

Rifaximina para encefalopatía hepática en niños. Caso clínico

Rifaximin for hepatic encephalopathy in children. Case report

Dra. Ivone Malla^a, Dra. Verónica Torres Cerino^b, Dr. Andrés Villa^c, Dra. Yu Cheang^a, Dra. Gisela Giacove^a, Dra. Alejandra Pedreira^a y Dr. Marcelo Silva^d

RESUMEN

La rifaximina es un antibiótico recientemente aprobado para el tratamiento de la encefalopatía hepática en adultos. En niños mayores de 12 años se aprobó su uso en la diarrea del viajero y se lo emplea ampliamente en la enfermedad inflamatoria intestinal. Comunicamos el primer caso del que tenemos conocimiento, de un paciente en edad pediátrica que recibió rifaximina para tratar la encefalopatía hepática, con buena respuesta clínica.

Palabras clave: rifaximina, encefalopatía hepática, pediatría.

SUMMARY

Rifaximin is an antibiotic recently approved for the treatment of hepatic encephalopathy in adults. In children more than 12 year-old, it has been approved for travelers' diarrhea and it is also widely used in inflammatory bowel disease. We report, to our knowledge, the first case of a pediatric patient who received rifaximin for hepatic encephalopathy with good clinical outcome.

Key words: rifaximin, hepatic encephalopathy, pediatrics.

doi:10.5546/aap.2011.e113

INTRODUCCION

La encefalopatía hepática es una complicación grave de las enfermedades hepáticas, caracterizada por deterioro del estado mental con alteraciones psicomotoras y sensoriales.¹ El manejo actual de esta complicación en pacientes cirróticos está dirigido a lograr una efectiva reducción del amonio sérico, con una combinación de disacáridos y antibióticos orales no absorbibles, como la neomicina.²

Recientemente, la rifaximina fue aprobada para el tratamiento de la encefalopatía hepática en pacientes adultos.³⁻⁸ En niños, fue apro-

bada por el organismo federal de control en los EE.UU. (*Food and Drug Administration, FDA*) para el tratamiento de la diarrea del viajero,⁹⁻¹¹ y es un tratamiento complementario en la enfermedad inflamatoria intestinal.¹² Se trata de un derivado prácticamente no absorbible de la rifamicina que actúa inhibiendo la síntesis del ácido ribonucleico y posee un amplio espectro de actividad contra especies grampositivas y gramnegativas de la flora intestinal.⁷

Comunicamos el caso de una paciente cirrótica en edad pediátrica, con encefalopatía hepática, que mostró mejoría clínica luego del tratamiento con rifaximina.

CASO CLÍNICO

Una niña de 9 años de edad con cirrosis fue derivada a nuestro centro para evaluación de trasplante hepático. Se presentó con un cuadro referido como de reciente comienzo, aunque por el examen físico y los resultados de estudios se trataba de una hepatopatía crónica. Presentaba estigmas de cronicidad como eritema palmar, telangiectasias, circulación colateral en pared abdominal y esplenomegalia. En la ecografía abdominal se constató un hígado de pequeño tamaño con heterogeneidad y bazo con diámetro longitudinal aumentado. No recibía medicación antes de la admisión en nuestro hospital. En un contexto social complejo y con poca percepción de la enfermedad, la familia no había consultado previamente. Tampoco tenía seguimiento periódico en salud.

Al ingreso, el puntaje de gravedad PELD (*Pediatric End-Stage Liver Disease*, hepatopatía terminal pediátrica) era de 24, con bilirrubina de 15 mg/dl, un valor de relación internacional normalizada (RIN) de 2,5, albúmina de 2,5 g/dl; su peso y talla eran de 30 kg y 127 cm, respectivamente. Mientras esperaba en lista de trasplante hepático, desarrolló encefalopatía hepática espontánea, de tipo C, grado II-III¹ con períodos de conducta inapropiada que alternaban con confusión y excitación. Previamente, no había presentado episodios de encefalopatía. Su amonio sérico aumentó de 139 $\mu\text{g}\%$ a 324 $\mu\text{g}\%$ (valor normal de referencia 19-82 $\mu\text{g}\%$).

a. Hepatología y trasplante hepático pediátrico.

b. Toxicología.

c. Internación pediátrica.

d. Hepatología y trasplante hepático.

Hospital Universitario Austral, Pilar, Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:

Dra. Ivone Malla:

imalla@cas.austral.edu.ar

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 26-5-11

Aceptado: 21-6-11

Se descartaron factores precipitantes conocidos de encefalopatía hepática, como medicaciones, sangrado gastrointestinal, infecciones bacterianas, constipación, fallo renal, desequilibrios electrolíticos, hipovolemia o hipoxemia. La paciente no tenía antecedentes de ascitis y una ecografía no mostró líquido libre abdominal. Se indicó una dieta con restricción de proteínas (0,8 g/kg/día) y lactulosa por vía oral (40 ml/día, divididos en 4 tomas), logrando 3-4 deposiciones blandas por día. A pesar de estas medidas, el estado neurológico no mejoró luego de 4 días. Sobre la base de experiencias en pacientes adultos, se decidió agregar rifaximina (20 mg/kg/día, por vía oral, divididos en dos tomas), con previa firma del consentimiento informado por parte de los padres.

La paciente mostró mejoría clínica en 3 días, sin confusión ni excitación y con ritmo sueño/vigilia normal. La concentración de amonio descendió gradualmente (236 $\mu\text{g}\%$ y 162 $\mu\text{g}\%$, 4 y 10 días luego de iniciado el tratamiento, respectivamente). No presentó cefaleas, dolor abdominal, náuseas ni vómitos relacionados con el tratamiento con rifaximina.

Finalmente, la paciente recibió trasplante hepático pasado un mes del tratamiento con rifaximina, sin complicaciones.

DISCUSIÓN

La encefalopatía hepática puede presentarse con un espectro de manifestaciones que van desde las alteraciones neuropsiquiátricas mínimas hasta el coma profundo con alta mortalidad¹. Su tratamiento clásico ha sido con disacáridos no absorbibles y antibióticos no absorbibles, aún cuando la eficacia de la neomicina en este escenario nunca fue claramente demostrada.²

La eficacia de la rifaximina en el tratamiento de la encefalopatía hepática en adultos ha sido probada recientemente, con reducción significativa del riesgo, número y duración de las hospitalizaciones.^{3,4} Mantiene la remisión, previene la aparición de nuevos episodios y mejora los resultados de laboratorio y el estado mental de estos pacientes.^{3,5,6} Luego de varias comunicaciones sobre su uso, la rifaximina fue aprobada por la FDA para el tratamiento de la diarrea del viajero en niños mayores de 12 años de edad.^{8,9,11} Es una opción de tratamiento ampliamente utilizada para la enfermedad inflamatoria intestinal, por su amplio espectro de actividad y su bajo perfil de efectos adversos.¹²

La rifaximina no sólo es al menos tan eficaz

como la neomicina para disminuir los niveles de amonio plasmático y mejorar los síntomas neurológicos de la encefalopatía hepática, sino que además se asocia con menos episodios adversos que la neomicina, como aumento de urea y creatinina.¹³

El benzoato de sodio es útil para reducir las concentraciones séricas de amonio,¹⁴ pero se evitó su uso por la posibilidad de causar una retención de sodio en esta paciente con cirrosis.

Luego de comenzado el tratamiento convencional con bajo aporte de proteínas en la dieta y lactulosa, se agregó rifaximina al tratamiento de esta encefalopatía hepática refractaria. Tres días después de esta modificación y sin otros cambios en la estrategia terapéutica, la paciente mostró significativa mejoría clínica.

Hasta donde saben los autores, este es el primer informe sobre el uso de rifaximina para la encefalopatía hepática en niños. Este tipo de comunicaciones resulta útil para transmitir experiencias novedosas y remarca la necesidad de desarrollar estudios pediátricos bien diseñados, para evaluar la eficacia de la rifaximina en estos pacientes. ■

BIBLIOGRAFÍA

1. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, et al. Hepatic encephalopathy. Definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congress of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology* 2002;35:716-21.
2. Als-Nielsen B, Gluud L, Gluud C. Non-absorbable disaccharides for hepatic encephalopathy: systematic review of randomised trials. *B Med J* 2004;328(7447):1046-52.
3. Bass N, Mullen K, Sanyal A, Poordad F, et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med* 2010;362(12):1071-81.
4. Mantry P, Munsaf S. Rifaximin for the treatment of hepatic encephalopathy. *Transplant Proc* 2010;42(10):4543-7.
5. Zeneroli M, Avallone R, Corsi L, Venturini I, et al. Management of hepatic encephalopathy: role of rifaximin. *Chemotherapy* 2005;51(Suppl 1):90-5.
6. Lawrence K, Klee J. Rifaximin for the treatment of hepatic encephalopathy. *Pharmacotherapy* 2008;28(8):1019-32.
7. Gillis J, Brogden R. Rifaximin. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential in conditions mediated by gastrointestinal bacteria. *Drugs* 1995;49(3):467-84.
8. Ruyi H. GI Drugs Advisory Committee Meeting. NDA 22-554 Xifaxan (Rifaximin). February 23, 2010. [Acceso: 20 jun de 2011]. Disponible en: www.fda.gov/download/AdvisoryCommitteesMeetingMaterials/Drugs/GastrointestinalDrugsAdvisoryCommittee/UCM203247.pdf
9. Steffen R, Sack D, Riopel L, Jiang Z, et al. Therapy of travelers' diarrhea with rifaximin on various continents. *Am J Gastroenterol* 2003;98(5):1073-8.
10. Gerard L, Garey K, DuPont H. Rifaximin: a nonabsorbable rifamycin antibiotic for use in nonsystemic gastrointestinal infections. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2005;3(2):201-11.
11. FDA [database online]. Drugs@FDA. Xifaxan. NDA N021361 Rifaximin approval. May 25, 2004. [Acceso: 20

- jun de 2011]. Disponible en: www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=search.DrugsDetails
12. Muniyappa P, Gulati R, Mohr F, Hupertz V. Use and safety of rifaximin in children with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;49(4):400-4.
 13. Phongsamran P, Kim J, Cupo Abbott J, Rosenblatt A. Pharmacotherapy for hepatic encephalopathy. *Drugs* 2010;70(9):1131-48.
 14. Toris G, Bikis C, Tsourouflis G, Theocharis S. Hepatic encephalopathy: An updated approach from pathogenesis to treatment. *Med Sci Monit* 2011;17(2):RA53-63.