

PAPEL DEL PROBIÓTICO VIVOMIXX® EN LA INFECCIÓN RECIDIVANTE POR *CLOSTRIDIUM DIFFICILE* EN UN PACIENTE CON CIRROSIS E HIPERTENSIÓN PORTAL

Dr. Diego Rincón Rodríguez. Servicio de Aparato Digestivo.
Hospital Gregorio Marañón. Madrid.

1. Presentación del caso

Se trata de un paciente de 59 años, diagnosticado desde 1998 de cirrosis por el virus C de la hepatitis crónica. Otros antecedentes importantes a mencionar son: obesidad (IMC 34) y diabetes mellitus tipo 2. Desde el punto de vista de la infección por el virus C de la hepatitis, se trata de un genotipo 1b, de origen transfusional.

El paciente recibió los siguientes ciclos de tratamiento antiviral:

- Interferón pegilado y ribavirina durante 12 semanas en 2001.
Respuesta nula.
- Sofosbuvir y ledipasvir durante 12 semanas en 2015.
Respuesta viral sostenida.

Pese a ello, y probablemente asociado a la existencia concomitante de síndrome metabólico y enfermedad hepática por depósito de grasa, presentó descompensación hidrópica por primera vez en febrero de 2016.

Durante el ingreso, y pese a estar en programa de cribado mediante ecografía, se detectó en una TAC la existencia de hepatocarcinoma con un diámetro máximo de 6 centímetros, por lo que se encontraba fuera de la indicación de trasplante hepático. Durante la hospitalización desarrolló también peritonitis bacteriana espontánea (PBE) por *E. coli*, tratada inicialmente con meropenem y posteriormente sustituido por ceftriaxona en función del antibiograma. Presentó buena evolución de la descompensación hidrópica tras resolverse la peritonitis, siendo dado de alta con 80 mg. de furosemida y 200 mg. de espironolactona al día, así como bajo profilaxis secundaria de PBE con norfloxacin. El paciente no presentaba varices esófago-gástricas.

Cuatro semanas después, en marzo de 2016, recibió tratamiento del hepatocarcinoma mediante quimioembolización supraselectiva con DC-BEADS, como corresponde a un tumor estadio B de la BCLC. Desarrolló ascitis de difícil control tras la realización del procedimiento, así como insuficiencia hepática con bilirrubina de 5.4 mg/dL e INR de 1.8, asociando nuevo episodio de PBE por *K. pneumoniae* productora de betalactamasas de espectro ampliado. Recibió tratamiento con meropenem durante 8 días, hasta comprobar su resolución. En los días finales del tratamiento antibacteriano desarrolló diarrea aguda secundaria a *C. difficile* ribotipo 027, tratada con vancomicina oral (125 mg/6 horas) en pauta descendente durante 6 semanas. Una vez suspendida la vancomicina, el paciente sufrió dos recurrencias: la primera de ellas fue tratada con un nuevo ciclo de vancomicina oral, y la segunda con fidaxomicina, 200 mg/12 horas durante 10 días.

2. Diagnóstico

Enfermedad recurrente por *C. difficile* ribotipo 027.

3. Evolución

En primera instancia, ante la secuencia recurrente de episodios de infección por *C. difficile*, se consideró la idoneidad de realizar trasplante fecal; sin embargo, el paciente desestimó dicha posibilidad. Como alternativa, tras finalizar la pauta de tratamiento, **comienza a recibir Vivomixx®**, dos sobres al día durante 3 meses, **sin que hasta la fecha haya presentado recurrencia de la enfermedad por Clostridium**.

Ante la existencia de datos en la literatura del posible efecto beneficioso del tratamiento con probióticos sobre el gradiente de presión portal, **se propuso al paciente realizar monitorización hemodinámica**. Así, antes de comenzar a recibir Vivomixx®, el enfermo presentaba un gradiente de presión venosa hepática (GPVH) de 17 mm de Hg, con un gasto cardiaco de 8.3 litros por minuto, y unas resistencias vasculares sistémicas estimadas de 755 dinas*seg/cm⁵. **Tres meses después, en ausencia de tratamiento con propranolol, simvastatina u otros agentes con efecto sobre la presión portal, el GPVH había disminuido** (14 mm de Hg; esto es, con respuesta hemodinámica significativa), así como mejoría en los índices de disfunción circulatoria sistémica (reducción del gasto cardiaco a 7.2 litros por minuto y aumento de la RVS estimada a 902 dinas*seg/cm⁵).

En el momento actual, el paciente presenta buen control de la ascitis con diuréticos, MELD de 17 y respuesta completa del CHC a la quimioembolización transarterial del hepatocarcinoma, por lo que se encuentra en lista de espera para trasplante hepático.

4. Discusión

El caso clínico del paciente, presenta cuatro circunstancias diferentes a comentar en relación con los probióticos.

1) En primer lugar, la etiología de la enfermedad hepática es mixta. Presumiblemente el elemento fundamental es la infección crónica por el virus C de la hepatitis, pero el marcado síndrome metabólico del paciente, diabético y en el límite de la obesidad mórbida, con seguridad ha jugado un papel relevante en el desarrollo de cirrosis e hipertensión portal. De hecho, el paciente sufrió su primera descompensación un año después de la curación de la infección viral. En las recomendaciones actuales de seguimiento de los pacientes cirróticos que alcanzan respuesta viral sostenida, no se prevé la realización de endoscopias de cribado de varices esofágicas si el paciente no las tenía a la finalización del tratamiento, salvo en el caso de que existan causas concomitantes de enfermedad hepática, muy frecuente esteatohepatitis no alcohólica.

Diferentes estudios experimentales, así como algunos trabajos observacionales en humanos, han puesto de manifiesto que **la composición de la microbiota intestinal es diferente en personas obesas y diabéticas**, de tal modo que la administración de probióticos podría modular la expresión de diversos genes, así como el propio metabolismo del huésped en diferentes tejidos como adiposo, muscular e incluso hepático. Adicionalmente, podrían en algún modo contrarrestar elementos fisiopatológicos centrales en el síndrome metabólico, como la resistencia a la insulina, la hiperlipidemia e incluso la inflamación asociada ⁽¹⁾. **En consecuencia, cabe la posibilidad de que la administración de probióticos fuera beneficiosa en el amplio espectro de patologías asociadas al síndrome metabólico, con especial énfasis en la enfermedad hepática por depósito de grasa no alcohólica.** Algunos trabajos han puesto de manifiesto dichos posibles efectos, aunque aún es necesario profundizar en el conocimiento en este sentido para disponer de datos sólidos al respecto ⁽²⁾.

2) En segundo lugar, la enfermedad por *C. difficile* es una circunstancia frecuente en pacientes con cirrosis descompensada, con un relevante impacto en la morbilidad sufrida por dichos pacientes, de tal modo que podría prolongar la estancia hospitalaria en 3-7 días, el riesgo de nuevas infecciones nosocomiales, los costes asociados a la asistencia, así como la mortalidad. El uso de probióticos en estos pacientes pretende el restablecimiento de la microflora intestinal, modular en un sentido favorable la respuesta inmunitaria local y competir con la proliferación de bacterias patógenas y sus toxinas.

Existen datos que sugieren que la administración de probióticos podría ser beneficiosa tanto en la prevención primaria, como en la prevención de la infección recurrente por *C. difficile*, habiéndose publicado trabajos con diferentes cepas bacterianas como *Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus* y *Bifidobacteria* ⁽³⁾. Sin embargo, es importante reseñar que no todos los probióticos (o combinaciones de los mismos) actúan del mismo modo. Por lo tanto, sería necesario demostrar su beneficio en trabajos específicamente diseñados al efecto, para cada situación clínica y cepa o cepas bacterianas utilizadas.

3) En tercer lugar, existe la posibilidad de que **la modulación de la microbiota intestinal puede tener un efecto sobre el síndrome de hipertensión portal en pacientes con cirrosis descompensada.** La existencia de inflamación sistémica asociada a fenómenos de traslocación bacteriana y

endotoxemia, contribuye al desarrollo de un estado progresivo de disfunción circulatoria y estado hiperdinámico, que aumentan a su vez el grado de hipertensión portal. En este sentido, se ha podido comprobar como la administración de norfloxacin es capaz de atenuar dichos mecanismos ⁽⁴⁾. Por otra parte, **en un estudio realizado para explorar la capacidad de los probióticos en la atenuación de estos mecanismos ⁽⁵⁾, se pudo comprobar como la administración de Vivomixx® durante 6 semanas a pacientes con cirrosis y ascitis mejoró de modo significativo el estado hiperdinámico y el gradiente de presión portal (Figura 1).**

Figura1:

	Antes de administrar Vivomixx®	Después de administrar Vivomixx®	
GPVH (mmHg)	21.8±6.2	19.6±6.2	p=0.001
IC (L/min/m ²)	4.6±1.6	4.2±1.5	p=0.004
FC (lpm)	83±18	75±17	p=0.001
RVS (dina x seg x cm ⁻⁵)	803±272	912±338	p=0.016
PAM (mmHg)	82.9±6.9	87.9±10.1	p=0.064

Otro estudio que exploró la respuesta hemodinámica para profilaxis de hemorragia en pacientes con cirrosis y varices de gran tamaño ⁽⁶⁾, demostró que la combinación de propranolol y Vivomixx® era superior a la monoterapia con propranolol, tanto en la proporción de pacientes que obtuvieron respuesta hemodinámica (60% frente a 27%), como en la reducción media del gradiente de presión venosa hepática (19% frente a 11%).

4) Finalmente, también se ha sugerido que **podría existir un beneficio de la administración de probióticos en pacientes sometidos a trasplante hepático.** De hecho, un metaanálisis reciente ha incluido 4 estudios prospectivos en los que se compara la administración de simbióticos frente a fibra prebiótica. El grupo de pacientes que recibió el preparado simbiótico presentó una menor incidencia de infecciones postoperatorias (7% frente a 3.5%), así como una reducción en los días de estancia en cuidados intensivos y en el tiempo total de tratamiento antibiótico ⁽⁷⁾, datos a confirmar en futuros estudios.

Bibliografía

- Ruan Y, Sun J, He J, Chen F, Chen R, Chen H. Effect of Probiotics on Glycemic Control: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials. *PLoS One*. 2015;10(7):e0132121.
- Ferrannini E. Of microbes and men. *Diabetes Care*. 2015;38(10):1817-9.
- McFarland LV. Probiotics for the primary and secondary prevention of *C. difficile* infections: A meta-analysis and systematic review. *Antibiot*. 2015;4:160-78.
- Rasaratnam B, Kaye D, Jennings G, Dudley F, Chin-Dusting J. The Effect of Selective Intestinal Decontamination on the Hyperdynamic Circulatory State in Cirrhosis: A Randomized Trial. *Ann Intern Med* 2003; 139: 186-193.
- Rincón D, Vaquero J, Hernando A, Galindo E, Ripoll C, Puerto M, Salcedo M, Francés R, Matilla A, Catalina MV, Clemente G, Such J, Bañares R. Oral probiotic VSL#3 attenuates the circulatory disturbances of patients with cirrhosis and ascites. *Liver Int* 2014; 34:1504-12.
- Gupta N, Kumar A, Sharma P, Garg V, Sharma BC, Sarin SK. Effects of the adjunctive probiotic VSL#3 on portal hemodynamics in patients with cirrhosis and large varices: a randomized trial. *Liver Int* 2013; 33:1148-1145
- Sawas T, al Halabi S, Hernaez R, Carey WD, Cho WK. Patients receiving prebiotics and probiotics before liver transplantation develop fewer infections than controls: A systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13:1567-1574.