenalina (6%). Sin embargo, otros ensayos clínicos, como los de Wong F et al. (2021) y Curry P et al., no demostraron discrepancias significativas con relación a supervivencia global en largos períodos de tiempo ( $p > 0,05$ ). Por su parte,

Ibrahim E et al. reportó una supervivencia a 30 días del 42,3% con noradrenalina. Singh V et al. destacaron que la tasa de supervivencia más alta fue con la terapia combinada (53.3%) a diferencia de la monoterapia (36.7%,  $p=0.13$ ). Jindal A et al. mostraron un descenso significativo en mortalidad a 28 días con terlipresina de inicio temprano (40 %) vs el tratamiento estándar de la terlipresina (65,7 %,  $p=0,031$ ). Además, Slyvka N et al. encontraron una mayor supervivencia a corto plazo con terlipresina (54,9%), mientras que Ullah N et al. informaron tasas similares de supervivencia a 30 días entre ambos tratamientos.

### *Efectos adversos*

En cuanto a los efectos adversos, la terlipresina estuvo asociada con una mayor incidencia de eventos adversos. Wong F et al. (2022) reportó insuficiencia respiratoria en el 30% de los casos en su estudio, mientras que Kohler A et al evidenció la presencia de crisis hipertensivas (15.4%) y arritmias cardíacas (6.2%), coincide con el estudio de Singh V et al., agrandando la presencia sobrecarga circulatoria (3.33%), diarrea (13%) y angina de pecho (13.3%). Mientras que, Curry et al. informó dolor abdominal en el 5% y taquicardia sinusal en el 8%. Otros eventos adversos incluyeron náuseas (14%) y disnea (10%) según Wong F et al. (2021). Además, Slyvka N et al. y Jindal A et al. reportaron taquicardia como un evento frecuente.

No obstante, en el estudio de Singh V et al. con la noradrenalina se presentó EA como arritmias (3.3%), HTA (3.3%) y diarrea (6.6%), y destacó que la terapia combinada presentó menos efectos adversos en comparación con la monoterapia con terlipresina (36,7% frente a 13,3%,  $p < 0,05$ ). Vinod A y colaboradores, con este medicamento evidenció la presencia de complejo ventricular prematuro (5%) e HTA (3.3%). De igual manera, Ibrahim E et al destaca encefalopatía hepática (26.9%), infección (30.7%), sangrado gastrointestinal (19%) ( $p > 0.05$  en todos los casos).

Por lo tanto, las investigaciones de Wong F et al. (2022, 2021, 2019) y Riyaz U et al. coinciden en que la terlipresina es eficaz para reducir la creatinina sérica y mejorar la supervivencia en algunos pacientes, aunque su perfil de seguridad puede limitar su uso.

Kohler A et al., Ibrahim E et al., y Singh V et al. resaltaron la eficacia comparable de la noradrenalina, enfatizando su menor riesgo de eventos adversos severos. Singh V et al. y

Vinod A et al. apoyan la idea de que una combinación de ambos tratamientos podría optimizar los beneficios clínicos al tiempo que minimiza los riesgos asociados.

## DISCUSIÓN

La progresión de la cirrosis desencadena cascadas neurohormonales complejas que promueven la liberación de vasodilatadores y citocinas, formando una vasodilatación sistémica y esplácnica pronunciada. Este fenómeno contribuye significativamente al compromiso de la capacidad de los vasos periféricos para regular el flujo y la hipoperfusión renal, estableciendo las bases para el desarrollo del síndrome hepatorenal. A pesar de que la terlipresina es reconocida como el tratamiento estándar para el SHR, el acceso limitado en diferentes centros médicos ha impulsado el uso de alternativas.

La noradrenalina es una catecolamina con actividad alfa-adrenérgica, mejora el volumen arterial efectivo mediando vasoconstricción esplácnica, lo que potencia la circulación renal y la tasa de filtración en los glomérulos, facilitando la reversión del síndrome hepatorenal. Por otra parte, la terlipresina actúa de manera directa sobre los receptores V1 de las células musculares lisas vasculares, promoviendo la constricción de los vasos espláncnicos y sistémicos. Este efecto reduce la presión portal, disminuyendo la resistencia intrahepática y optimiza el volumen intravascular, de esta manera favorece a la resolución del SHR.

Esta revisión sistemática actualizada, indica que, en el análisis de 15 ensayos clínicos aleatorizados, afirma que la terlipresina destaca una mayor capacidad para mejorar los parámetros relacionados con la insuficiencia renal aguda, ya que se destacan diferencias significativas frente a la noradrenalina en la reducción de creatinina sérica y el aumento del flujo urinario. Con la terlipresina en el estudio de Wong F et al. (2022) y Wong F et al. (2021) reportaron una reducción significativa del 30% en los niveles de creatinina sérica, mientras que Vinod A et al. observó un aumento superior en el flujo urinario con terlipresina ( $47,21 \pm 2,48$  ml/h) frente a la noradrenalina ( $35,46 \pm 2,97$  ml/h,  $p < 0,05$ ). Estos hallazgos respaldan la eficacia de la terlipresina en la restauración de la función del riñón en el contexto de esta enfermedad.

Por otro lado, la noradrenalina también demostró eficacia en este aspecto, como señalaron Kohler A et al., con un aumento en la tasa de filtración glomerular de  $3,3$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> e Ibrahim E et al., una reducción significativa de creatinina ( $2.24 \pm 1.170$  mg/dl)

junto con un aumento notable en la producción de orina ( $943.8 \pm 925.4$  ml/día,  $p < 0.05$ ). De igual manera, en ensayo de Riyaz U et al. se redujo la creatinina al séptimo día de terapia con la noradrenalina ( $2.4 \pm 1.5$  mg/dl) como con terlipresina ( $1.6 \pm 1.0$  mg/dl), sin embargo, no fue estadísticamente significativo ( $p = 0.06$ ). En cambio, Ullah N et al. destacó que la sCr se redujo de su valor basal de  $5.31 \pm 2.23$  mg/dl a  $3.84 \pm 0.94$  mg/dl, a los 15 días de tratamiento con la noradrenalina.

Es importante resaltar que Singh V et al. detectaron una posible sinergia en la terapia combinada, consiguiendo reducción de creatinina de  $-2,21 \pm 0,94$  mg/dl ( $p < 0,05$ ), lo cual propone un camino alentador para mejorar los resultados clínicos en este tipo de pacientes.

Con relación a la supervivencia, la terlipresina demostró ser beneficiosa y con ventajas en diferentes estudios. Vinod A et al. reportó una supervivencia a 28 días del 48,3% frente al 20% con noradrenalina ( $p < 0,05$ ). Riyaz U et al. también encontró una mayor supervivencia con terlipresina (35%) comparado con noradrenalina (6%). Asimismo, en el estudio de Jindal A et al hubo menor mortalidad a los 28 días de manera significativa con el inicio temprano de la terlipresina (40%) frente al tratamiento estándar de este medicamento (65.7 %,  $p = 0.031$ ). Sin embargo, estudios como los de Wong F et al. (2021) y Curry P et al. no observaron discrepancias significativas con relación a supervivencia global en largos períodos de tiempo ( $p > 0,05$ ).

No obstante, Ibrahim E et al. reportó una supervivencia a 30 días del 42,3% con noradrenalina, mientras que Singh V et al. no encontró diferencias significativas entre la monoterapia con noradrenalina y terlipresina (36,7% vs. 53,3%,  $p = 0,13$ ). El más reciente análisis resaltó una tendencia positiva con la terapia combinada, lo que fortalece la noción de un enfoque integrado. Slyvka N et al. también reportaron una mayor supervivencia a corto plazo con terlipresina (54,9%), aunque Ullah N et al. documentó tasas similares de supervivencia a 30 días entre ambos tratamientos.

Un aspecto fundamental en la elección del tratamiento es considerar su perfil de seguridad, por lo que en este análisis se evidencia que la terlipresina estuvo asociada con una mayor incidencia de eventos adversos, como insuficiencia respiratoria (30%, 8.5% y 9.8%) que coinciden en el reporte de Wong F et al. (2022), Willows J et al. y Curry Pet al., ya que este medicamento produce efecto hemodinámico sistémico en los pacientes,

mientras que Kohler A et al. observó la presencia de crisis hipertensivas (15.4 %) y arritmias cardíacas (6.2 %). Singh V et al. resaltó que presentaron una sobrecarga circulatoria (3.33 %), diarrea (13.3 %) y angina de pecho (3.33 %). También, Curry P et al. describió otros EA como dolor abdominal (12.2 %) y taquicardia sinusal (8%) descrito por Curry P et al. Otros efectos adversos incluyeron náuseas (14%) y disnea (10%) según Wong F et al. (2021). Además, Slyvka N et al. y Jindal A et al. identificaron taquicardia como un evento frecuente.

Al comparar con la noradrenalina se mostró un perfil de seguridad más favorable. Singh V et al. reportó arritmias (3.3 %), hipertensión (3.3 %) y diarrea (6.6 %) como eventos menos comunes, y la terapia combinada presentó aún menos efectos adversos en comparación con la monoterapia con terlipresina (13.3 % frente a 36.7 %,  $p < 0.05$ ). También Ibrahim E y cols reportó efectos adversos como encefalopatía hepática (26.9 %), infección (30.7 %) y sangrado gastrointestinal (19 %), aunque en este estudio no tuvo significancia estadística ( $p > 0.05$ ).

Los hallazgos sugieren que, aunque la terlipresina ofrece beneficios significativos en la mejora del rendimiento renal y potencialmente en la supervivencia, su alta prevalencia de efectos secundarios puede restringir su utilidad en ciertos pacientes. Es por este motivo que, se recomienda que su uso se limite a pacientes cuidadosamente seleccionados, en quienes el beneficio supere el riesgo de eventos adversos. Si la seguridad es un factor clave, la noradrenalina podría ser elegida por su perfil de seguridad más favorable. Asimismo, en escenarios clínicos complejos, la aplicación de la terapia combinada es una opción a considerar, dado a que se ha demostrado tener resultados efectivos en la función a nivel renal y una disminución de eventos secundarios al comparar con la monoterapia.

En cuanto a la noradrenalina, tiene un perfil de seguridad más positivo y una eficacia similar en diferentes estudios. Mientras que, la combinación de ambos tratamientos se presenta como una estrategia prometedora, que puede incrementar los beneficios clínicos mientras se minimizan los riesgos asociados.

### *Evaluación de calidad*

De manera general, los estudios analizados presentaron una alta calidad metodológica, con 93.3% de bajo riesgo de sesgo en aspectos fundamentales como aleatorización y recopilación de datos. A pesar de que, el 33.3% de las investigaciones expresó inquietudes

en la elección de resultados reportados, lo que podría influir la interpretación de los hallazgos obtenidos. Estas restricciones subrayan la importancia de futuras investigaciones con diseños más sólidos y un seguimiento más exhaustivo a largo plazo.

### *Interpretación clínica y práctica*

En el ámbito clínico, la elección entre noradrenalina y terlipresina debe considerar no solo su efectividad comparativa, sino también se debe considerar la situación en la que se encuentra el paciente, los recursos que dispone el establecimiento de salud y los costos asociados. Aun así, la terlipresina continúa siendo el tratamiento óptimo para pacientes con SHR, debido a su capacidad comprobada de potenciar la función renal y las tasas de supervivencia.

No obstante, en situaciones de cuidados intensivos o en pacientes con menor resistencia a los efectos nocivos que tiene la terlipresina, la noradrenalina podría ser más adecuada. Es por este motivo, que en el análisis del estudio de Wan YM et al., menciona que el costo directo del tratamiento con noradrenalina es considerablemente menor a comparación de la terlipresina. Por ejemplo, el costo promedio por paciente varía entre 107 euros y 275 euros para la noradrenalina, mientras que para la terlipresina oscila entre 1.536 y 975 euros en tratamientos de hasta 15 días. De igual manera, el estudio de Riyaz U et al., corrobora que con la dosis mediana total de noradrenalina que fue de 180 mg, con un costo de 70 dólares, frente a 16.5 mg de terlipresina, cuyo costo ascendió a 369 dólares ( $p < 0,05$ ).

### *Fortalezas y limitaciones*

Los aspectos sobresalientes de esta revisión sistemática comprenden el estudio de los hallazgos de los ensayos clínicos más recientes publicados sobre el síndrome hepatorenal, que incluyen información de 2712 pacientes. Sin embargo, hay una limitación significativa por la ausencia de investigaciones a gran escala multicéntricas que evalúen directamente ambos medicamentos. Adicionalmente, numerosas investigaciones se enfocan en los resultados a corto plazo, dejando una laguna importante en la comprensión de los efectos a largo plazo con este manejo. Los perfiles de efectos secundarios también necesitan más estudio para poder descubrir tácticas que reduzcan riesgos y optimicen beneficios.

### *Controversias y direcciones futuras*

La implementación de terapias combinadas, tal como se valoró en la investigación de Singh V. et al., brinda una visión atractiva para tratamientos en un futuro. Estas combinaciones podrían maximizar la eficacia mientras mitigan los efectos adversos. No obstante, resulta imprescindible profundizar en los estudios, los mecanismos subyacentes y la relación entre costo y beneficio de estas estrategias. Además, la ausencia de acuerdo sobre la dosis ideal y la duración de este tratamiento genera interrogantes adicionales que necesitan solución a través de ensayos clínicos adecuadamente planificados.

Por lo tanto, la noradrenalina como la terlipresina desempeñan un rol fundamental en el manejo del SHR, aunque su selección debe ser dirigida por un análisis personalizado y fundamentado con pruebas. Se espera que, las futuras investigaciones se enfoquen en expandir el entendimiento de sus usos clínicos, enfrentando las restricciones presentes e investigando nuevas estrategias terapéuticas para optimizar los resultados en este grupo vulnerable.

## CONCLUSIONES

En esta revisión sistemática, se ha realizado un análisis detallado y comparativo de los ensayos clínicos que evalúan la efectividad de la noradrenalina y la terlipresina en la terapia del síndrome hepatorenal. Los hallazgos resaltan conexiones significativas entre ambos tratamientos, con la terlipresina evidenciando una ligera superioridad en la mejora de la función renal y las tasas de supervivencia, mientras que la noradrenalina se destaca por su menor incidencia de efectos secundarios y su mayor disponibilidad en situaciones de recursos limitados, como los establecimientos de salud de Ecuador.

Sin embargo, la evidencia científica actualizada señala que tanto la noradrenalina como la terlipresina tienen una efectividad parecida en mejorar el síndrome hepatorenal y la disminución de la mortalidad con esta patología. No obstante, la noradrenalina ofrece beneficios adicionales, como una reducida incidencia de efectos secundarios al aplicar el tratamiento y precio más accesible para los centros médicos, lo que le sitúa como una alternativa particularmente factible en situaciones con recursos limitados. De igual forma, se ha evidenciado que la noradrenalina proporciona una respuesta terapéutica similar a la de la terlipresina, reforzando su función como una opción segura y efectiva.

Los resultados también indican que, a pesar de que la terlipresina brinda ventajas considerables en el mejoramiento de la función renal y potencialmente en la supervivencia, su elevada incidencia de efectos adversos podría limitar su eficacia en algunos pacientes. Es por este motivo, que se aconseja que su aplicación se restrinja a pacientes cuidadosamente seleccionados, en los que el beneficio supere el riesgo de sucesos adversos. Si la seguridad es un elemento crucial, podría optar por la noradrenalina debido a su perfil de seguridad más beneficioso.

Mientras que, en contextos clínicos complicados, el uso de la terapia combinada surge como una alternativa con gran potencial, dado que ha evidenciado mejores resultados en la función renal y una reducción de sucesos adversos en comparación con la monoterapia. Esta información corrobora que ambos fármacos influyen positivamente en los parámetros hemodinámicos, la función renal y la supervivencia de los pacientes, aunque las variaciones en costos y perfiles de seguridad son factores cruciales para su selección.

Finalmente, la aplicación de guías basadas en evidencia científica, ajustadas al contexto ecuatoriano, facilitará la mejora de la calidad de vida de los pacientes, la optimización del

uso de recursos y la disminución de la mortalidad vinculada al SHR. Se espera que investigaciones futuras se enfoquen en la comparación directa de estos medicamentos en contextos multicéntricos, enfrentando las limitaciones actuales y ofreciendo una mayor comprensión de sus usos clínicos a largo plazo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ojeda-Yuren AS, Cerda-Reyes E, Herrero-Maceda MR, Castro-Narro G, Piano S. An Integrated Review of the Hepatorenal Syndrome. *Ann Hepatol* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2024 Dec 22];22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32846202/>
2. Roozbeh J, Jahromi SE, Rezazadeh MH, Hamidianjahromi A, Malekmakan L. Management of hepatorenal syndrome and associated outcomes: a systematic reviews. *BMJ Open Gastroenterol* [Internet]. 2024 Apr 17 [cited 2024 Dec 22];11(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38631807/>
3. Kwong A, Kim WR, Kwo PY, Wang U, Cheng X. Feasibility and Effectiveness of Norepinephrine Outside the Intensive Care Setting for Treatment of Hepatorenal Syndrome. *Liver Transpl* [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2024 Dec 22];27(8):1095. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10493176/>
4. Francoz C, Durand F, Kahn JA, Genyk YS, Nadim MK. Hepatorenal syndrome. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* [Internet]. 2019 May 7 [cited 2024 Nov 2];14(5):774–81. Available from: [https://journals.lww.com/cjasn/fulltext/2019/05000/hepatorenal\\_syndrome.24.aspx](https://journals.lww.com/cjasn/fulltext/2019/05000/hepatorenal_syndrome.24.aspx)
5. Wan YM, Huang SQ, Wu HM, Li YH, Yin HJ, Xu Y. Terlipressin versus placebo or noradrenalin in the treatment of hepatorenal syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol* [Internet]. 2024 Sep 4 [cited 2024 Dec 22];15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39295934/>
6. Carter JA, Huang X, Jamil K, Corman S, Ektare V, Niewoehner J. Cost-effectiveness of terlipressin for hepatorenal syndrome: the United States hospital perspective. *J Med Econ* [Internet]. 2023 [cited 2024 Dec 22];26(1):1342–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37729445/>
7. Amin AA, Alabsawy EI, Jalan R, Davenport A. Epidemiology, Pathophysiology, and Management of Hepatorenal Syndrome. *Semin Nephrol* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2024 Nov 2];39(1):17–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30606404/>
8. Allegretti Andrew, Wong Florence. UpToDate. 2024 [cited 2025 Jan 16]. Hepatorenal syndrome: Clinical presentation and diagnosis - UpToDate. Available from: <https://www-uptodate-com.vpn.ucacue.edu.ec/contents/hepatorenal-syndrome-clinical-presentation-and-diagnosis>
9. Nadim MK, Kellum JA, Forni L, Francoz C, Asrani SK, Ostermann M, et al. Acute kidney injury in patients with cirrhosis: Acute Disease Quality Initiative (ADQI) and International Club of Ascites (ICA) joint multidisciplinary consensus meeting.

- J Hepatol [Internet]. 2024 Jul 1 [cited 2025 Jan 16];81(1):163–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38527522/>
10. Patidar KR, Piano S, Cullaro G, Belcher JM, Allegretti AS. Recent Advances in the Management of Hepatorenal Syndrome: A US Perspective. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* [Internet]. 2023 Apr 1 [cited 2025 Jan 16];21(4):897-901.e1. Available from: <http://www.cghjournal.org/article/S1542356523000393/fulltext>
  11. Jung CY, Chang JW. Hepatorenal syndrome: Current concepts and future perspectives. *Clin Mol Hepatol* [Internet]. 2023 Oct 1 [cited 2025 Jan 16];29(4):891–908. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37050843/>
  12. Wong F, Pappas SC, Reddy KR, Vargas H, Curry MP, Sanyal A, et al. Terlipressin use and respiratory failure in patients with hepatorenal syndrome type 1 and severe acute-on-chronic liver failure. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2022 Oct 1 [cited 2024 Dec 31];56(8):1284–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35995728/>
  13. Kohler A, Perrodin S, De Gottardi A, Candinas D, Beldi G. Effectiveness of terlipressin for prevention of complications after major liver resection - A randomized placebo-controlled trial. *HPB (Oxford)* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2024 Dec 31];22(6):884–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31680011/>
  14. Singh V, Jayachandran A, De A, Singh A, Chandel S, Sharma N. Combination of terlipressin and noradrenaline versus terlipressin in hepatorenal syndrome with early non-response to terlipressin infusion: A randomized trial. *Indian Journal of Gastroenterology* [Internet]. 2023 Jun 1 [cited 2024 Dec 31];42(3):388–95. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12664-023-01356-6>
  15. Wong F, Pappas SC, Curry MP, Reddy KR, Rubin RA, Porayko MK, et al. Terlipressin plus Albumin for the Treatment of Type 1 Hepatorenal Syndrome. *N Engl J Med* [Internet]. 2021 Mar 4 [cited 2024 Dec 31];384(9):818–28. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33657294/>
  16. Jindal A, Singh H, Kumar G, Arora V, Sharma MK, Maiwall R, et al. Early Versus Standard Initiation of Terlipressin for Acute Kidney Injury in ACLF: A Randomized Controlled Trial (eTerli Study). *Dig Dis Sci* [Internet]. 2024 Jun 1 [cited 2024 Dec 31];69(6):2204–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38637454/>
  17. Velez JCQ, Wong F, Reddy KR, Sanyal AJ, Vargas HE, Curry MP, et al. The Effect of Terlipressin on Renal Replacement Therapy in Patients with Hepatorenal Syndrome. *Kidney360* [Internet]. 2023 Aug 1 [cited 2024 Dec 31];4(8):1030–8. Available from:

[https://journals.lww.com/kidney360/fulltext/2023/08000/the\\_effect\\_of\\_terlipressin\\_on\\_renal\\_replacement.8.aspx](https://journals.lww.com/kidney360/fulltext/2023/08000/the_effect_of_terlipressin_on_renal_replacement.8.aspx)

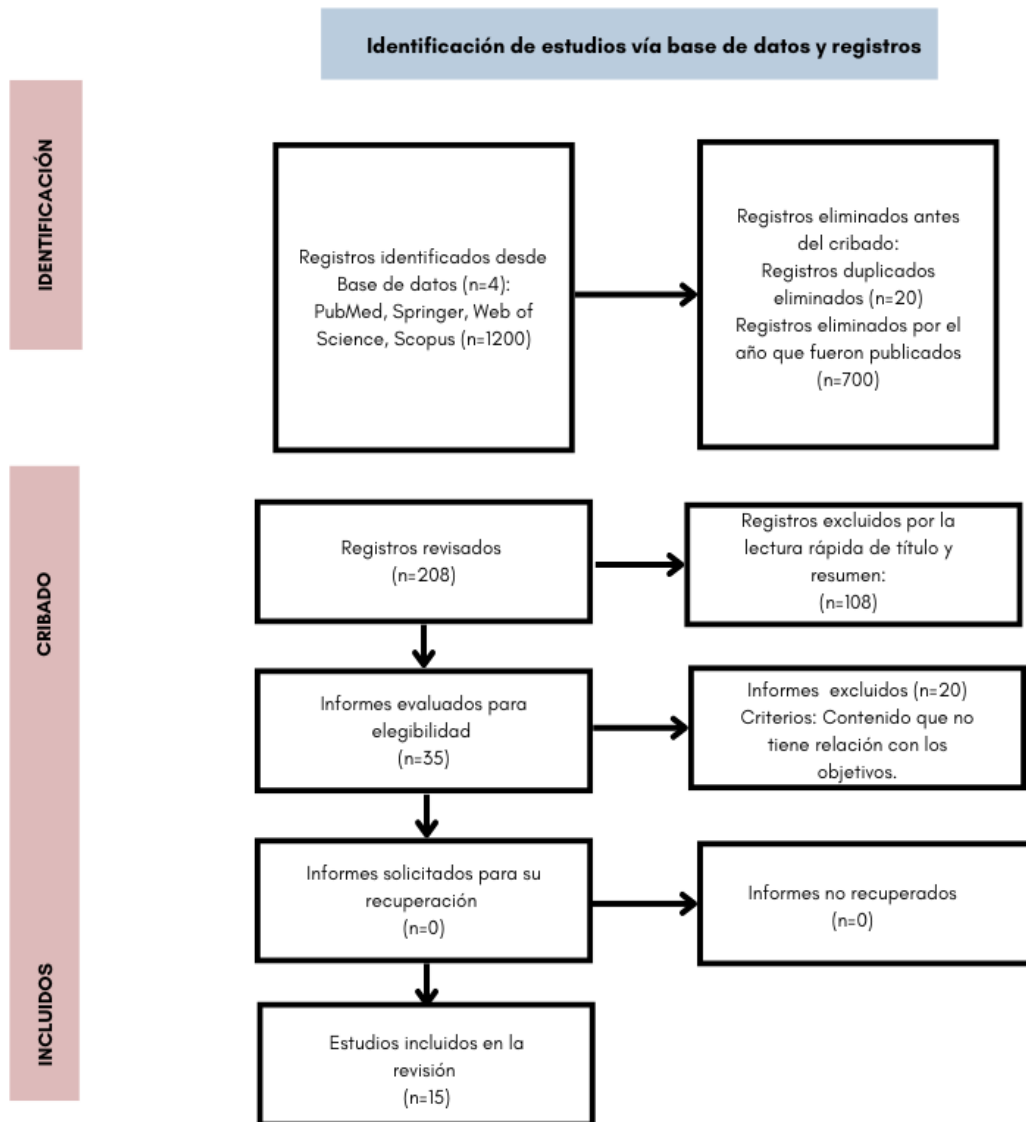
18. Saif RU, Dar HA, Sofi SM, Andrabi MS, Javid G, Zargar SA. Noradrenaline versus terlipressin in the management of type 1 hepatorenal syndrome: A randomized controlled study. *Indian Journal of Gastroenterology* [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2024 Dec 31];37(5):424–9. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12664-018-0876-3>
19. Ullah N, Muzammil M, Tahir M, Arif MM, Rasheeq T, Ather MM. Comparison of Terlipressin Plus Human Albumin with Norepineprine Plus Human Albumen in Hepatorenal Renal Syndrome. *Pakistan Journal of Medical & Health Sciences* [Internet]. 2022 Mar 27 [cited 2025 Jan 6];16(02):552–552. Available from: <https://pjmhsonline.com/index.php/pjmhs/article/view/172>
20. Arora V, Maiwall R, Rajan V, Jindal A, Muralikrishna Shasthry S, Kumar G, et al. Terlipressin Is Superior to Noradrenaline in the Management of Acute Kidney Injury in Acute on Chronic Liver Failure. *Hepatology* [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2024 Dec 31];71(2):600–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30076614/>
21. Wong F, Boyer TD, Sanyal AJ, Pappas SC, Escalante S, Jamil K. Reduction in acute kidney injury stage predicts survival in patients with type-1 hepatorenal syndrome. *Nephrology Dialysis Transplantation* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2024 Dec 31];35(9):1554–61. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfz048>
22. Slyvka N, Rusnak I, Zub L, Kulachek V, Al Salama M, Rovinskyi O. MODIFIED TREATMENT OF HEPATORENAL SYNDROME TYPE I DEPENDING ON THE STAGE OF ACUTE KIDNEY INJURY - PubMed. 2021 [cited 2024 Dec 31];125–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34248041/>
23. El-Desoki Mahmoud EI, Abdelaziz DH, Abd-Elsalam S, Mansour NO. Norepinephrine is More Effective Than Midodrine/Octreotide in Patients With Hepatorenal Syndrome-Acute Kidney Injury: A Randomized Controlled Trial. *Front Pharmacol* [Internet]. 2021 Jul 2 [cited 2024 Dec 31];12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34276366/>
24. Curry MP, Vargas HE, Befeler AS, Pysopoulos NT, Patwardhan VR, Jamil K. Early treatment with terlipressin in patients with hepatorenal syndrome yields improved clinical outcomes in North American studies. *Hepatol Commun* [Internet]. 2023 Jan 3 [cited 2024 Dec 31];7(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36633470/>
25. Koneti A, Singh M, Mallick S, Varghese CT, Nair K, Binoj ST, et al. Noradrenaline versus terlipressin in the treatment of hepato-renal syndrome: a randomized study. *J Clin Exp Hepatol* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2024 Dec

31];12:S39–40. Available from:  
<http://www.jcehepatology.com/article/S0973688322002730/fulltext>

26. Willows J, Hiremath S. Use of Terlipressin in AKI Associated with Hepatorenal Syndrome: CON. *Kidney360* [Internet]. 2024 Jun 1 [cited 2024 Dec 31];5(6):795–8. Available from:  
[https://journals.lww.com/kidney360/fulltext/2024/06000/use\\_of\\_terlipressin\\_in\\_aki\\_associated\\_with.4.aspx](https://journals.lww.com/kidney360/fulltext/2024/06000/use_of_terlipressin_in_aki_associated_with.4.aspx)

# ANEXOS

Anexo 1. Diagrama de flujo para seleccionar los estudios.



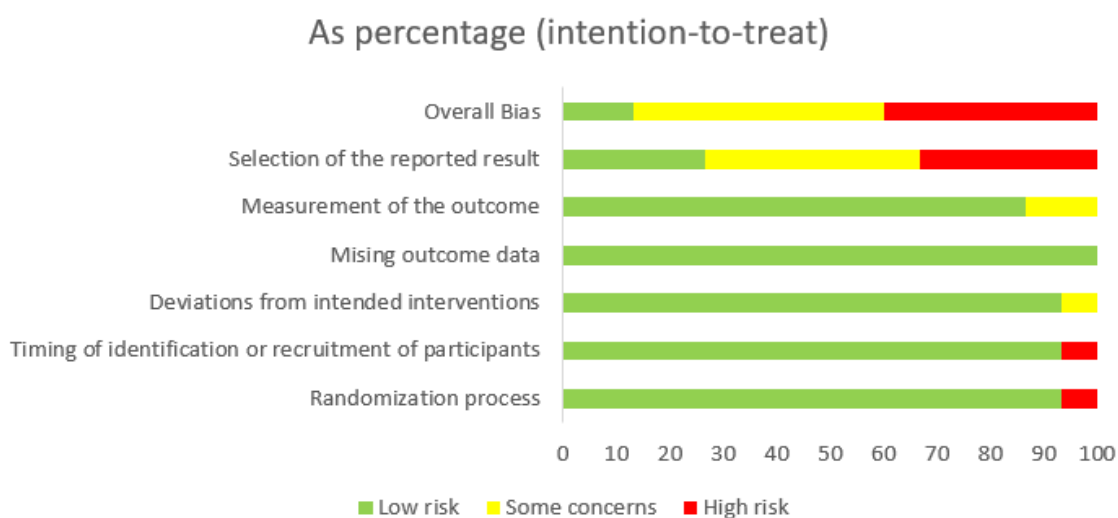
Fuente: Crespo N.

## Anexo 2. Valoración de la calidad de los estudios de forma individual.

Referencia	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	Puntos	Calidad
Wong F, et al. 2022. (12)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	12/14	Alta
Kohler A, et al 2019.(13)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	12/14	Alta
Singh V, et al. 2023 (14)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	12/14	Alta
Wong F, et al. 2021 (15)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	13/14	Alta
Jindal A, et al. 2024.(16)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	11/14	Alta
Vélez JC, et al, 2023(17)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	13/14	Alta
Riyaz U, et al. 2019. (18)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	9/14	Media
Ullah N, et al. 2022.(19)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	11/14	Alta
Vinod A, et al. 2020(20)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	12/14	Alta
Wong F, et al. 2019.(21)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	11/14	Alta
Slyyka N, et al. 2021 (22)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	11/14	Alta
Ibrahim E, et al. 2021.(23)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	12/14	Alta
Curry P, et al. 2022.(24)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	9/14	Media
Koneti A, et al. 2022.(25)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	10/14	Media
Willow J, et al, 2024(26)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	8/14	Media

Fuente: Crespo N.

## Anexo 3. Valoración de sesgos para ensayos clínicos.



Fuente: Crespo N.



## AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

**Nicole Andrea Crespo Peñafiel** portador(a) de la cédula de ciudadanía N° 0350177143. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del proyecto de titulación “Efectividad terapéutica de la noradrenalina versus la terlipresina en el síndrome hepatorenal. Revisión sistemática”, de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de éste proyecto de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Azogues, 19 de mayo de 2026



Escanea el código QR para  
verificar el documento por:  
**NICOLE ANDREA  
CRESCO PEÑAFIEL**

.....  
**Nicole Andrea Crespo Peñafiel**

**C.I. 0350177143**