

# ¿Cuál es el tratamiento estándar de la encefalopatía hepática?

## Lecciones de los ensayos clínicos en el tratamiento de la encefalopatía hepática

LOURDES GRANDE SANTAMARÍA Y MANUEL ROMERO GÓMEZ

Unidad de Gestión Clínica de Enfermedades Digestivas. Hospital Universitario de Valme. Sevilla. España.

*Als-Nielsen B, Gluud LL, Gluud C. Nonabsorbable disaccharides for hepatic encephalopathy. Cochrane Database Syst Rev. 2004;(2):CD003044.*

### Resumen

La encefalopatía hepática (EH) es un síndrome neuropsiquiátrico complejo que se produce en pacientes con disfunción hepática grave o grandes comunicaciones portosistémicas. Los disacáridos no absorbibles, junto a la restricción proteica, se ha considerado el tratamiento de elección durante años.

En una revisión sistemática, se ha evaluado la capacidad de mejorar la encefalopatía y el efecto en la mortalidad del tratamiento con disacáridos no absorbibles en pacientes con EH. Se incluyeron 34 estudios aleatorizados que compararon lactulosa o lactitol frente a ninguna intervención, placebo o antibióticos, y también lactulosa frente a lactitol. Todos los análisis se realizaron por intención de tratamiento y los resultados se expresaron en riesgo relativo. Se evaluaron 2 episodios principales: la mejoría de la EH y la mortalidad por todas las causas. Además, se recogió el número de episodios adversos, la calidad metodológica, la relación coste-efectividad y el efecto en la concentración de amoníaco en plasma.

En comparación con placebo o ninguna intervención, los disacáridos no absorbibles redujeron aparentemente el riesgo de no presentar ninguna mejoría de la EH (riesgo relativo [RR] = 0,62; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,46-0,84). No obstante, al analizar solamente los ensayos de alta calidad metodológica, no se encontraron efectos significativos en la mejoría de la EH (RR = 0,62; IC del 95%, 0,42-2,04), lo que parece poner de manifiesto el sesgo de selección relacionado con la inclusión de estudios de baja calidad metodológica. No se encontraron diferencias en la mortalidad. Tanto la mejoría de la EH como la mortalidad no fueron diferentes en pacientes tratados con lactulosa frente a los que recibieron lactitol. En cambio, los disacáridos no absorbibles fueron inferiores a

### Puntos clave

- Los disacáridos no absorbibles se introdujeron en la práctica clínica sin evidencias de su eficacia, y los resultados de esta revisión sistemática no avalan su uso en el tratamiento de la encefalopatía hepática (EH).
- Los antibióticos, sobre todo la rifaximina, son superiores a los disacáridos no absorbibles en la capacidad de inducir mejoría de la EH.
- Ninguno de los tratamientos disponibles modifica la supervivencia de los pacientes con EH.
- En el diseño de ensayos clínicos sobre el tratamiento de la EH, no se deben utilizar los disacáridos no absorbibles como brazo control, se deben evitar los catárticos y tener en cuenta que entre el 40 y el 70% de los episodios de EH se resuelven con el control del factor desencadenante.
- Para diseñar el tratamiento de la EH, se ha de tener en cuenta el papel crucial de la glutaminasa, la respuesta inflamatoria y la desnutrición proteica, así como la utilidad de la rifaximina, el flumazenil y la dieta normohiperproteica.

los antibióticos (sobre todo rifaximina), en la capacidad de reducir el riesgo de no presentar ninguna mejoría de la EH (RR = 1,24; IC del 95%, 1,02-1,50).

Así pues, esta revisión sistemática cuestiona los efectos beneficiosos de los disacáridos no absorbibles, ya que no hay datos que avalen su uso como fármacos de primera elección, y, al no ser superiores a placebo, no deberían utilizarse como brazo control en el diseño de ensayos clínicos controlados. Los antibióticos aparentemente fueron superiores a los disacáridos no absorbibles para mejorar la EH, pero no está claro si esta diferencia en el efecto del tratamiento es clínicamente importante para los pacientes.

## Comentario

El amonio es la toxina mejor caracterizada e implicada en la patogenia de la EH. Tras demostrarse que la lactulosa tenía la misma capacidad para inducir mejoría de la EH que la neomicina (y aunque el uso de neomicina no había demostrado ser superior a placebo), se instauró como tratamiento de referencia de la EH, sobre todo al haberse descrito su capacidad para reducir los valores de amonio. Los disacáridos no absorbibles producen un descenso del pH colónico, lo que consume amoníaco para tamponarlo y disminuye el tiempo de tránsito por el efecto catártico, lo que provoca un descenso de la producción de amonio en el colon. Los efectos beneficiosos de la lactulosa se basan en la hipótesis de que el colon es el principal órgano productor de amonio. No obstante, la producción intestinal de amonio en el intestino delgado tras el desdoblamiento de la glutamina por la enzima glutaminasa dependiente de fosfato de tipo renal es la causa de más del 80% de la producción intestinal de amonio. Todo ello, junto a los datos comunicados en esta revisión sistemática<sup>1</sup>, permite concluir que no hay evidencia suficiente para recomendar el uso de disacáridos no absorbibles como tratamiento de elección de la EH. Desde el punto de vista metodológico, llama la atención que sólo se hayan incluido en el metaanálisis menos del 10% de las referencias encontradas, con sólo 4 estudios de calidad alta, y que los resultados sean dispares cuando se comparan los estudios según la calidad metodológica. El efecto beneficioso de la lactulosa sólo se observa en los estudios de calidad baja, realizados a su vez en pacientes con EH mínima, por otra parte, mal definida. Además de esto, no se proporcionan resultados postratamiento. Sin embargo, en los 4 estudios de alta calidad metodológica no se encuentran diferencias. Las diferencias fueron aún menores cuando se compararon los disacáridos no absorbibles con sustancias con efecto catártico, como el sorbitol, lo que indica que en el diseño de ensayos futuros se debería incluir una sustancia inerte, sin efecto catártico en el brazo control. Por otra parte, para el diseño de estos ensayos, es necesario tener en cuenta que el curso de la EH es fluctuante y la eliminación de los factores desencadenantes conduce a una mejoría de la EH en el 40-70% de los casos. Otro elemento adicional que analizar es la utilidad de los enemas de lactulosa o lactitol, cuyo uso en la clínica diaria se basa en un análisis intermedio de un único ensayo que comparó en un escaso número de pacientes la utilidad de los enemas de lactitol, lactulosa y de agua corriente. El ensayo se detuvo tras demostrarse, en un análisis intermedio, el beneficio significativo de los enemas de lactitol en comparación

con los de agua corriente, con una  $p = 0,004$ , nivel de significación insuficiente para evitar resultados falsos positivos. Por lo tanto, la interrupción del estudio es discutible, sobre todo cuando no se hallaron diferencias entre los enemas de lactulosa y los de agua corriente.

Por otro lado, esta revisión sistemática demuestra un efecto mejor de los antibióticos que los disacáridos no absorbibles en la evolución de la EH. La rifaximina fue superior a lactulosa o lactitol, mientras que la neomicina mostró una eficacia similar que la rifaximina y que los disacáridos no absorbibles. Además, la rifaximina se asoció a una mejora en la ejecución del test de conexión numérica y a un descenso significativo de la concentración de amonio. Estos datos avalan el uso de antibióticos en el manejo de la EH. Aunque el mecanismo de acción por el que se comenzaron a utilizar (la erradicación de la flora intestinal productora de amonio a partir de la digestión de los productos nitrogenados) no desempeñe un papel fundamental en la fisiopatología de la EH, su utilización puede estar justificada.

La patogenia de la EH se basa en una serie de hallazgos recientes, entre los que destacan el papel de la actividad glutaminasa intestinal<sup>2</sup>, de la respuesta inflamatoria sistémica<sup>3</sup> y el efecto deletéreo de la dieta hipoproteica<sup>4</sup>, ya que la principal fuente para la hiperamoniemia sistémica proviene del intestino delgado. El músculo es el principal órgano implicado en la detoxificación del amonio en el paciente con disfunción hepática, y la situación de respuesta inflamatoria sistémica favorece la hiperamoniemia sistémica y la neurotoxicidad del amonio. Los antibióticos han demostrado capacidad para inhibir la actividad glutaminasa intestinal en ratas con derivación porto-cava<sup>5</sup>; además, podrían disminuir la traslocación bacteriana, la respuesta inflamatoria y, por tanto, la hiperamoniemia y su neurotoxicidad. Además, la rifaximina muestra un perfil de seguridad superior a los aminoglucósidos, lo que hace que se recomiende como antibiótico de primera línea.

Por otra parte, es importante destacar que en el manejo de la EH hay que tener en cuenta que el origen de la hiperamoniemia es diferente según el tipo de factor que la desencadena. En caso de hemorragia digestiva, disfunción renal por diuréticos o hipopotasemia, la amoniogenia renal sería la diana terapéutica, mientras que en pacientes con comunicación portosistémica o estreñimiento, sería la hiperamoniemia de origen intestinal. La restricción proteica no mejora la EH e incluso puede empeorarla, y el uso de antagonistas de los receptores de benzodiazepinas puede ser útil en el manejo de la EH espontánea.

## Bibliografía



1. Als-Nielsen B, Gluud LL, Gluud C. Nonabsorbable disaccharides for hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(2):CD003044.
2. Romero-Gómez M, Ramos-Guerrero R, Grande L, Collantes de Terán L, Corpas R, Camacho I, et al. Intestinal glutaminase activity is increased in liver cirrhosis and correlates with minimal hepatic encephalopathy. *J Hepatol.* 2004;41:49-54.

3. Shawcross DL, Davies NA, Williams R, Jalan R. Systemic inflammatory response exacerbates the neuropsychological effects of induced hyperammonemia in cirrhosis. *J Hepatol.* 2004;40:247-54.
4. Córdoba J, López-Hellín J, Planas M, Sabin P, Sanpedro F, Castro F, et al. Normal protein diet for episodic hepatic encephalopathy: results of a randomized study. *J Hepatol.* 2004;41:38-43.
5. Hawkins R, Jessy J, Mans AM, Chedid A, DeJoseph MR. Neomycin reduces the intestinal production of ammonia from glutamine. En: Felipe V, Grisolia S, editores. *Hepatic encephalopathy. Hyperammonemia, and ammonia toxicity.* New York: Plenum; 1994.