



**Biblioteca
Cochrane**

Base de Datos **Cochrane** de Revisiones Sistemáticas

L-ornitina L-aspartato para la prevención y el tratamiento de la encefalopatía hepática en pacientes con cirrosis (Revisión)

Goh ET, Stokes CS, Sidhu SS, Vilstrup H, Gluud LL, Morgan MY

Goh ET, Stokes CS, Sidhu SS, Vilstrup H, Gluud LL, Morgan MY.

L-ornithine L-aspartate for prevention and treatment of hepatic encephalopathy in people with cirrhosis

(L-ornitina L-aspartato para la prevención y el tratamiento de la encefalopatía hepática en pacientes con cirrosis).

Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 5. Art. No.: CD012410.

DOI: [10.1002/14651858.CD012410.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD012410.pub2).

www.cochranelibrary.com/es

L-ornitina L-aspartato para la prevención y el tratamiento de la encefalopatía hepática en pacientes con cirrosis
(Revisión)

Copyright © 2019 The Cochrane Collaboration. Publicada por John Wiley & Sons, Ltd.

WILEY

[Revisión de intervención]

L-ornitina L-aspartato para la prevención y el tratamiento de la encefalopatía hepática en pacientes con cirrosis

Ee Teng Goh¹, Caroline S Stokes², Sandeep S Sidhu³, Hendrik Vilstrup⁴, Lise Lotte Gluud⁵, Marsha Y Morgan¹¹UCL Institute for Liver & Digestive Health, Division of Medicine, Royal Free Campus, University College London, London, UK.²Department of Medicine II, Saarland University Medical Centre, Homburg/Saar, Germany. ³Department of Gastroenterology, Dayanand Medical College & Hospital, Ludhiana, India. ⁴Department of Hepatology and Gastroenterology, Aarhus University Hospital, Aarhus, Denmark. ⁵Gastrounit, Medical Division, Copenhagen University Hospital Hvidovre, Hvidovre, Denmark**Contacto:** Marsha Y Morgan, UCL Institute for Liver & Digestive Health, Division of Medicine, Royal Free Campus, University College London, Rowland Hill Street, Hampstead, London, NW3 2PF, UK. marsha.morgan@ucl.ac.uk.**Grupo Editorial:** Grupo Cochrane Hepatobiliar.**Estado y fecha de publicación:** Editada (sin cambios en las conclusiones), publicada en el número 6, 2019.**Referencia:** Goh ET, Stokes CS, Sidhu SS, Vilstrup H, Gluud LL, Morgan MY. L-ornithine L-aspartate for prevention and treatment of hepatic encephalopathy in people with cirrhosis (L-ornitina L-aspartato para la prevención y el tratamiento de la encefalopatía hepática en pacientes con cirrosis). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 5. Art. No.: CD012410. DOI: [10.1002/14651858.CD012410.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD012410.pub2).

Copyright © 2019 The Cochrane Collaboration. Publicada por John Wiley & Sons, Ltd.

RESUMEN

Antecedentes

La encefalopatía hepática es una complicación frecuente de la cirrosis y se asocia con una alta morbilidad y mortalidad. El trastorno se clasifica como *evidente* si es clínicamente visible o *mínimo* si sólo es visible con el uso de una prueba psicométrica. No se conoce la patogenia exacta de este síndrome aunque se cree que el amoníaco desempeña una función clave. La L-ornitina L-aspartato tiene propiedades para disminuir los niveles de amoníaco, por lo que puede ser beneficiosa para los pacientes con cirrosis y encefalopatía hepática.

Objetivos

Evaluar los efectos beneficiosos y perjudiciales de la L-ornitina L-aspartato versus placebo, ninguna intervención u otras intervenciones activas en pacientes con cirrosis y encefalopatía hepática.

Métodos de búsqueda

Se hicieron búsquedas electrónicas en el registro de ensayos controlados del Grupo Cochrane Hepatobiliar (Cochrane Hepato-Biliary Group Controlled Trials Register), CENTRAL, MEDLINE, Embase, LILACS y en Science Citation Index Expanded hasta diciembre 2017 y búsquedas manuales en reuniones y actas de congresos; verificaciones de bibliografías; y correspondencia con investigadores y compañías farmacéuticas.

Criterios de selección

Se incluyeron ensayos clínicos aleatorios, independientemente del estado de la publicación, del idioma o del cegamiento. Se incluyeron los pacientes con cirrosis que presentaban encefalopatía hepática mínima o evidente o que estaban en riesgo de desarrollar encefalopatía hepática. Se comparó: L-ornitina L-aspartato versus placebo o ninguna intervención; y L-ornitina L-aspartato versus otros agentes activos como disacáridos no absorbibles, antibióticos, probióticos o aminoácidos de cadena ramificada.

Obtención y análisis de los datos

Dos autores de la revisión que trabajaron de manera independiente recuperaron los datos de los informes publicados y de la correspondencia con los investigadores y las compañías farmacéuticas. Los resultados primarios fueron mortalidad, encefalopatía

hepática y eventos adversos graves. Se realizaron metanálisis y se presentaron los resultados como cocientes de riesgos (CR) y diferencias de medias (DM) con intervalos de confianza (IC) del 95%. El control del sesgo se evaluó mediante los dominios del Grupo Cochrane Hepatobiliar; el riesgo de sesgo de publicación y de otros efectos de ensayos pequeños se evaluó en análisis de regresión; se realizaron análisis de sensibilidad y de subgrupos; y se realizaron Análisis Secuenciales de Ensayos. La calidad de las pruebas se determinó mediante GRADE.

Resultados principales

Se identificaron 36 ensayos clínicos aleatorios, que incluyeron al menos a 2377 participantes registrados, y que cumplieron con los criterios de inclusión, incluidos diez ensayos clínicos aleatorios no publicados. Sin embargo, sólo fue posible obtener acceso a los datos de resultado de 29 ensayos con 1891 participantes. Cinco de los ensayos incluidos evaluaron la prevención, mientras que 31 ensayos evaluaron el tratamiento. Cinco ensayos tuvieron riesgo bajo de sesgo en la evaluación general de la mortalidad; un ensayo tuvo riesgo bajo de sesgo en la evaluación de los resultados restantes.

La L-ornitina L-aspartato tuvo un efecto beneficioso sobre la mortalidad en comparación con placebo o ninguna intervención cuando se incluyeron todos los ensayos (CR 0,42; IC del 95%: 0,24 a 0,72; $I^2 = 0\%$, 19 ensayos, 1489 participantes; evidencia de muy baja calidad), pero no fue así cuando el análisis se limitó a los ensayos con riesgo bajo de sesgo (CR 0,47; IC del 95%: 0,06 a 3,58; 4 ensayos, 244 participantes). Tuvo un efecto beneficioso sobre la encefalopatía hepática en comparación con placebo o ninguna intervención cuando se incluyeron todos los ensayos (CR 0,70; IC del 95%: 0,59 a 0,83; 22 ensayos, 1375 participantes; $I^2 = 62\%$; evidencia de muy baja calidad), pero no fue así en el único ensayo con riesgo bajo de sesgo (CR 0,96; IC del 95%: 0,85 a 1,07; 63 participantes). El análisis de los eventos adversos graves mostró un beneficio potencial de la L-ornitina L-aspartato cuando se incluyeron todos los ensayos clínicos aleatorios (CR 0,63; IC del 95%: 0,45 a 0,90; un ensayo, 1489 participantes; $I^2 = 0\%$). evidencia de muy baja calidad), pero no fue así en el único ensayo con riesgo bajo de sesgo para este resultado (CR 0,83; IC del 95%: 0,15 a 4,65; 63 participantes). Los Análisis Secuenciales de Ensayos de la mortalidad, la encefalopatía hepática y los eventos adversos graves no encontraron evidencia suficiente para apoyar o refutar los efectos beneficiosos. Los análisis de subgrupos no mostraron diferencias en los resultados en los ensayos que evaluaron la prevención o el tratamiento de la encefalopatía hepática evidente o mínima ni en los ensayos que evaluaron la administración oral versus intravenosa. No fue posible realizar un metanálisis de los tres ensayos que incluyeron a 288 participantes y que evaluaron la calidad de vida relacionada con la salud. En términos generales, no se encontraron diferencias entre L-ornitina L-aspartato y placebo o ninguna intervención en los eventos adversos no graves (CR 1,15; IC del 95%: 0,75 a 1,77; 14 ensayos, 1076 participantes; $I^2 = 40\%$). En comparación con lactulosa, la L-ornitina L-aspartato no tuvo efectos sobre la mortalidad (CR 0,68; IC del 95%: 0,11 a 4,17; 4 ensayos, 175 participantes; $I^2 = 0\%$); la encefalopatía hepática (CR 1,13; IC del 95%: 0,81 a 1,57); los eventos adversos graves (CR 0,69; IC del 95%: 0,22 a 2,11; ni los eventos adversos no graves (CR 0,05; IC del 95%: 0,01 a 0,18). En comparación con los probióticos, la L-ornitina L-aspartato no tuvo efectos sobre la mortalidad (CR 1,01; IC del 95%: 0,11 a 9,51); los eventos adversos graves (CR 1,07; IC del 95%: 0,23 a 4,88); ni los cambios en las concentraciones de amoníaco en sangre a partir del inicio (CR -2,30; IC del 95%: -6,08 a 1,48), pero tuvo un posible efecto beneficioso sobre la encefalopatía hepática (CR 0,71; IC del 95%: 0,56 a 0,90). Finalmente, en comparación con rifaximina, la L-ornitina L-aspartato no tuvo efectos sobre la mortalidad (CR 0,33; IC del 95%: 0,04 a 3,03; 2 ensayos, 105 participantes; la encefalopatía hepática (CR 1,06; IC del 95%: 0,57 a 1,96); los eventos adversos graves (CR 0,32; IC del 95%: 0,01 a 7,42) ni los eventos adversos no graves (CR 0,32; IC del 95%: 0,01 a 7,42).

Conclusiones de los autores

Los resultados de esta revisión indican un posible efecto beneficioso de la L-ornitina L-aspartato sobre la mortalidad, la encefalopatía hepática y los eventos adversos graves en las comparaciones con placebo o ninguna intervención, pero debido a que la calidad de la evidencia es muy baja, existe mucha incertidumbre acerca de estos hallazgos. Hubo evidencia de calidad muy baja de un posible efecto beneficioso de la L-ornitina L-aspartato en la encefalopatía hepática, en comparación con los probióticos, pero no se observaron otros efectos beneficiosos en comparación con otros agentes activos. Se necesita acceso adicional a los datos de los ensayos completados pero no publicados y de los nuevos ensayos clínicos aleatorios, doble ciego, controlados con placebo.

RESUMEN EN TÉRMINOS SENCILLOS

L-ornitina L-aspartato para pacientes con enfermedad hepática crónica y encefalopatía hepática (funcionamiento cerebral deficiente)

Antecedentes

La cirrosis es un trastorno crónico del hígado. Los pacientes con esta afección desarrollan por lo general encefalopatía hepática, una complicación que da lugar a un funcionamiento cerebral deficiente. Algunos pacientes con cirrosis desarrollan características clínicas obvias de una alteración en el funcionamiento cerebral, como dificultades con el habla, el equilibrio y el funcionamiento diario; se dice que presentan encefalopatía hepática *evidente*; los cambios pueden ser transitorios, recurrentes o pueden persistir durante períodos prolongados. Otros pacientes con cirrosis pueden no mostrar cambios obvios, aunque al realizarles pruebas se pueda encontrar que algunos aspectos clínicos de la función cerebral, como la atención y la capacidad para cumplir tareas complejas, presentan un deterioro; se dice que presentan encefalopatía hepática mínima. La razón por la que los pacientes desarrollan encefalopatía hepática es compleja, pero la acumulación en sangre de toxinas de los intestinos, en particular de un compuesto llamado amoníaco, desempeña una función

clave. La L-ornitina L-aspartato reduce los niveles de amoníaco en sangre y, por lo tanto, puede tener efectos beneficiosos en los pacientes con encefalopatía hepática o ayudar a interrumpir su desarrollo.

Pregunta de la revisión

Se investigó la administración de L-ornitina L-aspartato por la boca (oral) o por una vena en forma de goteo (intravenoso) para la prevención y el tratamiento de la encefalopatía hepática a través de la revisión de los ensayos clínicos en los que pacientes con cirrosis se asignaron al azar a tratamiento con L-ornitina L-aspartato, a un tratamiento simulado inactivo (llamado placebo), a ningún tratamiento o a otra medicación para este trastorno como lactulosa, probióticos y rifaximina. Se incluyeron los pacientes con cirrosis que presentaban encefalopatía hepática evidente o mínima o que estaban en riesgo de desarrollar dicha complicación.

Fecha de la búsqueda

Diciembre de 2017.

Fuentes de financiación de los estudios

Seis de los 36 ensayos clínicos aleatorios incluidos no recibieron financiamiento ni otro apoyo de las compañías farmacéuticas. Diecisiete ensayos recibieron apoyo económico de compañías farmacéuticas y otros tres recibieron la L-ornitina L-aspartato o el placebo inactivo en forma gratuita; no hubo información sobre la financiación en los diez ensayos restantes.

Características de los estudios

Se incluyeron 33 ensayos clínicos aleatorios que compararon L-ornitina L-aspartato con placebo inactivo o ninguna intervención y seis ensayos clínicos aleatorios que compararon L-ornitina L-aspartato con otros tratamientos contra la encefalopatía; algunos ensayos incluyeron más de una comparación. Cinco de los ensayos incluidos probaron L-ornitina L-aspartato para la prevención de la encefalopatía hepática mientras que 30 ensayos probaron su uso como tratamiento para los pacientes con encefalopatía hepática aguda, crónica o mínima. La duración del tratamiento varió de tres a 35 días en los ensayos que probaron la preparación intravenosa (promedio ocho días) y de siete a 180 días en los que probaron la preparación oral (promedio 30 días).

Resultados clave

Los análisis mostraron que la L-ornitina L-aspartato podría reducir las muertes, mejorar la encefalopatía hepática y prevenir los efectos secundarios graves en comparación con placebo o ningún tratamiento, pero que no tuvo efectos beneficiosos adicionales en comparación con otra medicación utilizada para prevenir y tratar este trastorno.

Calidad de la evidencia

La evidencia encontrada fue muy débil, por lo que no existe seguridad con respecto a si la L-ornitina L-aspartato es útil para prevenir o tratar la encefalopatía hepática en los pacientes con cirrosis. Muchos estudios no se han publicado y, por lo tanto, no se han sometido a una investigación cuidadosa, y muchos de los ensayos publicados recibieron apoyo de la industria farmacéutica lo que introduce un elemento de sesgo. Debido a lo anterior se necesita más información antes de poder determinar el valor de la L-ornitina L-aspartato para la prevención y el tratamiento de la encefalopatía hepática.