# RIFAXIMINA EN ENCEFALOPATIA HEPATICA

Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital de Cabueñes
**Fecha: 12/05/2010**

## 1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

**Fármaco:** Rifaximina
**Indicación clínica solicitada:** Encefalopatía hepática (EH) aguda y crónica.
**Autores / Revisores:** Ana Lozano Blázquez
**Tipo de informe:** Adaptado. Basado en el informe de evaluación de Torelló J, Domínguez Abascal F, Hospital Universitario Virgen del Rocío, diciembre de 2009[1]
**Declaración Conflicto de Intereses de los autores:** Ningún conflicto de intereses. Ver declaración en anexo al final del informe.

## 2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

**Servicio que efectuó la solicitud**: Sección de Digestivo
**Justificación de la solicitud:** Alternativa a los tratamientos recomendados actualmente en caso de ineficacia, intolerancia o contraindicación.
**Fecha recepción de la solicitud**: 10 noviembre 2009
**Petición a título**: Consenso

## 3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO[2]

**Nombre genérico**: Rifaximina
**Nombre comercial**: Spiraxin®
**Laboratorio**: Alfa Wassermann
**Grupo terapéutico**. Denominación: Antiinfecciosos intestinales: antibióticos
Código ATC: A07AA
**Vía de administración**: Oral
**Tipo de dispensación**: Receta
**Vía de registro**: Nacional

| Presentaciones y precio | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Forma farmacéutica y dosis | Envase de x unidades | Código | Coste por unidad PVP con IVA (1) | Coste por unidad PVL con IVA |
| **Spiraxin 200 mg comprimidos recubiertos*** | 12 | 656645 | 0.76 € | 0,51 € |

(1)Apartado para cumplimentar sólo en medicamentos con posible impacto en el área de atención primaria.

## 4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA[2].

### 4.1 Mecanismo de acción.

Antibiótico del grupo de la rifampicina. La rifaximina inhibe la síntesis del ARN bacteriano al unirse a la ARN-polimerasa dependiente de ADN. Aunque las células humanas también tienen este enzima a nivel mitocondrial, parece que las rifamicinas son incapaces de atravesar las membranas mitocondriales, por lo que presenta poca citotoxicidad en seres humanos. Presenta un amplio espectro de acción sobre bacterias Gram-positivas y Gram-negativas, tanto aerobias

como anaerobias. Su utilidad en la EH se deriva de dicho efecto bactericida, pues al disminuir la carga bacteriana en intestino, disminuye también la producción de amonio y por tanto los síntomas neurológicos de la EH.

### 4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación

**- España**: Enterocolitis bacteriana resistente al tratamiento sintomático en pacientes de riesgo por patología asociada, inmunodepresión 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 hiperamoniemia. (Septiembre 1999).
**- FDA**: Tratamiento de los pacientes con ≥ 12 años con diarrea del viajero producida por cepas no invasivas de *E. coli* (mayo 2004) y como "orphan drug" para encefalopatía hepática (marzo 2010).

### 4.3 Posología, forma de preparación y administración.

La posología en adultos es de 200 mg/6 horas, administrados hasta la remisión de los síntomas, aunque no se aconseja sobrepasar los 7 días de tratamiento. Esta dosis puede ser aumentada a 400 mg/8 horas en pacientes con complicaciones. No se recomienda superar los 1600 mg/día.

### 4.4 Farmacocinética.

La Rifaximina tiene una absorción prácticamente nula en el tracto gastrointestinal (<1%) cuando se administra por vía oral y se elimina más del 97% por vía fecal de forma inalterada.

### 4.5 Características comparadas con otros medicamentos con la misma indicación disponibles en el Hospital.

| Características comparadas con otros medicamentos similares | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Nombre | Lactulosa (Duphalac®) | Neomicina (Neomicina Salvat®) | Paromomicina (Humatin®) | Rifaximina (Spiraxin®) |
| Presentación | Solución 800 mL (10 g en 15 ml) | Comprimidos 500mg | Solución 60mL | Comprimidos 200mg |
| Posología | Inicial: 30-45 mL/ 8h, según respuesta (nºdeposiciones) **10 g /8 h** | 4-12 g/día divididos en 3-4 tomas | **30 ml/ 8h** durante 5-6 días | 200mg/6h (1200mg/día) puede aumentarse hasta 400mg/8h (máximo 7 días) **400 mg / 8h** |
| Características diferenciales | Disacárido no absorbible Efectos adversos gastrointestinales | Antibiótico aminoglucósido. En cirrosis y ascitis abs sistemica puede ser mayor Riesgo sobreinfecciones | Antibiótico aminoglucósido En cirrosis y ascitis abs sistémica puede ser mayor Riesgo sobreinfecciones | |

## 5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

### 5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

La encefalopatía hepática es un síndrome neuropsiquiátrico complejo y reversible que se produce como complicación de insuficiencia hepática aguda o crónica, particularmente en la cirrosis alcohólica (~ 70% de los pacientes con hepatopatía alcohólica puede desarrollar EH). La EH se caracteriza por una depresión general del SNC con manifestaciones clínicas que van desde signos menores de alteración de la función cerebral, síntomas psiquiátricos y/o síntomas neurológicos hasta el coma profundo, teniendo un importante impacto en la calidad de vida del paciente.
En cuanto a la etiopatogenia está ampliamente aceptado que la causa de la EH es el fallo en el aclaración hepático de productos tóxicos como el amonio que tiene conocidos efectos neurotóxicos. Por este motivo, en las guías sobre el manejo de EH, se incluyen medidas cuyo objetivo es reducir el nivel de amonio, además de la identificación y corrección de factores precipitantes: Hemorragia gastrointestinal, dieta hiperproteica, infecciones (peritonitis

bacteriana espontánea), insuficiencia prerenal, alcalosis hipokaliémica, estreñimiento, hipoxia o el uso de sedantes[3].

## Metaanálisis de ensayos clínicos de rifaximina vs disacáridos no absorbibles

### Qian Jiang et al[3].

Criterios de inclusión: a) edad ≥ 18 años; b) niveles plasmáticos de amonio > 75 micromoles/L, signos y síntomas de EH mínima aguda o crónica.
Criterios de exclusión: a) Ensayos clínicos (EC) no aleatorizados; b) enfermedad psiquiátrica, insuficiencia renal y/o respiratoria, neoplasias, infecciones intercurrentes, hipersensibilidad a Rifaximina (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.
Se encuentran 7 ensayos clínicos que cumplen criterios, de los cuales 2 comparan rifaximina con lactulosa y los otros 5 la comparan con lactitol.
Se excluyo 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.
El estudio que incluyó un mayor número de pacientes y probablemente con mayor calidad metodológica corresponde al ensayo clínico aleatorizado (ECA) multicéntrico español (Mas A et al).
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).

**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 *et al.* [18] | 1993 | Italy | 21 | Grade I+ chronic | Lac 40gm/day | 21 days | NH3, asterixis, EEG |
| Mas *et al.* [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 *et al.* [21] | 1993 | Italy | 40 | Grade II–III+ chronic | Lac 60g/day | 15 days | Mental status, 'A' cancellation test, Reitan test, EEG, HE severity |
| Giacomo *et al.* [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 *et al.* [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 *et al.* [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.

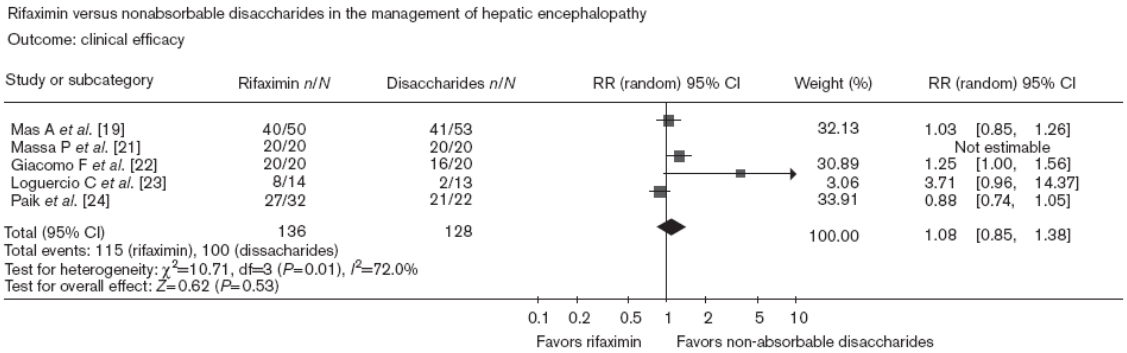

Table 3 **Results of sensitivity-analysis**

| Variable | Patients (Rifaximin/Lac or Lat) | Pooled RR | *P* |
|---|---|---|---|
| All in Italy [19,21–23] | 211 (104/107) | 1.08 (0.93, 1.27) | 0.31 |
| Acute HE [19,24] | 157 (82/75) | 0.98 (0.85, 1.13) | 0.74 |
| Chronic HE [21–23] | 96 (54/42) | 0.87 (0.40, 1.88) | 0.72 |

HE, hepatic encephalopathy; Lac, lactulose; Lat, lactitol; RR, relative risk.

**Metaanálisis de ensayos clínicos de disacáridos no absorbibles vs placebo y vs antibióticos**

**Als-Nielsen B, et al[4]. publicado también en The Cochrane Database of Systematic Reviews 2005[5]**

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).

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 Number Connection Test (NCT) y niveles plasmáticos de amonio.

Análisis por intención de tratar.

Se seleccionaron 22 ensayos clínicos, 10 de disacáridos no absorbibles frente a placebo (280 pacientes) y 12 ensayos (698 pacientes) de disacáridos no absorbibles frente a antibióticos (5 con rifaximina, 274 pacientes). La duración media de los tratamientos fue de 15 días.

*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 | High | 7 | Chronic | Lactulose/sorbitol | ‡ | | Not described | |
| Simmons 1970[21] | Parallel | High | 26 | Acute + chronic | Lactulose/glucose | 4/14 | 5/12 | 3/14 | 2/12 |
| Rodgers 1973[22] | Crossover | High | 6 | Chronic | Lactulose/sorbitol | ‡ | | 3 | |
| Germain 1973[23] | Parallel | High | 18 | Chronic | Lactulose/saccharose | 4/9 | 3/9 | None | |
| Corazza 1982[24] | Parallel | Low | 32 | Chronic | Lactulose/placebo | § | | Unknown | |
| Uribe 1987[25] | Parallel | Low | 15 | Acute | Lactitol enemas/tap water enemas | 0/10 | 4/5 | Unknown | |
| Watanabe 1997[26] | Parallel | Low | 36 | Minimal | Lactulose/no treatment | 12/22 | 11/14 | 2/22 | 1/14 |
| Shi 1997[27] | Parallel | Low | 31 | Minimal | Lactitol/glucose | § | | Unknown | |
| Li 1999[28] | Parallel | Low | 86 | Minimal | Lactulose/no treatment | 22/48 | 27/38 | Unknown | |
| Dhiman 2000[29] | Parallel | Low | 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.

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.

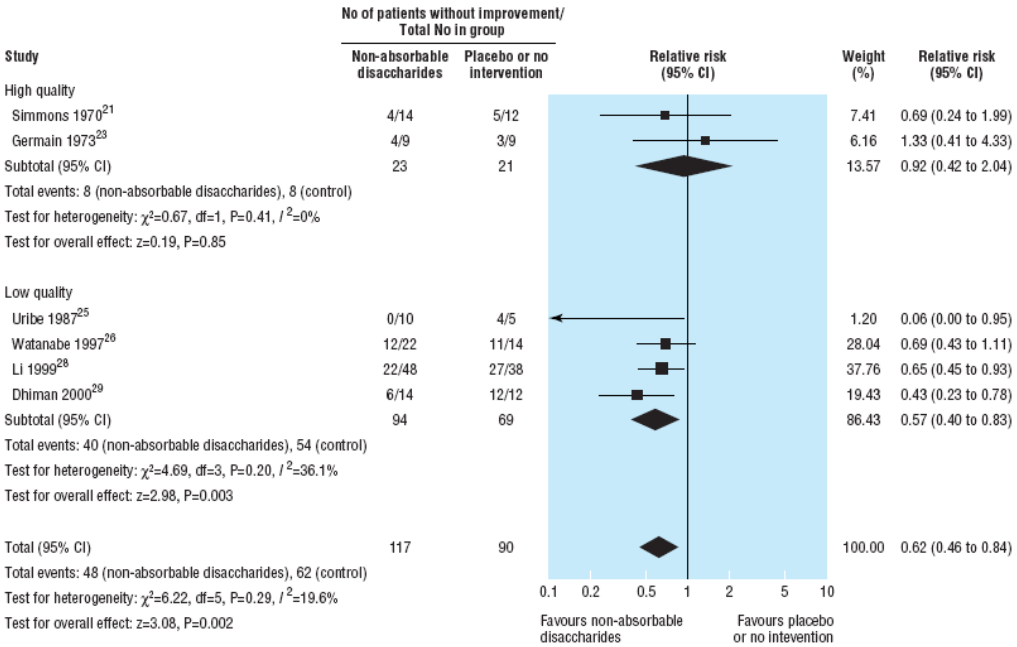


**Fig 2** Number of patients without improvement of hepatic encephalopathy in trials on non-absorbable disaccharides versus placebo or no intervention, stratified according to quality of methods

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

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.

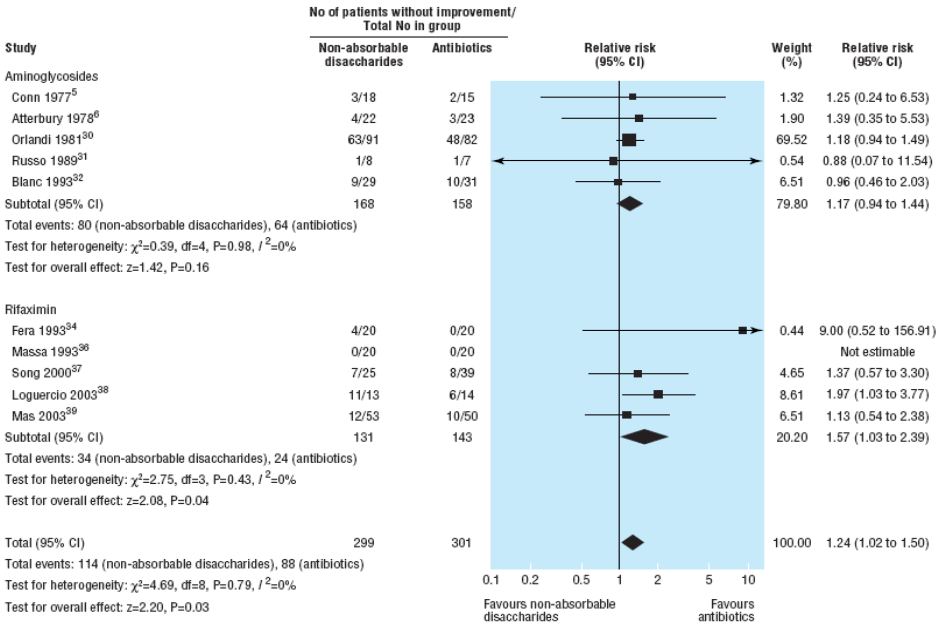


**Fig 3** Number of patients without improvement of hepatic encephalopathy in trials on non-absorbable disaccharides versus antibiotics, stratified according to type of antibiotic

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 NCT (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).

**Revisión de ensayos clínicos de Rifaximina comparada con neomicina:**

**Maclayton DO et al[6]:**
Son ensayos clínicos de baja calidad (3 de los 4 son abiertos) y con un escaso número de pacientes, en principio parece que rifaximina y neomicina tendrían una eficacia similar en el tratamiento de la EH.

| | | | |
|---|---|---|---|
| Pedretti (1991)[24] | R, DB,P | rifaximin 1.2 g/day (n = 15)<br>neomycin 3 g/day (n = 15)<br>duration of therapy: 21 days | ammonia reduction: rifaximin 181.2 ± 56.8 to 78.6 ± 20.3 vs neomycin 205.6 ± 77.7 to 118.2 ± 40.1 (p < 0.005)<br>PSE index: reduction similar (p < 0.001) |
| Di Piazza (1991)[25] | R, OL, C | rifaximin 1.2 g/day and neomycin 4.5 g/day (n = 14)<br>duration of therapy: 7 days for 4 treatments plus 4 washout periods | no significant difference between groups in degree of improvement of HE grade |
| Festi (1993)[19] | R, OL, P | rifaximin 1.2 g/day (20)<br>neomycin 3 g/day (15)<br>duration of therapy: 21 days | significant reduction of HE neuropsychiatric signs and symptoms in both groups (p < 0.001)<br>reduction faster with rifaximin, day 3 vs day 5 |
| Miglio (1997)[26] | R, OL, P | rifaximin 1.2 g/day (25)<br>neomycin 3 g/day (24)<br>duration of therapy: 14 days/mo for 6 mo | ammonia reduction: rifaximin 201.2 ± 65.6 to 88.9 ± 39.6 vs neomycin 202.1 ± 60.1 to 86.2 ± 42.9 (p < 0.001 for both groups, p = NS between groups)<br>significant reduction in HE signs and symptoms seen in both groups after 30 days of treatment (p < 0.001) |

C = crossover; DB = double-blind; DD = double-dummy; EEG = electroencephalogram; HE = hepatic encephalopathy; NS = not significant; OL = open-label; P = prospective; PSE = portosystemic encephalopathy; R = randomized.

Ensayo clínico de Rifaximina comparado con paromomicina:

**Testa R et al[7]**
Ensayo de muy baja calidad no incluido en ninguno de los metaanálisis antes expuestos[3,4,5] ni en la revisión del Annals of Pharmacotherapy[6].
Diseño: 20 pacientes con niveles elevados de NH3 y empeoramiento en el NCT o con test de Retain II). Todos recibieron durante una semana lactulosa (30g/día). Se randomizaron (no explica como) a: 1) rifamixina 400mg tid (n=10); 2) paromomicina 500mg tid; ambos grupos durante 5 días. Las variables de eficacia fueron disminución de los niveles plasmáticos de NH3 y mejora en el test NCT, aparte de datos microbiológicos sobre flora intestinal. No se evaluaron variables clínicamente relevantes.
Los resultados fueron básicamente similares. Los porcentajes están calculados a partir de la diferencia de medias entre los valores obtenidos en los días 2, 3, 4, 5 y 6 siempre respecto al valor basal (día 0). Aunque los autores afirman que en los pacientes en tratamiento con rifaximina se obtuvo un descenso más rápido de los NP de amonio y de la puntuación del NCT, cabe señalar que cuando se comparan las medias y DE entre ambos grupos con el programa CIA se constata que no existen diferencias significativas en ninguno de los días.

Ensayo clínico de Rifaximina frente a placebo:

**Bass NM et al[8].**
Ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, doble ciego controlado con placebo, evalúa la eficacia y seguridad de rifaximina, usada en combinación con lactulosa (en el 90% de los pacientes) durante 6 meses a dosis de 550 mg/12h. Los resultados indican una reducción estadísticamente significativa del riesgo de episodios de EH (reducción relativa de un 58%. HR

0,42 IC 95% 0,276-0,641; p<0,0001). A los 6 meses presentaron episodios un 22% de los tratados con rifaximina y un 46% del grupo de placebo (p<0,001; NNT=4).

Se encuentra en curso, reclutando pacientes, el ensayo RICE[9], en el que se comparan lactulosa, rifaximina y la combinación de ambos, con el objetivo de evaluar el número de hospitalizaciones y los cambios en pruebas psicométricas.

### 5.4 Evaluación de fuentes secundarias

**Guías de Práctica Clínica:**
No se han encontrado GPC actuales sobre EH.
**En Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Hepatic Encephalopathy. Am J Gastroenterol. 2001[10]:**
Se recomienda reservar el uso de antibióticos para los casos de encefalopatía crónica con escasa respuesta a disacáridos, monitorizando la posible oto, nefro y neurotoxicidad de aminoglucósidos.

**Boletines independientes:**
Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos (Servicio Vasco de Salud) fecha de evaluación (noviembre 2005)[11]. Revisión global de rifaximina para todas las indicaciones aprobadas. Clasificación: Experiencia clínica insuficiente.
Resumen: Ninguno de los estudios comparativos realizados en pacientes con encefalopatía hepática muestran diferencias estadísticamente significativas frente a los tratamientos de referencia, presentando muchos de ellos importantes limitaciones metodológicas.
RIF eventualmente seguro debido a su escasa absorción sistémica y RAM leves, si bien falta información sobre su seguridad a largo plazo y existe incertidumbre en cuanto a la incidencia e implicaciones para la práctica clínica de su potencial desarrollo de resistencias.
La utilización de RIF en cualquiera de las indicaciones autorizadas podría considerarse, exclusivamente, como alternativa a los tratamientos recomendados actualmente, en casos de ineficacia, intolerancia o contraindicación de los mismos.

## 6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

### 6.1. Descripción de los efectos adversos más significativos (por su frecuencia o gravedad)

En principio, RIF se presenta como un medicamento de buena tolerabilidad potencial, debido a 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 ≥ 2%) alteraciones gastrointestinales: estreñimiento, dolor abdominal, flatulencia, náuseas, vómitos, tenesmo rectal, urgencia de defecación y pirexia, así como cefaleas. Con menor frecuencia (≤ 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 RIF, en muchos de ellos no se describen diferencias sustanciales entre RIF y los tratamientos de referencia.
En el metaanálisis de la Cochrane[4,5] 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 et al[3] no encontró ninguna diferencia estadísticamente significativa entre disacáridos y RIF 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 RIF respecto al tratamiento con disacáridos: RR= 0.28 (0.08 – 0.95).

- La mayoría de los estudios disponibles no analizan en profundidad los potenciales problemas derivados de la absorción sistémica. En este sentido, cabe señalar que estos pacientes suelen tener cirrosis hepática y ascitis, por lo que su función renal es muy lábil, y una mucosa intestinal hiperémica por la hipertensión portal, por lo que la absorción de estos fármacos puede verse incrementada, particularmente en tratamientos prolongados con el consiguiente riesgo de toxicidad. Sin embargo, en la práctica clínica parece que dicho riesgo sería mínimo.
- La información disponible sobre el uso de RIF a largo plazo es escasa, dada la corta duración de los tratamientos en la mayoría de los estudios realizados.
- 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…). Este problema se ha documentado en diversos estudios y numerosos microorganismos; también 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 del tratamiento en España es de 7 días[12].
- Otro problema relevante podría ser la inducción de resistencias de M. 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 RIF no modifican las CIM de M. tuberculosis para rifampicina, la información es escasa y existe incertidumbre sobre este particular.

## 6.4. Precauciones de empleo en casos especiales

**-Precauciones en pediatría, embarazo, ancianos**: Utilizar con precaución en ancianos y mujeres embarazadas (categoría C) o lactantes, así como evitar su uso en menores de 12 años. En caso de obstrucción intestinal o erosión del epitelio intestinal, se podría absorber parte de la rifaximina, aunque en muy pequeñas cantidades, con el consiguiente riesgo de toxicidad. Se ha observado en estos casos una coloración rojiza de la orina, aunque parece que no presenta relevancia clínica.
**Insuficiencia Renal** No se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal
**Insuficiencia hepática** no se requieren ajustes de dosis en insuficiencia hepática
**-Contraindicaciones**: pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al medicamento (o a cualquier otro de su grupo), obstrucción intestinal o lesión intestinal ulcerosa grave.
**-Interacciones**: No se han descrito interacciones medicamentosas. No inhibe el citocromo P450.

# 7. AREA ECONÓMICA

## 7.1-Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental. Comparación con la terapia de referencia o alternativa a dosis usuales.

| Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | medicamento | | | |
| | **Rifaximina 200 mg comp** | **Paromomicina solución 60 mL** | **Neomicina 500 mg comp** | **Lactulosa sol 800 mL** |
| **Precio unitario (PVL+IVA) *** | 0,76€ | 1,67€ | 0,09€ | 3,58€ |
| **Posología** | 400 mg/8 h | 30 ml/8h | 8-24 comp/24h | 30 mL/8 h |
| **Coste día** | 4,56€ | 2,51€ | 0,72-2,16€ | 0,40€ |
| **Coste 7 días** | 31,92€ | 17,57€ | 10,5 € (5,04-15,12€) | 2,8€ |
| **Coste incremental (diferencial) * respecto a la terapia de referencia** | | 14,35 € | 21,42€ | 29,12€ |
| *Diferencia de coste global respecto al fármaco evaluado | | | | |

## 7.2.b-Coste eficacia incremental estudios publicados

**Tabla resumen de las publicaciones sobre evaluación económica/impacto sanitario**

| Referencia | Tipo de estudio | Variables y resultados | Limitaciones metodológicas |
|---|---|---|---|
| Leevy CL<br>Dig Dis Sci (2007)[13] | Estudio unicéntrico cohortes retrospectivo<br>Supervisión HªCª<br>(n=145)<br>Lactulosa 30ml/12h<br>RIF 400mg/8h<br>≥ 6 meses<br>Excluye trasplantados | Diferencias significativas a favor de RIF:<br>Media ingresos: 0,5 vs 1,6<br>Media días hospitaliz: 2,5 vs 7,3<br>Media total semanas hospitaliz: 0,4 vs 1,8<br>Menos costes por hospitalización: 14.222 $ vs 56.635 $<br>Mayor incidencia de asterixis, diarrea, flatulencia y dolor abdominal que en la cohorte tratada con lactulosa. | Carácter retrospectivo no randomizado<br>Dosis lactulosa menor que pauta habitual 30ml/8h<br>Porcentaje cumplimiento >75% significativamente mayor para RIF (92% vs31%).<br>Los costes son extrapolaciones a partir de coste medio ingreso hospitalario.<br>Datos de RAM inconsistentes respecto a lo encontrado en los metaanálisis de los ECA publicados |
| Neff GW<br>Trasplantation Proceedings (2006)[14] | Estudio de cohortes retrospectivo<br>Supervisión HªCª<br>Lactulosa 60g/d<br>(n=15)<br>RIF 400mg/8h<br>(n=24)<br>Realizado en ptes. trasplante hepático | Diferencias LACT vs RIF:<br>19 hospitalizaciones vs 3<br>Media estancia hospital (días): 5,0 (3-10) vs 3,5 (3-4)<br>Coste mensual del tratamiento: 50 $ vs 620 $<br>Media anual costes hospitalarios: 13.284 $ vs 7.958 $ | Carácter retrospectivo no randomizado<br>Los costes son extrapolaciones a partir de coste medio ingreso hospitalario. |
| Huang E<br>Aliment Pharmacol Ther (2007)[15] | Análisis coste-utilidad y coste-efectividad<br>Modelo de análisis de decisión Harkov<br>6 estrategias:<br>No tratar, lactulosa, lactitol, neomicina, RIF, RIF de rescate en fracaso de lactulosa | Estrategia menos efectiva (no tratar) y más efectiva (RIF rescate)<br>Lactulosa menos costosa y RIF la más costosa<br>Las 2 estrategias más costoefectivas son lactulosa y RIF en rescate.<br>RIF rescate vs lactulosa supone coste incremental= 2315 $/QALY<br>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.<br>Resultados basados en extrapolaciones no procedentes de ECA que hayan incluido evaluación económica.<br>Otras limitaciones metodológicas recogidas en el CRD. |

## 7.4.Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria.

Se desconoce en caso de que se incluyera en la Guía terapéutica del hospital el potencial impacto presupuestario en atención primaria en el tratamiento de la EH crónica.

# 8.- AREA DE CONCLUSIONES.

## 8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.

- **Eficacia**

- La mayoría de los ensayos clínicos no aportan resultados sobre variables de especial relevancia clínica (complicaciones/mortalidad). En el metaanálisis de la Cochrane no se encontró ninguna diferencia estadísticamente significativa entre disacáridos y antibióticos en lo que se refiere a mortalidad.
- En general los EC sobre EH muestran una eficacia similar de rifaximina respecto a disacáridos y aminoglucósidos. Si bien, en el metaanálisis de la Cochrane 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, produciendo una reducción más rápida de los niveles del amoníaco de la sangre.

➢ **Seguridad**

- El perfil de seguridad encontrado en los ensayos clínicos es fundamentalmente similar entre RIF, disacáridos y aminoglucósidos.
- Si bien, RIF podría asociarse a una menor incidencia de dolor abdominal que los disacáridos, sobre éstos existe una mucho mayor experiencia de uso (incluso a largo plazo para otras indicaciones como el estreñimiento) y por otra parte, no existe para los disacáridos la preocupación o incertidumbre de RIF respecto al potencial problema relevante que puede suponer la posible inducción de resistencias.
- Potencial ventaja de RIF respecto a aminoglucósidos en cuanto a efectos adversos sistémicos. La presencia de cirrosis hepática y ascitis, y de una mucosa hiperémica por la hipertensión portal, en la mayoría de los pacientes con encefalopatía hepática, hace que la absorción de los aminoglucósidos pueda ser superior, con el consiguiente riesgo de oto, nefro y neurotoxicidad, especialmente si se utilizan dosis elevadas y/o tratamientos prolongados.

➢ **Coste**

- Se estima la media de coste es de 4,6 € por paciente y día (2,1 € más que si el paciente se tratara con paromomicina en solución).
- El impacto presupuestario para el hospital sería discreto, si bien podría incrementarse en caso de extenderse su utilización a otros servicios (Medicina Interna) y al tratamiento y/o prevención de EH crónica en atención primaria.

**- Posibles Propuestas de clasificación:**

Incluir en la GFT *con* recomendaciones específicas: incluir para el Servicio de Digestivo en la indicación de tratamiento de la encefalopatía hepática refractaria a disacáridos no-absorbibles.

| **EVALUACIÓN: Conclusiones finales**<br>Nota: cumplimentar después de finalizar el informe de evaluación |
|---|
| Fecha de evaluación por la CFyT: 19/05/2010 Fecha de notificación: 13/09/2010<br><br>“Decisión adoptada por la CFyT” :Incluir en la GFT<br><br>En caso de condiciones de uso o restricciones, indicar:<br>Tratamiento de la encefalopatía hepática refractaria a disacáridos no-absorbibles. |

***ANEXO***

| **DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES DE LOS AUTORES/REVISORES DE LA EVALUACIÓN** |
|---|
| Los autores/revisores de este informe, Ana Lozano Blázquez declaran:<br><br>-No tener ningún contrato con las compañías farmacéuticas que tienen registrado el medicamento que se evalúa, ni tampoco con los laboratorios que compiten comercialmente con el mismo.<br><br>-No beneficiarse de ninguna beca o ayuda por parte de dichas compañías.<br><br>-No tener ninguna otra relación personal, comercial o profesional que pueda influir en la valoración objetiva y científica del medicamento |

Nombre, fecha y firma**:**

-Hacer constar en caso de no cumplir alguno de estos requisitos anteriores
-Hacer constar si se participa como investigador en un ensayo clínico cuyo promotor es el laboratorio cuyo medicamento que se evalúa.

**Instrucciones "Declaración de conflicto de intereses":**

**-Se consideran contrato, becas y ayudas:**

**-De importe superior a 2.000 € anuales**
**-Vigentes en la actualidad y en el periodo de un año anterior a la fecha de la declaración.**
**-Contratos para actividades promocionales de los laboratorios como por ejemplo participación como ponente en mesas redondas, simposiums y presentaciones de nuevos medicamentos organizadas por las compañías farmacéuticas**
**-Cualquier tipo de beca o ayuda financiada por el laboratorio de forma directa.**
**-Cualquier otra relación que los autores consideren de interés declarar**

**-No se consideran para la declaración de conflicto de intereses**

**-Ayudas puntuales para asistencia a cursos y congresos**
**-Participación como ponente en actividades docentes y científicas organizadas por sociedades científicas**

## 9.- BIBLIOGRAFÍA.

[1] Torelló J, Domínguez Abascal F. Informe de Rifaximina en encefalopatía hepática (hiperamoniemia). Hospital Universitario Virgen del Rocío, diciembre de 2009. Dispnoble en: http://genesis.sefh.es/
[2] Ficha técnica especialidad Spiraxin®. Disponible en: https://sinaem4.agemed.es:443/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=62250&formato=pdf&formulario=FICHAS
[3] Jiang Q, Jiang X-H, Zheng M-H, Jiang L-M, Chen Y-P, Wang L. Rifaximin versus nonabsorbable disaccharides in the management of hepatic encephalopathy: a meta-analysis. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology 2008, 20:1064–1070*
[4] Als-Nielsen B, Gluud LL, Gluud C. Nonabsorbable disaccharides for hepatic encephalopathy: systematic review of randomised trials. BMJ 2004; 328:1046-50. Disponible en: http://www.bmj.com/cgi/content/full/328/7447/1046
[5] Als-Nielsen B, Gluud LL, Gluud C. Nonabsorbable disaccharides for hepatic encephalopathy The Cochrane Database of Systematic Reviews 2005.
[6] Maclayton DO, Eaton-Maxwell A. Rifaximin for Treatment of Hepatic Encephalopathy. *Ann Pharmacother* 2009;43:77-84.
[7] Testa R, Eftimiadi C, Sukkar GS, de Leo C, Rovida S, Schito GC, et al. A non-absorbable rifamycin for treatment of hepatic encephalopathy. Drugs Exptl Clin Res 1985; 11 (6):387-392.
[8] Bass N, Mullen K, Sanyal A, Poordad F, Neff G, Leevy CB et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. N Engl J Med 2010; 362 (12):1071-1081.
[9] http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00364689?term=rice+rifaximin&rank=1
[10] Blei AT, Córdoba J; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Hepatic Encephalopathy. Am J Gastroenterol. 2001 Jul;96(7):1968-76
[11] Rifaximina. Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos, Servicio Vasco de Salud. Noviembre 2005.
[12] Fundación Instituto Catalán de Farmacología. Informes de nuevos medicamentos para el hospital (marzo 2010). Disponible en: http://www.icf.uab.es/hospital/informes/cast/2010/IPI0410rifaximina-es.pdf
[13] Leevy CB, Phillips JA. Hospitalizations during the use of rifaximin versus lactulose for the treatment of hepatic encephalopathy. Dig Dis Sci 2007; 52: 737-741.
[14] Neff GW, Kemmer N, Zacarías VC, Kaiser T, Duncan C, McHenry R et al. Analysis of hospitalizations comparing rifaximin versus lactulose in the management of hepatic encephalopathy. Transplantation Proceedings 2006; 38:3552-3555.
[15] Huang E, Esrailian E, Spiegel BM. The cost-effectiveness and budget impact of competing therapies in hepatic encephalopathy – a decision analysis. Aliment Pharmacol Ther 2007; 26:1147-61.