

Los antagonistas de las benzodiacepinas en el tratamiento de la encefalopatía hepática

BEATRIZ MINUÉS Y JUAN CÓRDOBA

Servicio de Hepatología. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona. España.



Axel Oliveres

Se ha propuesto que la encefalopatía hepática se relacione con un incremento de la actividad gabaérgica, probablemente en relación con la presencia de agonistas del receptor de las benzodiacepinas. Por estos motivos, diversos estudios han analizado los efectos del flumazenil, un antagonista del receptor de las benzodiacepinas, en la encefalopatía hepática.

Puntos clave

- El tratamiento con flumazenil mejora la encefalopatía hepática grave en casi una tercera parte de los pacientes con cirrosis hepática.
- El mecanismo de acción no se debe a un efecto "antídoto" sobre las benzodiacepinas de origen exógeno.
- A pesar de que el flumazenil mejora la encefalopatía hepática, se desconoce si esto implica un beneficio clínico importante.
- Se recomienda la administración de flumazenil en todos los casos de encefalopatía hepática precipitada por benzodiacepinas exógenas, y en aquellos casos en los que si se produjese una mejoría del coma se evitaría la intubación y la ventilación asistida.
- La administración de flumazenil debe ir acompañada de las medidas terapéuticas habituales contra la encefalopatía hepática.

Goulenok C, Bernard B, Cadranel JF, Thabut D, Di Martino V, Opolon P, Poynard T. Flumazenil vs. placebo in hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:361-372.

Resumen

Objetivos: Un metaanálisis ha evaluado los efectos del flumazenil en pacientes con cirrosis y encefalopatía hepática.

Métodos: En total, se incluyó 641 pacientes que recibieron flumazenil (n = 326) o placebo (n = 315), pertenecientes a 6 ensayos clínicos aleatorizados. Se emplearon 2 métodos estadísticos para realizar el metaanálisis (Der Simonian y Peto).

Resultados: La evaluación de los efectos se realizó desde 5 min a 3 días y se realizó sin conocer el tratamiento recibido (doble ciego). La dosis de flumazenil fue de 1-2 mg administrada durante 5-10 min. En tres estudios se administraron dosis repetidas. La mayoría de los enfermos no presentaba ingesta previa de benzodiacepinas. Predominaron los pacientes con encefalopatía grave (93% en estadio 3-4). El porcentaje de pacientes con mejoría clínica después de flumazenil fue superior al observado con placebo (27 frente al 3%; p < 0,001). La razón de ventaja para el flumazenil fue de 6,15 (IC del 95%, 4,0-9,5). Además, el tratamiento con flumazenil se asoció con una mejoría electroencefalográfica (19 frente al 2%; razón de ventaja, 5,8; p < 0,001). No se observó heterogeneidad significativa en los pacientes del grupo control.

Conclusiones: El metaanálisis demuestra que el tratamiento con flumazenil induce una mejoría clínica y electroencefalográfica en pacientes con encefalopatía hepática.

Comentario

La encefalopatía hepática es una complicación frecuente de la cirrosis, que habitualmente se asocia a un mal pronóstico¹. Se considera que la encefalopatía hepática se desarrolla de forma secundaria a un trastorno de la neurotransmisión². En la encefalopatía hepática hay un incremento en la neurotransmisión GABA, principal neurotransmisor inhibitor del sistema nervioso central (SNC). La activación del receptor GABA podría deberse a la presencia de agonistas de este receptor, como las benzodiacepinas endógenas, cuya unión al receptor se ve favorecida por el incremento de amoníaco en el SNC. Existen diversos ligandos del receptor GABA que son similares a las benzodiacepinas y que se clasifican en función de su acción agonista o antagonista². El flumazenil es un antagonista de este receptor, que se utiliza en la práctica clínica como antídoto de las benzodiacepinas farmacológicas en las situaciones de sobredosis y que es útil para tratar la encefalopatía hepática precipitada por benzodiacepinas. Se ha propuesto que el flumazenil podría resultar útil en pacientes con encefalopatía hepática que no han recibido benzodiacepinas de origen exógeno. Se han realizado diversos estudios clínicos, la mayoría de los cuales demuestran un efecto beneficioso del flumazenil. Los resultados de estos estudios se han combinado en un metaanálisis.

Significado e implicación del estudio

El metaanálisis demuestra que el flumazenil mejora la encefalopatía hepática en pacientes que no han ingerido benzodiacepinas. Este aspecto fue origen de debate después de las primeras observaciones. Sin embargo, este metaanálisis confirma de forma clara que los beneficios no se deben a un "efecto antídoto" frente a las benzodiacepinas de origen exógeno. Los efectos beneficiosos sobre el nivel de conciencia se observaron en pacientes con estadios de encefalopatía grave, por lo que podría ser útil para evitar las complicaciones derivadas de la disminución de conciencia. El flumazenil tiene la ventaja de que es fácil de administrar y tiene pocos efectos secundarios. Sin embargo, su eficacia clínica ha sido objeto de discusión, porque la mejoría clínica es transitoria, beneficia a menos de una tercera parte de los pacientes y el grado de mejoría es probablemente escaso. Se desconoce su relación coste-beneficio, pero parece razonable recomendarlo en todos los casos de encefalopatía hepática precipitada por la ingesta de benzodiacepinas y en aquellas situaciones en las que podría evitar la necesidad de intubación y soporte ventilatorio derivados de la depresión del nivel de conciencia. De todos modos, la administración de flumazenil debe ir acompañada de otras medidas terapéuticas contra la encefalopatía hepática, que incluye el tratamiento de los factores precipitantes¹.

Limitaciones del estudio

Para la interpretación de los resultados del metaanálisis, se ha de ser prudente en algunos aspectos. En primer lugar, los enfermos incluidos presentaban encefalopatía grado 3 o 4, y se desconoce si los efectos beneficiosos son extensibles a pacientes con encefalopatía grado 1 o 2. A pesar de la amplia serie de pacientes registrada, la mayoría de los pacientes procedían de un único estudio³, lo que podría desviar los resultados globales hacia los conseguidos por este ensayo. Además, los efectos del tratamiento se analizaron a corto plazo. En un estudio en el que se valoraron los efectos a las 24 h de tratamiento no se observaron diferencias respecto a placebo⁴. No existen datos sobre los beneficios en términos de supervivencia, ni si el flumazenil disminuye la duración de la hospitalización. Por otro lado, se desconoce si los efectos del flumazenil son específicos para la encefalopatía hepática. No se incluyeron controles con encefalopatías metabólicas de origen distinto del hepático. De todos modos, es posible que aparezcan próximamente nuevos fármacos antagonistas de las benzodiacepinas con mayor potencia que el flumazenil. Los resultados de este metaanálisis apoyarían el estudio de estos nuevos antagonistas de las benzodiacepinas para la encefalopatía hepática.

Bibliografía



1. Blei AT, Córdoba J. Hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1968-76.
2. Blei AT, Butterworth RF, editors. Hepatic encephalopathy. *Semin Liver Dis* 1996;16:233-338.
3. Barbaro G, Di Lorenzo G, Soldini M, Giancaspro G, Bellomo G, Belloni G, et al. Flumazenil for hepatic encephalopathy grade III and IVa in patients with cirrhosis: an Italian multicenter double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Hepatology* 1998;28:374-8.
4. Pomier-Layrargues G, Ciguere JF, Lavoie J, Perney P, Gagnon S, D'Amour M, et al. Flumazenil in cirrhotic patients in hepatic coma: a randomized double-blind placebo-controlled crossover trial. *Hepatology* 1994;19:32-7.