



**Biblioteca  
Cochrane**

Base de Datos **Cochrane** de Revisiones Sistemáticas

## Flumazenil versus placebo o ninguna intervención para pacientes con cirrosis y encefalopatía hepática (Revisión)

Goh ET, Andersen ML, Morgan MY, Gluud LL

Goh ET, Andersen ML, Morgan MY, Gluud LL.

Flumazenil versus placebo or no intervention for people with cirrhosis and hepatic encephalopathy (Flumazenil versus placebo o ninguna intervención para pacientes con cirrosis y encefalopatía hepática).

*Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 8. Art. No.: CD002798.

DOI: [10.1002/14651858.CD002798.pub4](https://doi.org/10.1002/14651858.CD002798.pub4).

[www.cochranelibrary.com/es](http://www.cochranelibrary.com/es)

**Flumazenil versus placebo o ninguna intervención para pacientes con cirrosis y encefalopatía hepática (Revisión)**

Copyright © 2017 The Cochrane Collaboration. Publicada por John Wiley & Sons, Ltd.

**WILEY**

[Revisión de intervención]

# Flumazenil versus placebo o ninguna intervención para pacientes con cirrosis y encefalopatía hepática

Ee Teng Goh<sup>1</sup>, Mette L Andersen<sup>2</sup>, Marsha Y Morgan<sup>1</sup>, Lise Lotte Gluud<sup>3</sup><sup>1</sup>UCL Institute for Liver & Digestive Health, Division of Medicine, Royal Free Campus, University College London, London, UK.<sup>2</sup>Department of Hepatology, Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark. <sup>3</sup>Gastrounit, Medical Division, Copenhagen University Hospital Hvidovre, Hvidovre, Denmark**Contacto:** Lise Lotte Gluud, Gastrounit, Medical Division, Copenhagen University Hospital Hvidovre, Kettegaards Alle, Hvidovre, 2650, Denmark. [liselottegluud@yahoo.dk](mailto:liselottegluud@yahoo.dk).**Grupo Editorial:** Grupo Cochrane Hepatobiliar.**Estado y fecha de publicación:** Nueva búsqueda de estudios y actualización de contenidos (sin cambios en las conclusiones), publicada en el número 8, 2017.**Referencia:** Goh ET, Andersen ML, Morgan MY, Gluud LL. Flumazenil versus placebo or no intervention for people with cirrhosis and hepatic encephalopathy (Flumazenil versus placebo o ninguna intervención para pacientes con cirrosis y encefalopatía hepática). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 8. Art. No.: CD002798. DOI: [10.1002/14651858.CD002798.pub4](https://doi.org/10.1002/14651858.CD002798.pub4).

Copyright © 2017 The Cochrane Collaboration. Publicada por John Wiley &amp; Sons, Ltd.

## RESUMEN

### Antecedentes

La encefalopatía hepática es una complicación común de la cirrosis que provoca un mal funcionamiento del cerebro. El espectro de cambios asociados con la encefalopatía hepática va desde la encefalopatía hepática clínicamente "indiscernible" o mínima hasta la encefalopatía hepática clínicamente "obvia" o manifiesta. El flumazenil es un antagonista sintético de las benzodiazepinas con gran afinidad por el sitio central de reconocimiento de las benzodiazepinas. El flumazenil puede beneficiar a los pacientes con encefalopatía hepática mediante un efecto modulador alostérico negativo indirecto sobre la función de los receptores del ácido gamma-aminobutírico. La versión anterior de esta revisión, que incluía 13 ensayos clínicos aleatorizados, no encontró ningún efecto del flumazenil en la mortalidad por todas las causas, sobre la base de un análisis de 10 ensayos clínicos aleatorizados, pero encontró un efecto beneficioso en la encefalopatía hepática, sobre la base de un análisis de ocho ensayos clínicos aleatorizados.

### Objetivos

Evaluar los efectos beneficiosos y perjudiciales del flumazenil frente a un placebo o la no intervención en pacientes con cirrosis y encefalopatía hepática.

### Métodos de búsqueda

Se realizaron búsquedas en el registro de ensayos controlados del Grupo Cochrane Hepatobiliar (Cochrane Hepato-Biliary Group), CENTRAL, MEDLINE, Embase, Science Citation Index Expanded y LILACS; en las actas de reuniones y congresos y en las bibliografías en mayo de 2017.

### Criterios de selección

Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados independientemente del estado de publicación, el cegamiento o el lenguaje en los análisis de beneficios y daños, y estudios observacionales en la evaluación de los daños.

### Obtención y análisis de los datos

Dos autores de la revisión extrajeron los datos de forma independiente. Se realizaron metanálisis y se presentaron los resultados mediante los riesgos relativos (RR), con intervalos de confianza (IC) del 95% y valores de  $I^2$  como un marcador de la heterogeneidad. Se evaluó el control del sesgo utilizando los dominios del Grupo Cochrane Hepatobiliar (Cochrane Hepato-Biliary Group); se determinó la calidad de la

evidencia mediante el uso de GRADE; se evaluó el riesgo de los efectos de los estudios pequeños en los análisis de regresión; y se realizaron análisis secuenciales, de subgrupos y de sensibilidad de los ensayos.

### Resultados principales

Se identificaron 14 ensayos clínicos aleatorizados elegibles con 867 participantes, la mayoría de los cuales tenían un episodio agudo de encefalopatía hepática manifiesta. Además, se identificó un ensayo clínico aleatorizado en curso. No se pudieron reunir datos de resultados de dos ensayos clínicos aleatorizados con 25 participantes. Por lo tanto, los análisis incluyen a 842 participantes de 12 ensayos clínicos aleatorizados que comparan el flumazenil con el placebo. Se clasificó un ensayo clínico aleatorizado con bajo riesgo de sesgo en la evaluación general y los restantes ensayos clínicos aleatorizados con alto riesgo de sesgo. La duración del seguimiento osciló entre unos pocos minutos y dos semanas, pero fue de menos de un día en la mayoría de los ensayos.

En total, murieron 32/433 (7,4%) participantes asignados al flumazenil frente a 38/409 (9,3%) participantes asignados al placebo (RR 0,75; IC del 95%: 0,48 a 1,16; 11 ensayos clínicos aleatorizados; evidencia de baja calidad). El análisis secuencial de ensayos y el único ensayo clínico aleatorizado evaluado como de bajo riesgo de sesgo (RR 0,76; IC del 95%: 0,37 a 1,53) no encontró efectos beneficiosos o perjudiciales del flumazenil en la mortalidad por todas las causas. Los métodos utilizados para evaluar la encefalopatía hepática incluían varias escalas clínicas diferentes, variables electrofisiológicas y pruebas psicométricas. El flumazenil se asoció con un efecto beneficioso sobre la encefalopatía hepática cuando se incluyeron todos los ensayos clínicos aleatorizados (RR 0,75; IC del 95%: 0,71 a 0,80; 824 participantes; nueve ensayos clínicos aleatorizados; evidencia de baja calidad), o sólo el ensayo con bajo riesgo de sesgo (RR 0,78; IC del 95%: 0,72 a 0,84; 527 participantes). El análisis secuencial de los ensayos apoyó un efecto beneficioso del flumazenil en la encefalopatía hepática. Los ensayos clínicos aleatorizados incluían poca información sobre las causas de la muerte y poca información sobre los efectos adversos graves no mortales.

### Conclusiones de los autores

Se encontró evidencia de baja calidad que sugería un efecto beneficioso a corto plazo del flumazenil sobre la encefalopatía hepática en los pacientes con cirrosis, pero ninguna evidencia de un efecto sobre la mortalidad por todas las causas. Se necesita evidencia adicional de ensayos clínicos aleatorizados amplios y de alta calidad para evaluar los posibles beneficios y daños del flumazenil en pacientes con cirrosis y encefalopatía hepática.

## RESUMEN EN TÉRMINOS SENCILLOS

### Flumazenil versus placebo o ninguna intervención para pacientes con cirrosis y encefalopatía hepática

#### Antecedentes

*¿Qué es la encefalopatía hepática?*

La cirrosis es un trastorno crónico del hígado. Los pacientes con cirrosis pueden desarrollar encefalopatía hepática, una afección que da lugar a un funcionamiento cerebral deficiente. En algunos pacientes, hay características clínicas evidentes de alteración del funcionamiento del cerebro (encefalopatía hepática manifiesta); estos cambios pueden ser de corta duración o persistir durante largos períodos de tiempo. En otros pacientes, no hay cambios clínicos evidentes, pero algunos aspectos de la función cerebral, como la atención y la capacidad de realizar tareas complejas, se ven perjudicados cuando se prueban (encefalopatía hepática mínima). La razón por la que las personas desarrollan encefalopatía hepática es compleja, pero los cambios en los neurotransmisores del cerebro, que son los mensajeros químicos que permiten que las células nerviosas se comuniquen entre sí, pueden desempeñar un papel. El neurotransmisor ácido gamma aminobutírico (GABA) es responsable de ralentizar o inhibir la actividad cerebral y se cree que desempeña un papel especialmente importante.

*¿Qué es el flumazenil?*

El flumazenil es un fármaco que actúa sobre uno de los receptores GABA del cerebro para modificar sus efectos sobre estas células especializadas y así puede beneficiar a los pacientes con encefalopatía hepática. Se debe administrar por vía intravenosa y sus efectos no duran más de unas pocas horas.

#### Pregunta de la revisión

Se investigó el uso del flumazenil para el tratamiento de la encefalopatía hepática en pacientes con cirrosis mediante la revisión de ensayos clínicos en los que los pacientes fueron asignados al azar al tratamiento con flumazenil o un tratamiento simulado/placebo inactivo o ninguna intervención específica.

#### Fecha de la búsqueda

Se buscó en las bases de datos médicas y se realizaron búsquedas manuales en mayo de 2017.

#### Fuentes de financiación de los estudios

Cinco de los ensayos clínicos aleatorizados incluidos recibieron apoyo de las empresas farmacéuticas.

### **Características de los estudios**

Se incluyeron 14 ensayos clínicos aleatorizados con 867 participantes. Todos los ensayos clínicos aleatorizados compararon la infusión intravenosa de flumazenil con un placebo inactivo (infusión simulada, por ejemplo, una solución salina). La duración del tratamiento osciló entre 10 minutos y 72 horas. Diez ensayos clínicos aleatorizados incluyeron a participantes con encefalopatía hepática manifiesta; tres incluyeron a participantes con encefalopatía hepática mínima; y un ensayo clínico aleatorizado incluyó a participantes con encefalopatía hepática manifiesta o mínima.

### **Resultados clave**

Los análisis no mostraron ningún efecto del flumazenil en la mortalidad por todas las causas (muertes por cualquier causa) en comparación con el placebo. Los pacientes que recibieron flumazenil tuvieron más probabilidades de recuperarse de su encefalopatía hepática que los que recibieron placebo. Se encontró poca información sobre los efectos secundarios graves.

### **Calidad de la evidencia**

En general, la evidencia del efecto del flumazenil en la encefalopatía hepática fue de baja calidad; sólo un ensayo clínico aleatorizado incluido tenía un bajo riesgo de sesgo.