

EFECTO DE VIVOMIXX® SOBRE LA BARRERA INTESTINAL Y LA RESPUESTA INFLAMATORIA SISTÉMICA EN UNA PACIENTE CON CIRROSIS ENÓLICA

Dr. Germán Soriano Pastor. Servicio de Patología Digestiva.
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

1. Anamnesis

Motivo de consulta

Paciente mujer de 52 años portadora de cirrosis enólica que acudió a la consulta externa del Servicio de Patología Digestiva en diciembre de 2016 para una visita rutinaria de control. Se encontraba bien, asintomática y refería mantener la abstinencia de alcohol. Fue incluida, previa firma del consentimiento informado, en un estudio que evaluaba el efecto del probiótico Vivomixx® sobre la barrera intestinal y la respuesta inflamatoria sistémica en pacientes con cirrosis.

Antecedentes patológicos

- No alergias medicamentosas conocidas.
- Fumadora de 2 paquetes diarios.
- Enolismo crónico de hasta 100 g/d desde los 35 años hasta los 50 años.
- Cirrosis alcohólica diagnosticada a los 50 años a raíz de descompensación ascítica que requirió atención en el Servicio de Urgencias. Se realizó paracentesis evacuadora de 1,5 L, se descartó infección del líquido y se practicó un análisis que reveló ionograma y función renal normales, alteración de las pruebas hepáticas con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B y MELD de 13). Fue dada de alta desde Urgencias con la recomendación de abstinencia alcohólica y con tratamiento con suplementos de vitaminas B1 y B6 y diuréticos, con evolución favorable. Fue remitida a consultas externas del Servicio de Patología Digestiva. El estudio de otras causas de hepatopatía fue negativo (VHB, VHC, inmunología, patrón férrico, cobre en sangre y orina, ceruloplasmina, alfa1-antitripsina), la ecografía abdominal reveló hepatopatía crónica, litiasis vesicular y ascitis, y la gastroscopia mostró varices esofágicas grandes sin signos rojos y gastropatía grave por hipertensión portal. Se inició profilaxis de hemorragia por hipertensión portal con nadolol 40 mg/d, con buena tolerancia. Desde entonces, la paciente no había vuelto a tomar alcohol y había presentado ascitis leve en ocasiones, en relación a transgresiones dietéticas, controlada ambulatoriamente con aumento de la dosis de diuréticos, y presentando una mejoría de su función hepática hasta Child-Pugh A y MELD de 11, por lo que no se evaluó para trasplante hepático. Las ecografías de control cada 6 meses no demostraron lesiones hepáticas ocupantes de espacio ni trombosis portal.
- A los 50 años se realizó una colonoscopia completa por anemia con Hb 90 g/L y ferropenia, que fue normal, atribuyéndose la anemia a la gastropatía por hipertensión portal.
- Depresión reactiva a enfermedad terminal (neoplasia de páncreas) de su marido.
- No intervenciones quirúrgicas ni otros antecedentes de interés.
- Tratamiento habitual: espironolactona 100 mg/d, nadolol 40 mg/d, escitalopram 10 mg/d.

Exploración física

TA: 100/50 mm Hg; FC: 58 pulsaciones por minuto; FR: 18 por minuto; Tª: 36,5 ° C; saturación de O2 98% al aire; peso: 47,2 kg; talla 154 cm; IMC: 19,8 kg/m².

Consciente y orientada, no *flapping*, no focalidad neurológica, leve palidez, no ictericia, teleangiectasias faciales, eritema palmar, no adenopatías periféricas, tonos cardíacos rítmicos con soplo sistólico 2/6 en foco aórtico de características funcionales, auscultación respiratoria: murmullo vesicular conservado, abdomen blando, depresible y no doloroso, hepatomegalia de 2 traveses, no ascitis actualmente, peristaltismo normal, no edemas en extremidades inferiores, pulsos pedios presentes y simétricos.

Exploraciones complementarias

Análisis: sodio: 134 mmol/L, K: 3,8 mmol/L, urea: 2,4 mmol/L, creatinina: 54 µmol/L, bilirrubina total: 28 µmol/L, AST: 22 U/L, ALT: 18 U/L, FAI: 124 U/L, GGT: 32 U/L; albúmina: 37,2 g/L, INR: 1,69, Hb: 113 g/L, plaquetas: 76x10⁹/L.

Ecografía abdominal: hígado de hepatopatía crónica sin lesiones ocupantes de espacio, litiasis vesicular, signos de hipertensión portal sin trombosis portal, no ascitis.

Estudio de la barrera intestinal y translocación bacteriana: se determinaron en suero FABP (*fatty acid binding protein*)-2: 41,1 ng/ml (media controles sanos 4 ng/ml), zonulina: 18,1 ng/ml (media controles sanos 5 ng/ml) y LBP (*lipopolysaccharide binding protein*): 12 µg/ml (media controles sanos 10 µg/ml).

Estudio de la respuesta inflamatoria sistémica: se determinaron en suero proteína C-reactiva (PCR): 8 mg/l, TNF (tumor necrosis factor)-alfa: 25 pg/ml (media controles sanos 3 pg/ml) e IL (interleucina)-6: 46,9 pg/ml (media controles sanos 20 pg/ml).

2. Diagnóstico

Cirrosis alcohólica Child-Pugh A con antecedentes de ascitis y varices esofágicas grandes en profilaxis primaria de hemorragia por hipertensión portal con beta-bloqueantes en paciente abstinentemente de alcohol. Estado proinflamatorio y alteración de la barrera intestinal en el contexto de cirrosis hepática.

3. Tratamiento

La paciente fue incluida en un estudio aleatorizado para evaluar el **efecto del probiótico Vivomixx® sobre la barrera intestinal y el estado proinflamatorio**, y tras firmar el consentimiento informado, recibió tratamiento con Vivomixx®: 1 sobre cada 12 horas durante 12 semanas.

4. Evolución

La paciente fue evaluada a las 6 y a las 12 semanas (final del tratamiento). En los dos controles, la paciente refirió encontrarse bien. La cumplimentación del tratamiento fue excelente, sin perder ninguna dosis, y no presentó efectos secundarios. No hubo cambios en la función hepática ni renal.

Respecto a la barrera intestinal y la respuesta inflamatoria sistémica, al final del tratamiento de 12 semanas se observó una **disminución de FABP-2 (29,8 ng/ml), zonulina (13,3 ng/ml) y LBP (6,7 µg/ml), así como una disminución de los valores de PCR (2 mg/l), TNF-alfa (13 pg/ml) y de IL-6 (9,4 pg/ml).**

5. Resultado y discusión

Los resultados sugieren que esta paciente, a pesar de la mejoría en la función hepática debido a la abstinencia de alcohol, presentaba alteraciones en la barrera intestinal, translocación bacteriana y un estado proinflamatorio.

En la cirrosis, se producen alteraciones en la microbiota entérica debido a cambios en la motilidad intestinal y en los mecanismos de defensa locales; trastornos en la barrera intestinal como consecuencia de la disbiosis intestinal y de la hipertensión portal; y un estado proinflamatorio debido a la translocación bacteriana patológica que se produce tanto por la disbiosis como

por la barrera intestinal alterada (situación conocida como "leaky gut"). La translocación bacteriana patológica consiste en el paso anormal de bacterias intestinales o de sus productos a localizaciones extraintestinales, hecho que determina una activación del sistema inmune y el estado proinflamatorio. Esta secuencia fisiopatológica es de gran importancia en la progresión de la enfermedad hepática y en el desarrollo de las complicaciones características de la cirrosis, como la encefalopatía hepática, la peritonitis bacteriana espontánea y otras infecciones, la ascitis y el síndrome hepatorenal, y el *acute-on-chronic liver failure (ACLF)*. Diversos estudios han demostrado el valor pronóstico de las alteraciones en la barrera intestinal, la translocación bacteriana y el estado proinflamatorio en los pacientes con cirrosis.

Por tanto, parece interesante intentar encontrar nuevos tratamientos para mejorar la barrera intestinal y disminuir la translocación bacteriana y el estado proinflamatorio en la cirrosis, con el fin de mejorar el pronóstico y prevenir las complicaciones en estos pacientes. Los probióticos pueden mejorar la disbiosis entérica y las alteraciones en la barrera intestinal, prevenir la translocación bacteriana y mejorar el estado proinflamatorio. **Diversos estudios experimentales y clínicos han demostrado la capacidad de Vivomixx® para mejorar la barrera intestinal, la translocación bacteriana y la respuesta inflamatoria sistémica en la cirrosis. Además, algunos estudios clínicos han observado que Vivomixx® mejora la función hepática, la cognición, la hemodinámica portal y sistémica, la calidad de vida y la incidencia de episodios de encefalopatía hepática en pacientes con cirrosis, sin detectarse efectos secundarios relevantes.**

En el presente caso, la paciente presentaba basalmente alteraciones en diversos biomarcadores que, si bien no están completamente validados en los pacientes con cirrosis, sugieren una situación caracterizada por barrera intestinal alterada (aumento de FABP-2 y zonulina en suero), translocación bacteriana patológica (aumento de LBP en suero) y estado proinflamatorio (aumento de PCR, TNF-alfa e IL-6). Dichos parámetros mejoraron después del tratamiento con Vivomixx®, 1 sobre cada 12 horas durante 12 semanas, sugiriendo una estabilización de la barrera intestinal, la cual potencialmente habría contribuido a una disminución de la translocación bacteriana por enterobacterias (reflejada por la disminución en LBP) y, finalmente, una mejoría del estado proinflamatorio. Todo ello podría repercutir en una evolución más favorable de la enfermedad. Coincidiendo con estudios previos, no observamos efectos secundarios durante el tratamiento con el probiótico

Bibliografia

1. Bajaj JS, Heuman DM, Hylemon PB, Sanyal AJ, Puri P, et al. Randomised clinical trial: *Lactobacillus GG* modulates gut microbiome, metabolome and endotoxemia in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 1113-1125.
2. Bellot P, Francés R, Such J. Pathological bacterial translocation in cirrhosis: pathophysiology, diagnosis and clinical implications. *Liver Int* 2013; 33: 31-39.
3. Bischoff SC, Barbara G, Buurman W, Ockhuizen T, Schulzke JD, et al. Intestinal permeability – a new target for disease prevention and therapy. *BMC Gastroenterol* 2014; 14:189.
4. Chang B, Sang L, Wang Y, Tong J, Zhang D, et al. The protective effect of VSL#3 on intestinal permeability in a rat model of alcoholic intestinal injury. *BMC Gastroenterol* 2013; 13: 151.
5. Chassaing B, Etienne-Mesmin L, Gewirtz AT. Microbiota-liver axis in hepatic disease. *Hepatology* 2014; 59: 328-339.
6. Clària J, Stauber RE, Coenraad MJ, Moreau R, Jalan R, et al. Systemic inflammation in decompensated cirrhosis: Characterization and role in acute-on-chronic liver failure. *Hepatology* 2016; 64: 1249-1264.
7. Dhiman RK, Rana B, Agrawal S, Garg A, Chopra M, et al. Probiotic VSL#3 reduces liver disease severity and hospitalization in patients with cirrhosis: a randomized, controlled trial. *Gastroenterology* 2014; 147: 1327-1337.
8. Gupta N, Kumar A, Sharma P, Garg V, Sharma BC, et al. Effects of the adjunctive probiotic VSL#3 on portal haemodynamics in patients with cirrhosis and large varices: a randomized trial. *Liver Int* 2013; 33: 1148-1157.
9. Loguercio C, Federico A, Tuccillo C, Terracciano F, D'Auria MV, et al. Beneficial effects of a probiotic VSL#3 on parameters of liver dysfunction in chronic liver diseases. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: 540-543.
10. Lunia MK, Sharma BC, Sharma P, Sachdeva S, Srivastava S. Probiotics prevent hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a randomized controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 1003-1008.
11. Minemura M, Shimizu Y. Gut microbiota and liver diseases. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 1691-1702.
12. Moratalla A, Gómez-Hurtado I, Santacruz A, Moya Á, Peiró G, et al. Protective effect of *Bifidobacterium pseudocatenulatum* CECT7765 against induced bacterial antigen translocation in experimental cirrhosis. *Liver Int* 2014; 34: 850-858.
13. Rincón D, Vaquero J, Hernando A, Galindo E, Ripoll C, et al. Oral probiotic VSL#3 attenuates the circulatory disturbances of patients with cirrhosis and ascites. *Liver Int* 2014; 34: 1504-1512.
14. Saab S, Suraweera D, Au J, Saab EG, Alper TS, et al. Probiotics are helpful in hepatic encephalopathy: a meta-analysis of randomized trials. *Liver Int* 2016; 36: 986-993.
15. Sánchez E, Nieto JC, Boullosa A, Vidal S, Sancho FJ, et al. VSL#3 probiotic treatment decreases bacterial translocation in rats with carbon tetrachloride-induced cirrhosis. *Liver Int* 2015; 35: 735-745.
16. Soriano G, Guarner C. Probiotics in cirrhosis: do we expect too much? *Liver Int* 2013; 33: 1451-1453.
17. Wiest R, Lawson M, Geuking M. Pathological bacterial translocation in liver cirrhosis. *Liver Int* 2014; 60: 197-209.