

Rifaximina

Informe de la Comisión de Farmacia y Terapéutica HOSPITAL REINA SOFÍA CORDOBA

1.- Identificación del fármaco:

<i>Nombre Comercial:</i>	Spiraxin [®]
<i>Presentaciones:</i>	E/ 12 comp 200mg
<i>Laboratorio:</i>	Bama-Geve
<i>Precio adquisición:</i>	PVL+ IVA: 5.67 € (aplicado ya el 7.5%)
<i>Grupo Terapéutico:</i>	A07AA: Antiinfecciosos intestinales

2.- Solicitud:

Dr. Enrique Fraga. Adjunto S^o Digestivo. Fecha solicitud: 7 junio 2010.

3.-Resumen de la justificación de la solicitud y del informe de evaluación

3.1. Justificación de la solicitud

El tratamiento estándar actual de la encefalopatía hepática (EH) en nuestro Hospital son los disacáridos no absorbibles por vía oral y/o en enemas. Como alternativa en contadas ocasiones en caso de pacientes refractarios se emplea paromomicina.

Rifaximina aporta como ventajas:

- Ser un antibiótico bactericida con un amplio espectro de acción sobre las bacterias del tracto intestinal (Gram +, Gram - y anaerobios).
- No se absorbe a nivel sistémico (<0.4%) con lo que actúa a nivel local intestinal, incluso si la mucosa intestinal está dañada, alcanzando concentraciones elevadas en el intestino.
- Es eficaz en encefalopatía hepática porque al disminuir la carga bacteriana en el intestino disminuye la producción intestinal de amoníaco, y como consecuencia, se reducen los signos neurológicos de la enfermedad.
- No tiene prácticamente efectos adversos ni interacciones, además de ser bien tolerado.
- No induce colonización de cepas resistentes a rifaximina ni induce resistencia cruzada a rifampicina.

3.2. Resumen del informe

Las medidas prioritarias en el tratamiento de la EH se centran en corregir los factores desencadenantes y reducir la hiperamonemia existente, mediante la disminución de la absorción y/o de la producción de amoníaco. Para ello el tratamiento farmacológico recomendado habitualmente consiste en la administración de lactulosa o lactitol. Como alternativa, también se pueden utilizar antibióticos con actividad local (rifaximina, paromomicina, neomicina) con el objetivo de reducir las bacterias productoras de ureasa.

La mayoría de los ensayos clínicos sobre EH realizados con rifaximina, disacáridos no absorbibles (lactulosa, lactitol) o aminoglucósidos (neomicina, paramomicina), se han realizado con escasos pacientes (a pesar de ser una patología con elevada prevalencia), son de baja calidad metodológica, siendo por otra parte difícil evaluar la eficacia de esta complicación. De los resultados encontrados se desprende que los antibióticos parecen ser superiores a los disacáridos no-absorbibles en mejorar la EH y disminuir el amonio sanguíneo. Dentro de ellos, rifaximina es por lo menos tan eficaz como neomicina y paromomicina. En pacientes estabilizados, rifaximina es superior a lactulosa en el desarrollo de nuevos episodios de EH u hospitalización.

En el último estudio publicado, rifaximina durante 6 meses junto a tratamiento concomitante (que incluye lactulosa), consigue mejores resultados que el tratamiento concomitante solo, para el mantenimiento de la remisión de los episodios de EH en pacientes con historia reciente de recurrencias de EH.

El perfil de seguridad encontrado en los ensayos clínicos es fundamentalmente similar entre ellos, si bien rifaximina podría asociarse a una menor incidencia de dolor abdominal que los disacáridos.

Se estima que durante un año en el S^oDigestivo serán tratados un total de 30-40 pacientes con rifaximina, con una media de coste de 2.84 € por paciente y día, lo que resulta inferior a paromomicina, superior a lactitol, pero sin impacto económico para el centro.

4.- Farmacología¹

Indicaciones clínicas formalmente aprobadas en España:

Rifaximina, está indicado en la enterocolitis bacteriana resistente al tratamiento sintomático en pacientes de riesgo por patología asociada, inmuno-depresión o edad avanzada. Colitis pseudomembranosa en pacientes resistentes a la vancomicina, diverticulitis aguda. También está indicado como profilaxis pre y post operatoria en cirugía del tracto gastrointestinal y como terapia coadyuvante en la hiperamonemia.

La indicación solicitada es para la encefalopatía hepática (hiperamonemia)

Mecanismo de acción:

La Rifaximina es una molécula antibiótica bactericida, con un amplio espectro de acción sobre bacterias Gram-positivas y Gram-negativas, tanto aerobias como anaerobias. La característica de Rifaximina en su forma polimorfa alfa (α) y su escasa absorción en el tracto gastrointestinal (inferior al 1%), favorecen la concentración del fármaco en la luz intestinal y, sobre todo, en las heces en forma activa.

La elevada concentración de la Rifaximina en el tracto gastrointestinal da lugar a una eficaz actividad antibacteriana que erradica las posibles especies patógenas presentes, con lo que se normaliza la función intestinal y se eliminan los síntomas que aparecen cuando ésta se altera. La Rifaximina es un antibiótico óptimamente tolerado, ya que su nula absorción a nivel gastrointestinal elimina el riesgo de aparición de posibles efectos secundarios.

Posología:

La posología media recomendada en adultos es de 200 mg (1 comprimido o 10 ml de suspensión) cada 6 horas, hasta remisión de los síntomas. Esta dosis puede ser incrementada hasta 400 mg en adultos cada 8 horas, en aquellos casos que, por su complicación, pudiera requerir un incremento de dosis y siempre bajo criterio facultativo. Se aconseja no sobrepasar los 7 días de tratamiento.

Farmacocinética:

La Rifaximina tiene una absorción escasa en el tracto gastrointestinal (inferior al 1%) cuando se administra por vía oral, tal y como muestran los estudios farmacocinéticos realizados con el fármaco.

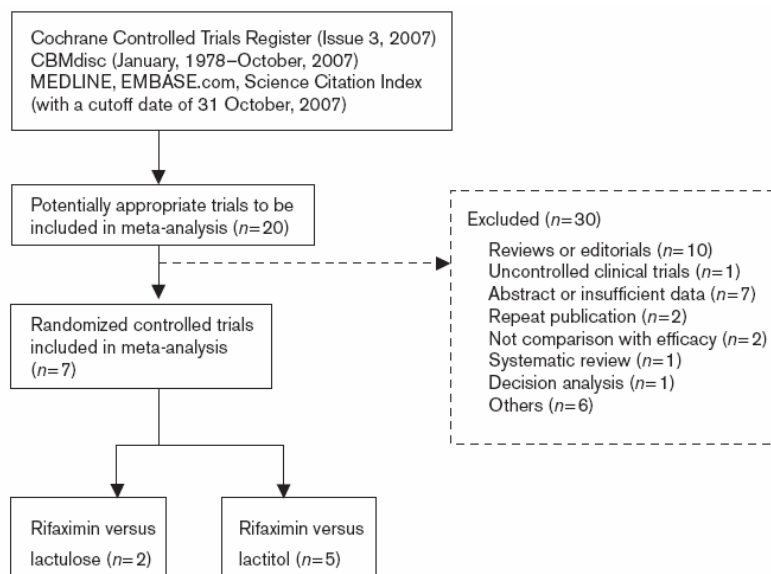
La farmacocinética de 400 mg de Rifaximina, en una única administración oral en sujetos adultos en ayunas, se caracteriza por un valor medio de C_{max} no superior a 5ng/ml y de AUC no superior a 15 ng.h/ml. La excreción urinaria de Rifaximina en hombres después de la administración por vía oral no supera el 0,4% de la dosis administrada.

5.- Evaluación de la eficacia

5.1. Evaluación de fuentes primarias

Metaanálisis de ensayos clínicos de rifaximina vs disacáridos no absorbibles²

Qian Jiang et al. Rifaximin versus nonabsorbable disaccharides in the management of hepatic encephalopathy: a meta-analysis. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2008, 20:1064–1070



Criterios de inclusión: a) edad \geq 18 años; b) niveles plasmáticos de amonio $>$ 75 micromoles/L, signos y síntomas de EH mínima aguda o crónica.

Criterios de exclusión: a) EC no aleatorizados; b) enfermedad psiquiátrica, insuficiencia renal y/o respiratoria, neoplasias, infecciones intercurrentes, hipersensibilidad a RIF, y/o a disacáridos no absorbibles, tratamiento con antibióticos o sedantes en los 7 días previos.

La variable de eficacia se definió como mejoría clínica de la EH, paso a un estadio inferior o una disminución significativa del índice de encefalopatía portosistémica

Table 1 Controlled clinical trials with rifaximin (1200 mg/day) in the treatment of hepatic encephalopathy

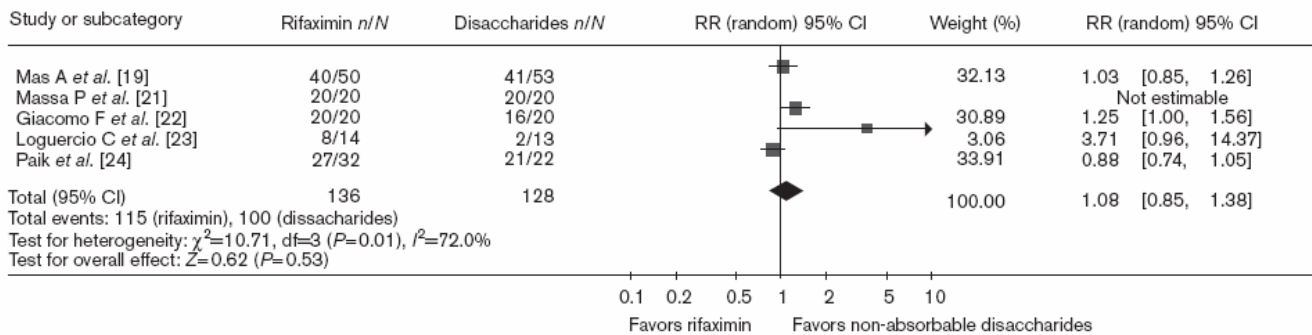
Authors	Year	Setting	No. of patients randomized	Type of hepatic encephalopathy	Comparative agent	Duration of treatment	Evaluation criteria
Festi <i>et al.</i> [18]	1993	Italy	21	Grade I+ chronic	Lac 40gm/day	21 days	NH3, asterixis, EEG
Mas <i>et al.</i> [19]	2003	Spain	103	Grade I-II+ acute	Lat 60g/day	5-10 days	HE index, mental status, asterixis, NH3, NCT, EEG
Bucci and Palmieri, [20]	1993	Italy	58	Mild to severe	Lac 30g/day	15 days	Mental status, asterixis, cancellation test, Reitan test, EEG, NH3, PSE degree
Massa <i>et al.</i> [21]	1993	Italy	40	Grade II-III+ chronic	Lac 60g/day	15 days	Mental status, 'A' cancellation test, Reitan test, EEG, HE severity
Giacomo <i>et al.</i> [22]	1993	Italy	40	Stage 1 PSE+ chronic	Lac 90 ml/day	2 weeks each month for 3 months	Mental status, asterixis, cancellation test, Reitan test, EEG, NH3, PSE severity
Loguercio <i>et al.</i> [23]	2003	Italy	22	Grade I-II+ chronic	Lat 60g/day	15 consecutive days each month for 3 months	Mental status, asterixis, blood NH3, NCT
Paik <i>et al.</i> [24]	2005	Korea	54	Grade I-II+ acute	Lac 90 ml/day	7 days	Blood NH3 level, blood NH3 grade, mental status grade, flapping tremor grade, NCT grade, HE index

EEG, electroencephalogram; HE, hepatic encephalopathy; Lac, lactulose; Lat, lactitol; NCT, number connecting test; PSE, portosystemic encephalopathy.

Se excluyó del análisis el estudio de Festi por baja calidad metodológica (Jadad=1) al no estar bien establecido el proceso de enmascaramiento ni especificadas las pérdidas.

Rifaximin versus nonabsorbable disaccharides in the management of hepatic encephalopathy

Outcome: clinical efficacy



No se observaron diferencias significativas en la eficacia clínica entre rifaximina y disacáridos no absorbibles, ni tampoco en el análisis de sensibilidad (ECA realizados en Italia, EH aguda y EH crónica). El estudio que incluyó un mayor número de pacientes y probablemente con mayor calidad metodológica corresponde a una ECA multicéntrico español³:

Mas A, et al. Comparison of rifaximin and lactitol in the treatment of acute hepatic encephalopathy: results of a randomized, double-blind, double-dummy, controlled clinical trial. J Hepatol. 2003 Jan;38(1):51-8

Diseño: Ensayo clínico doble ciego, randomizado y controlado para evaluar la eficacia y la seguridad de rifaximina en comparación con lactitol en el tratamiento de la encefalopatía hepática aguda en pacientes cirróticos.

Población y tratamiento: Se randomizaron 103 pacientes con encefalopatía hepática aguda (grados I-III) a recibir rifaximina (50 pacientes, 400 mg/8h) o lactitol (53 pacientes, 20 g/8h) durante un periodo de tiempo de 5-10 días.

Objetivos y variables: La variable de eficacia utilizada para evaluar las dos terapias fue el índice de la encefalopatía portal sistémica (PSE), que se midió al principio y al final del estudio.

Resultados:

Variable evaluada en el estudio	Rifaximina (n=50)		Lactitol (n=53)		P
	Basal	Tras tto	Basal	Tras tto	
Grado Encefalopatía Hepática (0-4)	2.0 (1-3)	0.0 (0-4)*	2.0 (1-3)	0.0 (0-4)*	Ns
Estado Mental (0-4)	2.0 (1-3)	0.0 (0-4)*	2.0 (0-3)	0.0 (0-4)*	Ns
Asterixis (0-4)	3.0 (0-4)	0.0 (0-4)*	2.5 (0-4)	0.0 (0-4)*	Ns
NCT (segundos)	120.0 (95-400)	114.0 (24-420)*	120.0 (52.5-1515)	109.5 (30-317)*	Ns
EEG	4.34 (1.74)	8.30 (1.73)*	4.34 (1.74)	8.30 (1.73)*	Ns
Amonemia (g/dl)	120.5 (12.1-300)	69.5 (13-268)*	124.1 (35-661.5)	109 (12-432.7)**	<0.01
PSE sum	17.0 (19-21)	4.0 (0-17)*	15.0 (7-25)	6.0 (2-19)*	0.01
Indice PSE					
Incluyendo NCT	0.61 (0.32-0.85)	0.14 (0.0-0.61)*	0.55 (0.25-0.89)	0.21 (0.07-0.68)*	0.01
Excluyendo NCT	0.54 (0.21-0.71)	0.04 (0.0-0.54)*	0.50 (0.17-0.87)	0.13 (0.0-0.63)*	0.02
Mejora de Encefalopatía Hepática (%)					
Incluyendo NCT		70.0 (0-100)		61.54 (235.7-85)	<0.01
Excluyendo NCT		87.5 (0-100)		77.78 (250-100)	0.01

*p<0.01 **p<0.05

Las características basales de ambos grupos eran comparables. La eficacia global de ambas terapias fue similar: se obtuvo una mejora o una regresión total del episodio en un 81.6% en el grupo rifaximina y en un 80.4% en el grupo lactitol. En el grupo de pacientes tratados con rifaximina se observó una mejor evolución del índice de PSE, debido a un mayor efecto del fármaco en dos componentes del índice: anomalías del EEG y niveles de amonio en sangre. No se produjo ningún acontecimiento adverso grave relacionado con cualquiera de los tratamientos durante el estudio.

Metaanálisis de ensayos clínicos de disacáridos no absorbibles vs placebo y vs antibióticos^{4,5}

Als-Nielsen B, et al. Nonabsorbable disaccharides for hepatic encephalopathy: systematic review of randomised trials. BMJ 2004; 328:1046-50, publicado también en The Cochrane Database of Systematic Reviews 2005

Criterios de selección: ensayos clínicos aleatorizados sobre EH mínima, aguda o crónica, que comparasen disacáridos no absorbibles (lactulosa o lactitol) con placebo o con antibióticos (neomicina, rifaximina, vancomicina, ribostamicina).

Variable principal: nº de pacientes sin mejoría de la EH y mortalidad por todas las causas. Se como mejoría, la resolución parcial o completa de los síntomas clínicos o subclínicos de EH.

Variables secundarias: acontecimientos adversos, puntuación en el NCT y NP de amonio.

Análisis por intención de tratar.

a) Disacáridos no absorbibles vs placebo (n=10)

Table 1 Randomised trials of non-absorbable disaccharides versus placebo or no intervention in treatment of patients with hepatic encephalopathy

Study design	Quality*	No of patients randomised	Type of hepatic encephalopathy	Experimental/control intervention	No of patients without improvement/total†		No of dropouts/total	
					Experimental	Control	Experimental	Control
Elkington 1969 ²⁰	Crossover	7	Chronic	Lactulose/sorbitol	‡		Not described	
Simmons 1970 ²¹	Parallel	26	Acute + chronic	Lactulose/glucose	4/14	5/12	3/14	2/12
Rodgers 1973 ²²	Crossover	6	Chronic	Lactulose/sorbitol	‡		3	
Germain 1973 ²³	Parallel	18	Chronic	Lactulose/saccharose	4/9	3/9	None	
Corazza 1982 ²⁴	Parallel	32	Chronic	Lactulose/placebo	§		Unknown	
Uribe 1987 ²⁵	Parallel	15	Acute	Lactitol enemas/tap water enemas	0/10	4/5	Unknown	
Watanabe 1997 ²⁶	Parallel	36	Minimal	Lactulose/no treatment	12/22	11/14	2/22	1/14
Shi 1997 ²⁷	Parallel	31	Minimal	Lactitol/glucose	§		Unknown	
Li 1999 ²⁸	Parallel	86	Minimal	Lactulose/no treatment	22/48	27/38	Unknown	
Dhiman 2000 ²⁹	Parallel	26	Minimal	Lactulose/no treatment	6/14	12/12	4/14	4/12

*Classified with adequate allocation concealment and adequate blinding as high quality.

†Improvement defined as partial or complete resolution of clinical or subclinical symptoms of hepatic encephalopathy.

‡Lactulose and sorbitol reported to be equally effective, but numerical data not available.

§Lactulose/lactitol reported to be superior to placebo, but numerical data not available.

• **Disacáridos:**

Se obtiene una mayor eficacia de disacáridos no-absorbibles versus placebo o no intervención cuando se tienen en cuenta todos los ensayos, incluyendo los de baja calidad (RR 0.62; IC95% 0.40-0.83). Si sólo se tienen en cuenta los ensayos clínicos de alta calidad, no se obtiene dicha superioridad (RR 0.92; IC95% 0.42-2.04), por lo que se deduce que no hay suficiente evidencia para apoyar o refutar el uso de disacáridos no-absorbibles en el tratamiento de la encefalopatía hepática.

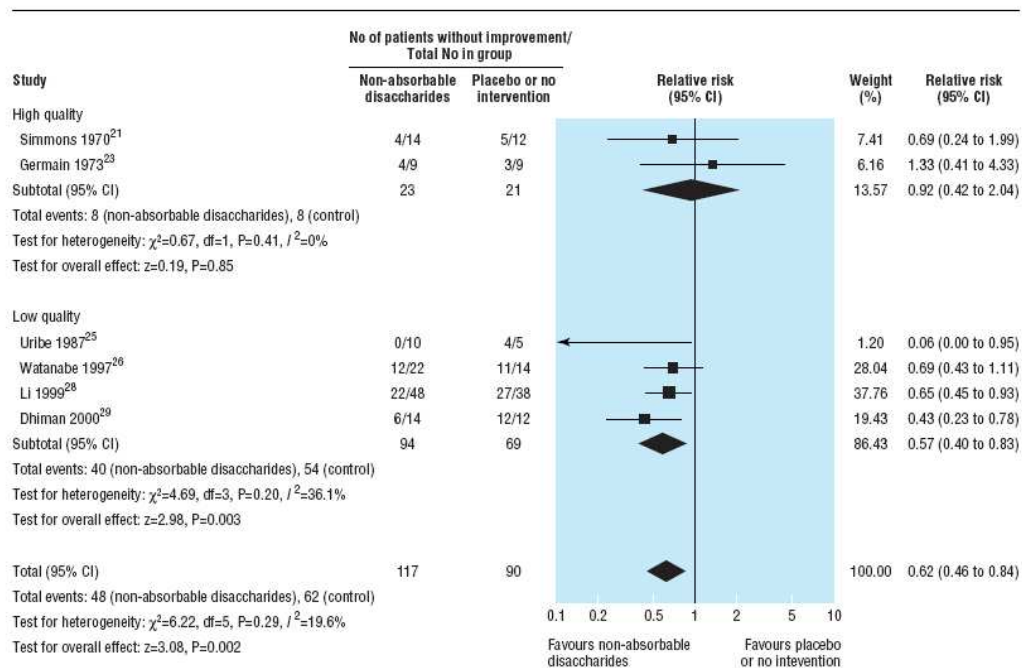


Fig 2 Number of patients without improvement of hepatic encephalopathy in trials on non-absorbable disaccharides versus placebo or no intervention, stratified according to quality of methods

b) Disacáridos no absorbibles vs antibióticos (n=12)

Table 2 Randomised trials on non-absorbable disaccharides versus antibiotics in treatment of patients with hepatic encephalopathy

Study	Study design	Quality*	No of patients randomised	Type of hepatic encephalopathy	Experimental/control intervention	No of patients without improvement/total†		No of dropouts/total	
						Experimental	Antibiotics	Experimental	Antibiotics
Conn 1977 ⁵	Crossover	High	33	Chronic	Lactulose + placebo/neomycin + sorbitol	3/18	2/15	None in 1st period	
Atterbury 1978 ⁶	Parallel	High	47	Acute	Lactulose + placebo/neomycin + sorbitol	4/23	4/24	1/23	1/24
Orlandi 1984 ³⁰	Parallel	High	190	Acute + chronic	Lactulose/neomycin + magnesium sulfate	63/91	48/82	17§	
Russo 1989 ³¹	Crossover	Low	15	Chronic	Lactulose/ribosestamycin	1/8	2/7	Unknown	
Blanc 1993 ³²	Parallel	Low	60	Acute	Lactulo/ivancomylin	9/29	10/31	2/29	2/31
Bucci 1993 ³³	Parallel	Low	58	Unknown	Lactulose + placebo/rifaximin + sorbitol	‡		Unknown	
Fera 1993 ³⁴	Parallel	Low	40	Unknown	Lactulose + placebo/rifaximin + placebo	4/20	0/20	Unknown	
Festi 1993 ³⁵	Parallel	Low	21	Chronic	Lactulose/rifaximin	‡		Unknown	
Massa 1993 ³⁶	Parallel	High	40	Chronic	Lactulose + placebo/rifaximin + sorbitol	2/20	0/20	Unknown	
Song 2000 ³⁷	Parallel	Low	64	Unknown	Lactulose/rifaximin	7/25	8/39	1/25	1/39
Loguercio 2003 ³⁸	Parallel	Low	27	Chronic	Lactul + placebo/rifaximin + placebo	11/13	6/14	3/13	2/14
Mas 2003 ³⁹	Parallel	High	103	Acute	Lactul + placebo/rifaximin + placebo	12/53	10/50	7/53	8/50

*Classified with adequate allocation concealment and adequate blinding as high quality.

†Improvement defined as partial or complete resolution of clinical or subclinical symptoms of hepatic encephalopathy.

‡Experimental and control intervention reported to be equally effective but numerical data not available.

§Exact number of dropouts in each intervention group not reported and accordingly it was not possible to perform intention to treat analysis for this trial.

• Antibióticos.

Los antibióticos parecen ser superiores a los disacáridos no-absorbibles en el tratamiento de la encefalopatía hepática. Todos los ensayos realizados para comparar antibióticos con disacáridos no-absorbibles en el tratamiento de la encefalopatía hepática se han diseñado para demostrar equivalencia. El análisis de la Cochrane muestra que los antibióticos parecen ser estadísticamente superiores a los disacáridos no-absorbibles en mejorar la encefalopatía hepática y disminuir la amoniemia. Sin embargo, no está claro si estos efectos son clínicamente importantes. Dada la evidencia de los ensayos clínicos que comparan vs. placebo, el riesgo del multiresistencia derivado del uso de antibióticos, y el mayor riesgo potencial de acontecimientos adversos de los antibióticos, la evidencia es escasa para recomendar los antibióticos en primera línea de tratamiento de la encefalopatía hepática.

Comparado con disacáridos no-absorbibles, los antibióticos son superiores en mejorar el cuadro de encefalopatía hepática (RR 1.24 CI 95% 1.02 - 1.50; 10 ensayos). Si desglosamos en función del antibiótico **el análisis da más favorable para rifaximina** (neomicina: RR 1.17 CI 95% 0.94 - 1.44; 5 ensayos; rifaximina RR 1.24 CI 95% 1.02 - 1.50; 5 ensayos). Los pacientes en el grupo de disacáridos tardaron una media de seis segundos más para realizar el *Number Connection Test* (WMD 6.4 segundos, CI95% 1.4 - 11.3; 6 ensayos) y tenían una concentración más alta de amonio en sangre el final del tratamiento (4.0 [mu]g/dl, IC95% 0.1 - 7.9; 10 ensayos). No encontraron ninguna diferencia estadísticamente significativa entre disacáridos y antibióticos en lo que se refiere a mortalidad (RR 0.90, IC95% 0.48 - 1.67; 5 ensayos)

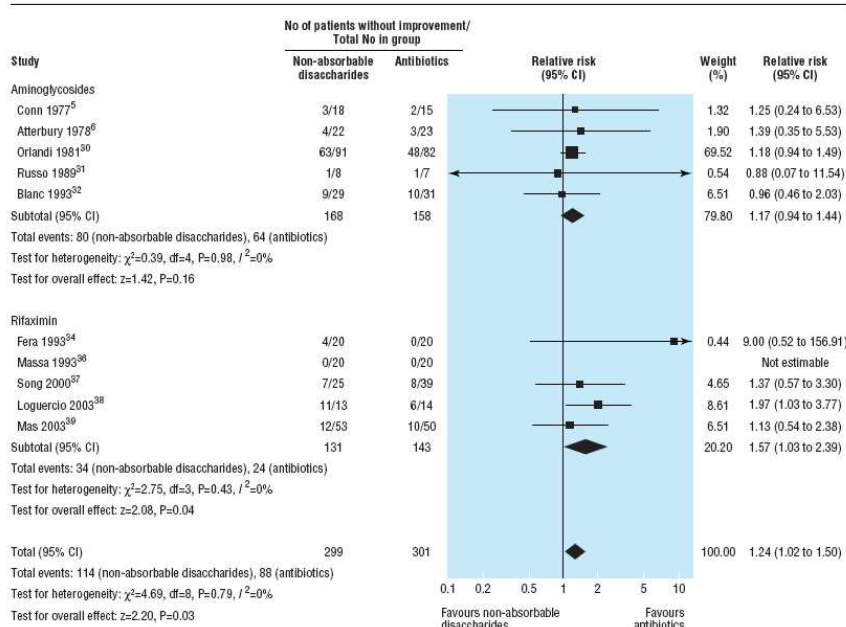


Fig 3 Number of patients without improvement of hepatic encephalopathy in trials on non-absorbable disaccharides versus antibiotics, stratified according to type of antibiotic

Darego⁶ O Maclayton and Angie Eaton-Maxwell. Rifaximin for Treatment of Hepatic Encephalopathy. *Ann Pharmacother* 2009;43:77-84.

Se incluyeron 11 estudios para evaluar los datos disponibles respecto a la eficacia y seguridad de rifaximina en el tratamiento de la encefalopatía hepática. No son de alta calidad al ser muchos de ellos abiertos, heterogéneos y con un escaso número de pacientes.

En principio parece que rifaximina y paromomicina tendrían una eficacia similar en el tratamiento de la EH. Rifaximina sería similar o superior a neomicina y superior a lactulosa-lactitol. En la mayoría de los casos la mejoría clínica ocurre antes con rifaximina. Estos resultados, junto a su buena tolerabilidad convierten a rifaximina en una alternativa al tratamiento de la encefalopatía hepática refractaria al tratamiento convencional.

Bass⁷ N, Mullen KD, Sanyal A, Poordad F, Neff G, Leevy C et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Eng J Med* 2010; 362: 1071-1081.

Diseño: Fase III, multicéntrico, randomizado, doble ciego, controlado con placebo. 6 meses

Objetivo: Evaluar la eficacia y seguridad de rifaximina junto a lactulosa, para el mantenimiento de la remisión de los episodios de EH en pacientes con historia reciente de recurrencias de EH

Población: 299 (ITT) que hubiesen padecido ≥ 2 episodios de EH con una puntuación de Conn > 2) asociada con cirrosis hepática durante los 6 meses previos, que estuviesen en remisión (Conn score, 0 ó 1) en el momento de la inclusión, y con una puntuación según la escala MELD < 6 ó $= 6$ a 25 (normal entre 6-40).

Tratamiento: Rifaximina 550mg/12h (n=140) vs placebo (n=159). Los brazos estaban balanceados respecto a la medicación concomitante, incluyendo lactulosa (91.4% vs 91.2%)

Variable principal de eficacia: tiempo hasta el primer evento de EH (definido como el tiempo desde la 1ª dosis del fármaco en estudio hasta que se produce un incremento del Conn score basal de 0 ó 1 a una puntuación de 2 ó más; ó de un Conn score de 0 a una puntuación de 1 + el incremento en una unidad del grado de asterixis). Esta variable se evaluó en distintos subgrupos de población.

Variable secundaria de eficacia: tiempo hasta la primera hospitalización debida a EH

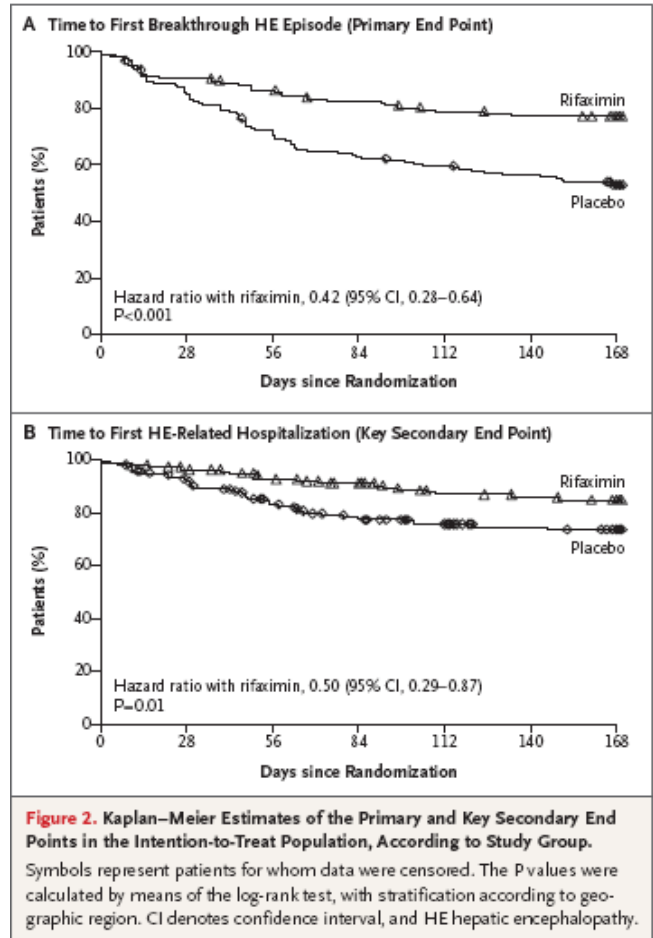
Se emplearon curvas de Kaplan-Meier para estimar la proporción de pacientes que van sufriendo episodios de EH a lo largo del estudio y para analizar la proporción de pacientes que requieren hospitalización por sufrir episodios de EH.

Resultados:

- Sufren episodio de EH 22,1% (n=31) brazo rifaximina y 45,9% (n=73) en grupo placebo. HR=0,42 (IC95%=0.28-0.64), p<0,001) →reducción relativa del riesgo del 58% con rifaximina comparada con placebo. NNT=4 (Figura 2)

El grado en que rifaximina reduce el riesgo de que se de un episodio de EH es consistente a nivel de los subgrupos. Sólo en el grupo de MELD-socre entre 19 y 24, y en el subgrupo de pacientes que no habían usado lactulosa antes no hay diferencias estadísticamente significativas.

- Hospitalización 13,6% (n=19) brazo rifaximina y 22,6%(n=36) en el grupo control. HR=0,5 (IC95%=0.29-0.87), p<0,01)→reducción relativa en el riesgo de sufrir hospitalización del 50% con rifaximina comparada con placebo. NNT=9 (Figura 2)
- La incidencia de efectos adversos fue similar en ambos grupos (sufrieron ningún EA el 80% rifaximina vs 79% placebo)al igual que la incidencia de los EA más comunes(nauseas, diarrea, fatiga, ascitis, cefalea...)
- Cabe destacar que 2 pacientes tratados con rifaximina se infectaron por *Clostridium difficile*, pero que ambos tenían otros factores de riesgo para adquirir esta infección (atb previos, IBP).
- Muertes; 9 en el brazo de rifaximina y 11 en el del placebo. La mayoría relacionadas con que en el momento de la inclusión presentaban cirrosis hepática descompensada



Conclusión: Rifaximina presenta un efecto preventivo o protector contra episodios de EH. Además reduce el riesgo de hospitalización. No presenta efectos adversos diferentes o más graves que cuando se administra placebo e incluso menos efectos adversos que otros antibióticos como los aminoglucósidos (nefro y ototoxicidad) ó el metronidazol (neuropatía periférica). Muestra la superioridad de la rifaximina frente a lactulosa una vez estables y con un efecto notable ya a los pocos días de la randomización (aprox 28 días)

5.2. Evaluación de fuentes secundarias

Informe del Hospital Universitario Virgen del Rocío⁸ de diciembre de 2009. Su conclusión es incluir Rifaximina en la Guía de ese en la indicación de tratamiento de la encefalopatía hepática refractaria a disacáridos no-absorbibles. El informe de la Comisión de Farmacia y Terapéutica de ese Hospital se ha utilizado ampliamente en la elaboración de este informe.

6. Evaluación de la seguridad¹

- Rifaximina se presenta con una tolerabilidad buena, por su escasa absorción sistémica.
- En general, los efectos adversos asociados al uso de RIF en los ensayos clínicos son de poca gravedad y raramente sistémicos, habiéndose descrito principalmente (frecuencia $\geq 2\%$) alteraciones gastrointestinales: estreñimiento, dolor abdominal, flatulencia, náuseas, vómitos, tenesmo rectal, urgencia de defecación y pirexia, así como cefaleas. Con menor frecuencia ($\leq 2\%$) y según datos postcomercialización, en pacientes tratados con RIF también se han descrito: mareos, insomnio, reacciones de tipo alérgico -erupciones cutáneas, urticaria, edema angioneurótico, prurito-, alteraciones sanguíneas y del sistema linfático, reacciones locales, infecciones, alteraciones metabólicas, musculoesqueléticas y del tejido conectivo, etc. En cualquier caso, al tratarse de datos extraídos de notificaciones espontáneas, es difícil estimar la frecuencia y establecer una relación causal para este tipo de reacciones.
- Si bien de forma general, los estudios señalan mejor tolerabilidad de Rifaximina, en muchos de ellos no se describen diferencias sustanciales entre RIF y los tratamientos de referencia.
- En el metaanálisis de la Cochrane no encontró ninguna diferencia estadísticamente significativa entre disacáridos y antibióticos en lo que se refiere a mortalidad (RR 0.90, IC95% 0.48 - 1.67; 5 ensayos) o en los acontecimientos adversos (RR 1.62, IC95% 0.57 - 4.5: 8 ensayos). Todos los acontecimientos adversos divulgados eran leves y gastrointestinales (diarrea, flatulencia, dolor abdominal, o náuseas).
- En el metaanálisis de Qian Jiang no encontró ninguna diferencia estadísticamente significativa entre disacáridos y Rifaximina en lo que se refiere a diarrea: RR= 0.90 (0.17 – 4.70). Solo se observó un menor riesgo de dolor abdominal asociado al tratamiento con Rifaximina respecto al tratamiento con disacáridos: RR= 0.28 (0.08 – 0.95).

Limitaciones e incertidumbres sobre seguridad:

- Uno de los aspectos que más preocupa es el riesgo de selección de cepas resistentes de los microorganismos que forman la flora del tubo digestivo (enterobacterias, anaerobios, enterococos...). Se ha observado que las resistencias aparecen a los pocos días de tratamiento y que aunque el problema se soluciona tras la interrupción del tratamiento, pueden tardarse semanas en normalizarse la flora. Por este motivo, la duración máxima aconsejada para el tratamiento en España son 7 días⁹.
- Otro problema relevante podría ser la inducción de resistencias de *Mycobacterium tuberculosis* en pacientes a los que se administre el fármaco y sean portadores de la micobacteria. Si bien en algunos estudios en animales y en un estudio en humanos se ha documentado que tratamientos cortos con rifaximina no modifican las CMI de *Mycobacterium tuberculosis* para rifampicina, la información es escasa y existe incertidumbre sobre este particular⁹.
- En esta línea, Vitali et¹⁰ al afirman que el análisis proteómico demuestra que la mutación de resistencia de Rifaximina es cromosómica y excluye el riesgo de transmisión horizontal entre diferentes especies bacterianas, por lo que no induciría cepas resistentes.

7.- Area económica

7.1-Coste tratamiento/ día.

Las estimaciones económicas se han realizado según la oferta de precio para el Hospital Reina Sofía, asumiendo una duración de 1 semana y un volumen de 40 pacientes/año. No obstante en el metanálisis de Qian Jiang tratan a los pacientes durante 15 días, y en algunos de los ensayos incluidos, 15 días cada 3 meses. La solicitud a nuestro centro es para pacientes ingresados refractarios a disacáridos, por lo que la duración será de 7-10 días

	Rifaximina	Paromomicina	Lactitol
Presentación	E/12 comp 200mg	E/60ml, 125mg/5ml	E/50 sob 10g
Coste (PVL+IVA)	5.67 €	1.67 €	3.08 €
Pauta	1200mg/día	4g/día	4 sob/día
Coste día	2.84 €	4.45 € 3.25 € si se emplean cáps	0.25 €
Coste tratamiento (7 días)	19.88 €	31.2 € (solución) 22.75 € (cáps)	1.75 €
Impacto (40 pac)	795 €	1248 € 910 €	70 €

7.2.-Estudios farmacoeconómicos publicados

Referencia	Tipo de estudio	Variables y resultados	Limitaciones metodológicas
Leevy CL Dig Dis Sci (2007) ¹¹	Estudio unicéntrico cohortes retrospectivo Supervisión H ^a C ^a (n=145) Lactulosa 30ml/12h RIF 400mg/8h ≥ 6 meses Excluye trasplantados	Diferencias significativas a favor de RIF: Media ingresos: 0,5 vs 1,6 Media días hospitaliz: 2,5 vs 7,3 Media total semanas hospitaliz: 0,4 vs 1,8 Menos costes por hospitalización: 14.222 \$ vs 56.635 \$ Mayor incidencia de asterixis, diarrea, flatulencia y dolor abdominal que en la cohorte tratada con lactulosa.	Carácter retrospectivo no randomizado Dosis lactulosa menor que pauta habitual 30ml/8h Porcentaje cumplimiento >75% significativamente mayor para RIF (92% vs31%). Los costes son extrapolaciones a partir de coste medio ingreso hospitalario. Datos de RAM inconsistentes respecto a lo encontrado en los metaanálisis de los ECA publicados
Neff GW Trasplantation Proceedings (2006) ¹²	Estudio de cohortes retrospectivo Supervisión H ^a C ^a Lactulosa 60g/d (n=15) RIF 400mg/8h (n=24) Realizado en ptes. trasplante hepático	Diferencias LACT vs RIF: 19 hospitalizaciones vs 3 Media estancia hospital (días): 5,0 (3-10) vs 3,5 (3-4) Coste mensual del tratamiento: 50 \$ vs 620 \$ Media anual costes hospitalarios: 13.284 \$ vs 7.958 \$	Carácter retrospectivo no randomizado Los costes son extrapolaciones a partir de coste medio ingreso hospitalario.
Huang E Aliment Pharmacol Ther (2007) ¹³	Análisis coste- utilidad y coste- efectividad Modelo de análisis de decisión Harkov 6 estrategias: No tratar, lactulosa, lactitol, neomicina, RIF, RIF de rescate en fracaso de lactulosa	Estrategia menos efectiva (no tratar) y más efectiva (RIF rescate) Lactulosa menos costosa y RIF la más costosa Las 2 estrategias más costoefectivas son lactulosa y RIF en rescate. RIF rescate vs lactulosa supone coste incremental= 2315 \$/QALY El coste de RIF debería caer a < 1,03 \$ tableta para que fuera la alternativa dominante respecto a lactulosa en EH crónica	Limitaciones inherentes a este tipo de análisis basados en modelos y asunciones. Resultados basados en extrapolaciones no procedentes de ECA que hayan incluido evaluación económica. Otras limitaciones metodológicas recogidas en el CRD.

8.- Conclusiones

-Resumen de los aspectos más significativos:

- En un metaanálisis de la Cochrane disponible, los antibióticos parecen ser estadísticamente superiores a los disacáridos no-absorbibles en mejorar la encefalopatía hepática y disminuir el amonio sanguíneo. Sin embargo, no está claro si los efectos son clínicamente importantes, existiendo escasa evidencia para recomendar los antibióticos en primera elección para la encefalopatía hepática.
- Rifaximina es por lo menos tan eficaz como neomicina en la disminución y el mantenimiento de niveles bajos de amonio en sangre en pacientes cirróticos con PSE crónico, produciendo una reducción más rápida de los niveles del amoníaco de la sangre.
- En pacientes estabilizados, rifaximina es superior a lactulosa en el desarrollo de nuevos episodios de EH u hospitalización.
- El perfil de seguridad encontrado en los ensayos clínicos es fundamentalmente similar entre ellos, si bien rifaximina podría asociarse a una menor incidencia de dolor abdominal que los disacáridos. Por otra parte, no existe para los disacáridos la preocupación o incertidumbre respecto al potencial problema relevante que puede suponer la posible inducción de resistencias.
- Se estima que durante un año en el S. Digestivo serán tratados un total de 30-40 pacientes con rifaximina, con una media de coste de 4,6 € por paciente y día (1.4 € más que si el paciente se tratara con paromomicina cápsulas o 2,1 € más que si el paciente se tratara con paromomicina en solución)
- El impacto presupuestario para el hospital no sería elevado.
- El S^o Farmacia propone su inclusión en la categoría D:Inclusión en la GFT con recomendaciones específicas: tratamiento de la encefalopatía hepática refractaria a disacáridos no-absorbibles.

9.- Bibliografía

1. Ficha Técnica Spiraxin. Disponible URL: <https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=62251&formato=pdf&formulario=FICHAS>
2. Qian Jiang, Xue-Hang Jiang, Ming-Hua Zheng, Liu-Ming Jiang, Yong-Ping Chen, Li Wangl. Rifaximin versus nonabsorbable disaccharides in the management of hepatic encephalopathy: a meta-analysis. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2008, 20:1064–1070
3. Mas A, Rodés J, Sunyer L, Rodrigo L, Planas R, Vargas V et al. Comparison of rifaximin and lactitol in the treatment of acute hepatic encephalopathy: results of a randomized, double-blind, double-dummy, controlled clinical trial. *J Hepatol.* 2003 Jan;38(1):51
4. Als-Nielsen B, et al. Nonabsorbable disaccharides for hepatic encephalopathy *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005.
5. Als-Nielsen B, et al. Nonabsorbable disaccharides for hepatic encephalopathy: systematic review of randomised trials. *BMJ* 2004; 328:1046-50.
6. Darego O Maclayton and Angie Eaton-Maxwell. Rifaximin for Treatment of Hepatic Encephalopathy. *Ann Pharmacother* 2009;43:77-84
7. Bass N, Mullen KD, Sanyal A, Poordad F, Neff G, Leevy C et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Eng J Med* 2010; 362: 1071-1081.
8. Rifaximina en encefalopatía hepática (hiperamonemia). Informe para la Comisión de Infecciones de Hospitales Universitarios Virgen del Rocío.Fecha 16/12/09. Disponible URL: http://genesis.sefh.es/Documents/RIFAXIMINA_HUVR_1209.doc
9. Fundación Instituto Catalán de Farmacología. Informes de nuevos medicamentos para el hospital (julio 2005). Disponible URL: http://www.icf.uab.es/hospital/Infipicf_e.htm
10. VitaliB, Turrón S, Dal Piaz F et al. Genetic and proteomic characterization of rifaximin resistance in *Bifidobacterium infantis* B107. *Microbiology* 2007;1-8
11. Leevy CB et al. Hospitalizations during the use of rifaximin versus lactulose for the treatment of hepatic encephalopathy. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 737-741.
12. Neff GW et al. Analysis of hospitalizations comparing rifaximin versus lactulose in the management of hepatic encephalopathy. *Transplantation Proceedings* 2006; 38:3552-3555.
13. Huang E et al. The cost-effectiveness and budget impact of competing therapies in hepatic encephalopathy – a decision analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26:1147-61.