

EFFECTO DE UN PROBIÓTICO MULTIESPECIE SOBRE LA FUNCIÓN COGNITIVA, EL RIESGO DE CAÍDAS Y LA RESPUESTA INFLAMATORIA EN UN PACIENTE CON CIRROSIS

Dra. Eva M^a Román Abal. Servicio de Patología Digestiva.
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

1. Anamnesis

Motivo de consulta y enfermedad actual

Hombre de 58 años que acude a la consulta externa del Servicio de Patología Digestiva en abril de 2016 para control de su enfermedad hepática. Refiere haber presentado una caída accidental hace un mes, presentando contusión glútea que no precisó asistencia sanitaria, explica encontrarse algo torpe en ocasiones.

Antecedentes patológicos de interés

- Intolerancia al Voltarén[®] gel en forma de máculas en las zonas expuestas al fármaco. No otras alergias farmacológicas conocidas.
- Ex-fumador desde hace 29 años.
- Consumo activo de alcohol desde hace más de 25 años, incrementado en los últimos 2 años hasta 120 g/día. Abstinente desde octubre 2015.
- No hipertensión arterial, no dislipemia, no diabetes.
- Antecedente de caída en domicilio en el año previo.
- Historia de Digestivo:
 - Ingresó por descompensación ascítico-edematosa de debut en octubre de 2015 en el contexto de ingesta de antiinflamatorios. Paciente alcohólico con alteración del perfil hepático conocida, sin otros estudios previos. Realizado estudio de hepatopatía que descartó causas víricas o autoinmunes. Entonces presentaba un grado moderado de insuficiencia hepática, con Child-Pugh B y MELD 14. Se practicó ecografía abdominal y gastroscopia.
 - Ecografía abdominal: hígado heterogéneo de bordes polilobulados y con hipertrofia del lóbulo caudado y del lóbulo hepático izquierdo. Ascitis moderada. No se observan lesiones focales hepáticas. Esplenomegalia de 16,5 cm. Vía biliar no dilatada. Vesícula biliar sin alteraciones.
 - Gastroscopia: varices esofágicas grandes grado III con signos rojos. Úlcera subcardial y úlcera en antro gástrico sin signos de hemostasia reciente. Las biopsias descartaron malignidad e infección por *Helicobacter pylori*.
 - Evolución favorable con diuréticos, precisando una paracentesis evacuadora, descartándose infección del líquido ascítico.
 - Desde el alta se ha mantenido abstinente de alcohol.
- Intervenciones quirúrgicas:
 - Intervención de rodilla derecha hace 5 años por rotura de ambos ligamentos cruzados.
- Tratamiento habitual: omeprazol 20 mg/12h para el tratamiento de la úlcera gástrica, carvedilol 6,25 mg/12h como profilaxis de hemorragia por varices esofágicas, espironolactona 50 mg/día para el tratamiento de la ascitis.
- Situación sociofamiliar: vive con su esposa, autónomo.

Exploración física

- Constantes:
 - TA 150 /77 mmHg, FC 93 lpm, T^a 36, 8°C, Peso: 99,6 kg. Talla: 168 cm. IMC: 35,3 kg/m²
- Aparato cardiocirculatorio:
 - Ruidos cardíacos rítmicos sin soplos audibles. No signos de edema ni de trombosis en extremidades inferiores. Pulsos periféricos presentes y simétricos.
- Aparato respiratorio:
 - Eupneico al aire ambiente. Murmullo vesicular conservado sin ruidos sobreañadidos. SatO₂: 99%.
- Abdomen:
 - Blando y depresible, no doloroso. Circulación colateral. Hepatomegalia de 3 traveses de dedo. No ascitis. Peristaltismo conservado. No signos de peritonitis.
- Cutáneo mucoso:
 - Normohidratado. Telangiectasias faciales y tronculares. No signos de hipertrofia parotídea. Eritema palmar.
- Adenopatías:
 - No adenopatías.
- Neurológico:
 - Consciente y orientado. No *flapping*. No encefalopatía hepática manifiesta. No alteraciones en la motricidad, sensibilidad ni en el equilibrio.

Pruebas complementarias

Análisis: Hg: 122 g/L, plaquetas: 160x10⁹/L, Na: 135 mmol/L, K: 4,55 mmol/L, Creatinina: 80 μmol/L, Bilirrubina: 22 μmol/L, AST: 45 U/L, ALT: 34 U/L, GGT: 108 U/L, Albúmina: 39 g/L, PCR: 14.0 mg/L, INR: 1.36.

Ecografía abdominal: hígado heterogéneo de bordes polilobulados y con hipertrofia del lóbulo caudado y del lóbulo hepático izquierdo. No se observan lesiones focales hepáticas. Esplenomegalia de 16,5 cm. Vía biliar no dilatada. Vesícula biliar sin alteraciones. No ascitis

Función cognitiva:

Dado que el paciente refiere sentirse más torpe y haber presentado una caída reciente, se le remite para realizar pruebas de función cognitiva y de riesgo de caídas.

- *Psychometric Hepatic Encephalopathy Score (PHES):*

Batería de función cognitiva que incluye las siguientes pruebas neuropsicológicas: prueba de conexión de números TCN-A y TCN-B, prueba del trazado lineal, prueba de la serie de puntos y prueba del símbolo-dígito. Esta batería detecta

cambios en la atención y la velocidad psicomotora, las áreas más afectadas por la encefalopatía hepática. Se considera que los pacientes tienen encefalopatía hepática mínima cuando la puntuación de PHES es <-4 puntos. El paciente presentó un resultado del PHES de 0, lo que indicaría un rango de normalidad sin cumplir criterios de encefalopatía hepática mínima.

Evaluación del riesgo de caídas:

- Test de la velocidad de la marcha: La velocidad de marcha se mide según el tiempo que se tarda en caminar 4 metros y se clasifica como rápida ($\geq 1,3$ m/seg), normal ($> 1 - 1,3$ m/seg), ligeramente anormal ($> 0,6 - <1,0$ m/seg) y lenta ($<0,6$ m/seg). La velocidad de la marcha del paciente fue de 1,25 m/seg, es decir, dentro de la normalidad.

2. Diagnóstico

Cirrosis hepática de etiología enólica con antecedente de caída, sensación de torpeza y leve elevación de la proteína C reactiva (PCR).

3. Tratamiento

Dado el antecedente de caídas, el paciente entró, tras firmar el consentimiento informado, en un ensayo clínico que comparaba el **efecto de Vivomixx® frente a placebo sobre la función cognitiva, el riesgo de caídas y el estado proinflamatorio en pacientes con cirrosis**. Recibió Vivomixx® un sobre cada 12h durante 12 semanas.

4. Evolución

Al finalizar el tratamiento el paciente presentó una mejora de la función cognitiva (PHES 3 puntos) y la velocidad de la marcha (1,67 metros/segundo), y la PCR mostró un descenso drástico situándose en niveles de normalidad (4,4 mg/l). No presentó ninguna caída durante el seguimiento y refería mejoría de su estado general, sintiéndose más “despejado” y más “ágil”. Tuvo una excelente evolución con total cumplimiento del tratamiento, sin presentar efectos secundarios. No hubo cambios en la función hepática ni renal. Actualmente, el paciente sigue tomando los sobres a razón de 1 al día por decisión propia.

5. Resultados y Discusión

Los pacientes con cirrosis presentan alteraciones en el sistema inmune como resultado de cambios en la microbiota y la barrera intestinales y de la translocación bacteriana. Se ha sugerido que estas alteraciones están relacionadas con la patogénesis de las complicaciones de la cirrosis, incluyendo la encefalopatía hepática mínima (EHM) y las caídas.

La EHM es frecuente en los pacientes con cirrosis sin signos de encefalopatía hepática aguda y se atribuye a insuficiencia hepática y a la presencia de cortocircuitos portosistémicos. La EHM se ha asociado con una mayor pre-

disposición a presentar encefalopatía hepática aguda, una mayor mortalidad y empeoramiento de la calidad de vida relacionada con la salud.

Recientemente, se ha demostrado que la EHM también predispone a caídas accidentales. Las caídas son particularmente importantes en pacientes con cirrosis porque tienen un mayor riesgo de fractura que la población general. Además, las caídas en estos pacientes son una causa significativa de complicaciones, mortalidad y deterioro de la calidad de vida.

El probiótico Vivomixx®, debido a su capacidad para modular la microbiota intestinal, la permeabilidad intestinal y la respuesta inmune, podría mejorar la respuesta inflamatoria sistémica y como consecuencia la función cognitiva y el riesgo de caídas en pacientes con cirrosis. **Diversos estudios previos han demostrado la capacidad de este probiótico para mejorar la función cognitiva y hepática, así como el estado proinflamatorio, la hemodinámica sistémica y portal, la calidad de vida y, especialmente, la recurrencia de la encefalopatía hepática en pacientes cirróticos.**

En el caso que nos ocupa, el PHES inicial fue de 0 puntos, la velocidad de la marcha de 1,25 metros/seg y la proteína C reactiva (PCR) de 14,0 mg/l. Al finalizar el tratamiento, el paciente presentó una mejora de la función cognitiva (PHES 3 puntos), velocidad de la marcha (1,67 metros/segundo), y la PCR mostró un descenso importante, situándose en niveles de normalidad (4,4 mg/l).

En este paciente, la media del PHES inicial fue bastante por encima del punto de corte establecido para el diagnóstico de encefalopatía hepática mínima (-4), lo que indicaba ausencia de la misma. Sin embargo, los pacientes con cirrosis pueden presentar diferentes tipos de alteraciones neurológicas y cognitivas a pesar de tener una puntuación PHES considerada normal. Estas alteraciones tempranas pueden ser de diferentes tipos y pueden tener consecuencias clínicas. En este sentido, parece razonable tratar de mejorar la función cognitiva, incluso si los pacientes no tienen EHM de acuerdo con el PHES.

Con respecto a las pruebas que estimaron el riesgo de caídas (velocidad de la marcha) es importante destacar que aunque los parámetros que evalúan el mismo estaban basalmente dentro de la normalidad (una velocidad de marcha <1 m/seg indica un alto riesgo de caídas en la población general), el paciente mejoró este resultado de forma significativa al final del tratamiento.

Otro aspecto de interés es que a pesar de que la función hepática estaba preservada, los niveles de PCR sugerían un estado proinflamatorio manifiesto. Sin embargo, hubo una clara disminución en la PCR al final del tratamiento probiótico con normalización de sus valores. Teniendo en cuenta la importancia del estado proinflamatorio y de la PCR en particular en el pronóstico de los pacientes con cirrosis, consideramos este hallazgo uno de los más relevantes de este caso.

En cuanto al mecanismo asociado al beneficio descrito, cabe especular que el probiótico pudo mejorar la microbiota intestinal, la barrera intestinal y la translocación bacteriana, y producir un cambio en la interacción entre las bacterias intestinales (las bacterias autóctonas y las bacterias incluidas en el probiótico) y el sistema inmunológico. Como consecuencia, pudiera esperarse una mejoría de la respuesta inflamatoria sistémica, la neuroinflamación y, por lo tanto, la cognición y los circuitos neuronales implicados en la marcha, disminuyendo así el riesgo de caída. Diversos estudios han demostrado una relación entre disbiosis intestinal, alteraciones en la barrera intestinal, translocación bacteriana, inflamación sistémica y función cognitiva en pacientes con cirrosis.

Además de la mejoría en los parámetros clínicos analizados, tras el tratamiento el paciente refería sentirse más “despejado” y más “ágil”. Aunque se trata de observaciones muy subjetivas, es importante ponerlas de manifiesto porque la mejora que describe el paciente incide directamente en beneficio de su calidad de vida.

Bibliografía

1. Bajaj JS. Minimal hepatic encephalopathy matters in daily life. *World J Gastroenterol* 2008; 14:3609-3615.
2. Bajaj JS, Ridlon JM, Hylemon PB, et al. Linkage of gut microbiome with cognition in hepatic encephalopathy. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012; 302:G168-175.
3. Butterworth RF. Hepatic encephalopathy: a central neuroinflammatory disorder? *Hepatology* 2011; 53:1372-1376.
4. Cohen SM, Te HS, Levitsky J. Operative risk of total hip and knee arthroplasty in cirrhotic patients. *J Arthroplasty* 2005; 20:460-466.
5. Córdoba J. New assessment of hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2011; 54:1030-1040.
6. Diamond T, Stiel D, Lunzer M, et al. Osteoporosis and skeletal fractures in chronic liver disease. *Gut* 1990; 31:82-87.
7. Dhiman RK, Rana B, Agrawal S, 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. Giménez-Garzó C, Garcés JJ, Urios A, et al. The PHES battery does not detect all cirrhotic patients with early neurological deficits, which are different in different patients. *PLoS One* 2017; 12:e0171211.
9. Lata J, Jurankova J, Kopacova M, et al. Probiotics in hepatology. *World J Gastroenterol* 2011; 17:2890-2896.
10. Loguercio C, Federico A, Tuccillo C, 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.
11. Ortiz M, Jacas C, Córdoba J. Minimal hepatic encephalopathy: diagnosis, clinical significance and recommendations. *J Hepatol* 2005; 42:S45-S53.
12. Quach L, Galica AM, Jones RN, et al. The non-linear relationship between gait speed and falls: the MOBILIZE Boston Study. *J Am Geriatr Soc* 2011; 59:1069-1073.
13. Román E, Córdoba J, Torrens M, et al. Falls and cognitive dysfunction impair health-related quality of life in patients with cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013; 25:77-84.
14. Román E, Córdoba J, Torrens M, et al. Minimal hepatic encephalopathy is associated with falls. *Am J Gastroenterol* 2011; 106:476-482.
15. Romero-Gómez M, Córdoba J, Jover R, et al. Red Nacional de Investigación en Encefalopatía Hepática. Normality tables in the Spanish population for psychometric tests used in the diagnosis of minimal hepatic encephalopathy. *Med Clin (Barc)* 2006; 127:246-249.
16. Soriano G, Román E, Córdoba J, et al. Cognitive dysfunction in cirrhosis is associated with falls. A prospective study. *Hepatology* 2012; 55:1922-1930.