

Probióticos previenen encefalopatía hepática en pacientes con cirrosis: un estudio clínico randomizado

Carlos Villafranca B.¹, Danisa Ivanovic-Zuvic S.¹, Gonzalo Latorre S.¹,
Javier Uribe M.¹, Cristián Ruz L.¹ y Rodrigo Wolff R.²

Probiotics prevent hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis:
a randomized controlled trial

¹Escuela de Medicina,
Pontificia Universidad
Católica de Chile.
Santiago, Chile.
²Departamento de
Gastroenterología,
Pontificia Universidad
Católica de Chile.
Santiago, Chile.

Recibido: 11 de
octubre de 2014
Aceptado: 28 de
octubre de 2014

Correspondencia a:

Rodrigo Wolff R.
Departamento de
Gastroenterología,
Facultad de Medicina,
Pontificia Universidad
de Chile.
Marcoleta 367,
Santiago, Chile.
Tel: [+56 2] 2 354
3820
wolff182@gmail.com

Pregunta clínica

En pacientes con daño hepático crónico ¿el uso de probióticos posee un rol significativo en la prevención primaria de la encefalopatía hepática?

Para responder a la pregunta clínica se analizó el siguiente artículo de investigación: Lunia M, Sharma B, Sharma P, Sachdeva S, Srivastava S. Probiotics prevent hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a randomized controlled trial. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2014;12:1003-8¹.

Contexto

La cirrosis hepática es una de las principales enfermedades crónicas de la población y registra en Chile tasas de mortalidad de 16,6 muertes por 100.000 habitantes². La encefalopatía hepática (EH), una de las principales complicaciones de la cirrosis, consiste en un trastorno neuropsiquiátrico complejo y reversible que se presenta en pacientes con enfermedades hepáticas agudas y crónicas³, de forma manifiesta en 30 a 45% de los pacientes con cirrosis⁴. Su presentación es heterogénea, con alteraciones conductuales, cognitivas, emocionales, intelectuales y motoras, desde presentaciones subclínicas hasta el coma. El aumento en frecuencia y gravedad de los episodios de EH se ha asociado a el aumento de mortalidad⁵ por esta enfermedad. La prevención primaria de esta complicación se torna relevante dada su prevalencia e impacto en el pronóstico de los pacientes cirróticos.

Si bien la patogenia de la EH no se encuentra del todo dilucidada, se ha asociado al metabolismo del amoníaco. El tracto gastrointestinal es la principal fuente de amoníaco, el cual es producido por los enterocitos a través del metabolismo de la glutamina y por el catabolismo de la flora bacteriana de fuentes nitrogenadas en el intestino, ingresando finalmente a la circulación a través del sistema portal. El paso de estas sustancias al sistema nervioso central des-

regularía los sistemas neurotransmisores inhibitorios y excitatorios, determinando una inhibición neural⁶. Uno de los pilares del tratamiento de la EH es el uso de sustancias que disminuyan o eliminen la absorción de amoníaco.

Dado el beneficio demostrado de la lactulosa y otros polisacáridos no absorbibles en la prevención primaria y secundaria de la EH, estos han sido propuestos como el estándar de tratamiento^{7,8}. Sin embargo, en el último tiempo se han estudiado los beneficios del uso de probióticos como una nueva alternativa terapéutica, los cuales pudiesen reemplazar la flora bacteriana productora de ureasas, previniendo de esta forma la aparición de EH. Recientemente se publicaron los beneficios del uso de probióticos como prevención secundaria de EH⁹, sin embargo, aún no había estudios para prevención primaria. El objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia del uso de probióticos para la prevención primaria de EH.

Métodos

Características generales

Pacientes: 160 pacientes entre 18 y 75 años con diagnóstico de cirrosis y sin historia previa de EH. Se excluyeron del estudio pacientes en tratamiento con lactulosa, consumo de alcohol reciente (4 últimas semanas), infección o uso de antibióticos reciente (6 últimas semanas), profilaxis secundaria para peritonitis bacteriana espontánea, sangrado gastrointestinal reciente, carcinoma hepatocelular, instalación de *shunt* porto-sistémico transyugular intrahepático previo, uso de drogas psicotrópicas, enfermedad neurológica como Parkinson, Alzheimer y encefalopatías no hepáticas.

Intervención: Probióticos (incluyendo *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus bulgaricus*, y *Streptococcus thermophilus*, 110 billo-

nes de unidades formadoras de colonias disponible como VSL#3 [Sigma-Tau Pharmaceuticals, Gaithersburg, MD]) 1 cápsula 3 veces al día (86 pacientes) o ninguna intervención (74 pacientes).

Resultados evaluados: El resultado primario fue el desarrollo de EH manifiesta (criterio de West Haven), y los resultados secundarios fueron predictores para el desarrollo de EH: *score* psicométrico de encefalopatía hepática (SPEH) para el diagnóstico de encefalopatía hepática mínima (EHM), medición del umbral crítico de frecuencia de parpadeo (UCFP), *test* de hidrógeno espirado para lactulosa para evaluación del tiempo de tránsito orocecal (TTOC) y *test* de hidrógeno espirado para glucosa para evaluación de sobrecrecimiento bacteriano intestinal (SBI), niveles arteriales de amoníaco y efectos adversos del uso de probióticos.

Evaluación de validez interna

Diseño: Estudio clínico abierto, prospectivo randomizado controlado, único centro.

Randomización: Sí; mediante números aleatorios generados en un ordenador por una persona independiente ciega a las características de los pacientes. Todos los números fueron ocultados en diferentes sobres los cuales fueron sellados, opacificados y numerados, luego de aplicar criterios de inclusión y exclusión de la población de estudio. No se describe aleatorización 1:1 ni la razón de las diferencias de los números de sujetos en ambos grupos.

Grupos similares en variables conocidas: Sí.

Ciego: No especificado. El investigador evaluador del desarrollo de EH no fue ciego a la asignación del grupo de tratamiento. Además, los pacientes del grupo control no utilizaron placebo.

Tipo de análisis de resultados: Se realizaron análisis por protocolo y por intención de tratar en dos modalidades: el primero consideró que todos los pacientes que abandonaron el estudio desarrollaron EH, y en el segundo, se asumió que solo los pacientes que abandonaron el estudio en el grupo con probióticos desarrollaron EH.

Seguimiento: La gravedad de la enfermedad hepática fue determinada a través de los *score* de MELD y Child-Turcotte-Pugh (CTP). Al inicio se midieron parámetros de laboratorio, los cuales incluyeron hemograma completo, perfil de coagulación, pruebas de función hepática, pruebas de función renal, electrolitos séricos, niveles arteriales de amoníaco e indagación de la etiología de la enfermedad hepática. Estos exámenes fueron repetidos luego de 3 meses de seguimiento. Por otro lado, todos los pacientes fueron evaluados al inicio a través del SPEH para diagnóstico de EHM¹⁰, criterio de West Haven de EH, medición del UCFP¹¹, TTOC y SBI. Se realizó seguimiento y evaluación cada mes hasta que se cumplieron 6 meses desde el reclutamiento del último paciente. Los pa-

cientes fueron seguidos por un promedio de $38,6 \pm 8,8$ semanas para el grupo con probióticos y $40,3 \pm 9,8$ semanas para el grupo control, con un valor $P=0,67$. Se perdieron durante el seguimiento 6 sujetos del grupo probióticos (6,9%) y 5 del grupo control (6,75%).

Interrumpido precozmente: No.

Resultados

En la Tabla 1 se resumen los principales resultados; desarrollo de EH y EHM.

En la Tabla 2 se describen los predictores de desarrollo de EH luego de 3 meses de seguimiento.

No se observaron efectos adversos con el uso de probióticos.

Comentarios

General

El presente estudio tiene como objetivo evaluar el uso de probióticos en pacientes con daño hepático crónico como prevención primaria de EH. Esto presentaría una alternativa al uso convencional de lactulosa, de bajo costo y sin mayores efectos adversos. Sin embargo, sería relevante reafirmar su utilidad como tratamiento preventivo único, comparando en primer lugar su efectividad *vs.* la de la terapia convencional, y en segundo lugar, la efectividad de la terapia convencional sumada a probióticos *vs.* la terapia actual por sí sola. Por otro lado, este estudio se realizó con cepas específicas de probióticos, por lo que sería importante evaluar los resultados con el uso de otros tipos de cepas.

Riesgo de sesgo

No se encontraron diferencias significativas entre los distintos grupos de estudio. Se realizó una adecuada randomización por un investigador ciego a las características de los pacientes, y se ocultó la secuencia de ésta, lo que reduce el riesgo de sesgo. A pesar de que los resultados de niveles de amoníaco arterial, SBI, UCFP y TTOC son mediciones objetivas, (por lo que no dependen de un recolector de dato ciego), la EH manifiesta determinada por los criterios de West Haven y la EHM determinada con el SPEH pudiesen ser influenciados por el encuestador, por lo que es esencial la presencia de ciego en este punto, lo que no fue así en el estudio. Por otro lado, el grupo control recibió ninguna intervención ni placebo.

Resultados

El resultado primario del estudio fue el desarrollo de EH manifiesta, que fue significativamente menor en el grupo usuario de probióticos *vs.* el grupo control

Medicina Basada en Evidencia en Gastroenterología

Tabla 1. Resultados principales

	RA Intervención n (%)	RA Control n (%)	RR (IC 95%)	RRR (IC 95%)	RRA (IC 95%)	NNT (IC 95%)
EH manifiesta						
Por protocolo	7 (9%)	14 (20%)	0,43 (0,18-1,0)	0,57 (-0,01-0,82)	0,16 (0,00-0,23)	9 (493-4)
Por ITT	13 (15%)	19 (26%)	0,59 (0,31-1,11)	0,41 (-0,11-0,69)	0,11 (-0,02-0,23)	9 (-52-4)
Peor escenario	13 (15%)	14 (19%)	0,82 (0,41-1,63)	0,18 (-0,63-0,59)	0,03 (-0,08-0,16)	29 (-12-6)
EH mínima, n (%)	18 (24%)	25 (40%)	0,59 (0,35-0,97)	0,41 (0,03-0,65)	0,17 (0,01-0,32)	6 (91-3)

EH: encefalopatía hepática; RA: riesgo absoluto; RR= riesgo relativo; RRR= reducción del riesgo relativo; RRA= reducción del riesgo absoluto; NNT= número necesario a tratar; ITT= intención de tratar.

Tabla 2. Seguimiento de predictores de desarrollo de encefalopatía hepática

Parámetros	Grupo 1 Probióticos			Grupo 2 Control		
	Inicio (n = 86)	3 Meses (n = 76)	p	Inicio (n = 74)	3 Meses (n = 62)	p
SPEH	-5,6 ± 3,6	-2,2 ± 1,9	0,01	-5,3 ± 3,1	-5,1 ± 2,9	0,76
SBI, n (%)	33 (38,4)	14 (17,7)	0,006	26 (35,1)	21 (33,9)	0,91
UCFP, Hz	40,4 ± 8,8	49,9 ± 10,4	0,02	41,8 ± 9,9	39,2 ± 13,1	0,62
TTOC, min	138,6 ± 22,9	112,3 ± 18,9	0,05	145,6 ± 21,2	141,7 ± 21,4	0,85
Amoníaco arterial, mmol/L	74,3 ± 18,6	61,2 ± 15,2	0,04	78,4 ± 15,5	81,3 ± 17,8	0,88

EHM: encefalopatía hepática mínima; SPEH: score psicométrico de encefalopatía hepática; SBI: Sobrecrecimiento bacteriano intestinal; UCFP: umbral crítico de frecuencia de parpadeo; TTOC: tiempo de tránsito orocecal.

en el análisis por protocolo, NNT de 9. El desarrollo de EHM, que se ha visto ser un predictor del desarrollo de EH, también fue significativamente menor en el grupo probióticos. Por otro lado, en los resultados secundarios, se encontró una mejoría significativa en todos los parámetros asociados al desarrollo de EH evaluados en el grupo de probióticos con respecto al grupo control, lo cual apoyaría el beneficio del uso de placebo como prevención primaria de EH. No se observaron efectos adversos asociado al uso de probióticos.

Aplicabilidad externa

Los probióticos son medicamentos de bajo costo, de amplia disponibilidad en nuestro país tanto en el sistema público como privado de atención de salud.

Tienen una baja tasa de efectos adversos, lo que otorga mayor seguridad con su uso. El uso de probióticos podría aplicarse a nuestra realidad nacional, en especial en pacientes con efectos adversos asociados a la lactulosa como diarrea, distensión abdominal y flatulencia.

Conclusiones

El uso de probióticos previene el desarrollo de EH en pacientes con daño hepático crónico sin antecedentes previos de EH, siendo una alternativa de bajo costo con baja tasa de efectos adversos. Mayores estudios faltan para comparar el uso de probióticos vs. terapia convencional con lactulosa, o el uso combinado de probióticos asociado a lactulosa.

Referencias

1. Lunia M, Sharma B, Sharma P, Sachdeva S, Srivastava S. Probiotics prevent hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a randomized controlled trial. Clin Gastroenterol Hepatol 2014; 12: 1003-8.
2. Alonso F, Garmendia M, De Aguirre M, Searle J. Análisis de la tendencia de la mortalidad por cirrosis hepática en Chile: Años 1990 a 2007. RevMed Chile 2010; 138: 1253-8.
3. Weitz J, Berger Z, Sabah S, Silva H. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades digestivas. 3a ed. Santiago: Sociedad Chilena de Gastroenterología; 2013.
4. Romero-Gómez M, Boza F, García-Valdecasas MS, García E,

- Aguilar-Reina J. Subclinical hepatic encephalopathy predicts the development of overt hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2718-23.
5. Rahimi RS, Rockey DC. Complications of cirrhosis. *Curr Opin Gastroenterol* 2012; 28: 223-9.
6. Cichoz-Lach H, Michalak A. Current pathogenetic aspects of hepatic encephalopathy and noncirrhotic hyperammonemic encephalopathy. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 26-34.
7. Sharma P, Sharma BC, Agrawal A, Sain SK. Primary prophylaxis of overt hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: an open labelled randomized controlled trial of lactulose versus no lactulose. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27: 1329-35.
8. Sharma BC, Sharma P, Agrawal A, Sarin SK. Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy: an open-label randomized controlled trial of lactulose versus placebo. *Gastroenterology* 2009;137:885-91.
9. Agrawal A, Sharma BC, Sharma P, Sarin SK. Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy in cirrhosis: an open-label, randomized controlled trial of lactulose, probiotics, and no therapy. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1043-50.
10. Gupta A, Dhiman RK, Kumari S, Rana S, Agarwal R, Duseja A, et al. Role of small intestinal bacterial overgrowth and delayed gastrointestinal transit time in cirrhotic patients with minimal hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2010; 53: 849-55.
11. Romero-Gómez M, Córdoba J, Jover R, del Olmo JA, Ramírez M, Rey R, et al. Value of the critical flicker frequency in patients with minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2007; 45: 879-85.