



RIFAXIMINA (SPIRAXIN®)

Encefalopatía hepática

Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica

Fecha 25/06/10

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Rifaximina

Indicación clínica solicitada: Tratamiento de la encefalopatía hepática (hiperamoniémica). También útil en el tratamiento de la diarrea por sobrecrecimiento bacteriano.

Autores / Revisores: Dra. Alzueta /Dra. Ortega

Declaración Conflicto de Intereses de los autores: Ninguna

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN:

Facultativo que efectuó la solicitud: XXXXXX

Servicio: XXXXXXXX

Justificación de la solicitud: Se solicita por ausencia de nefrotoxicidad y ototoxicidad y menores problemas de resistencias a antibióticos. Medicamento en el formulario con el que se puede comparar: Humatin.

Fecha recepción de la solicitud: 31/05/10

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO.

Nombre genérico: Rifaximina

Nombre comercial: Spiraxin®,

Laboratorio: Bama-Geve S.L.

Grupo terapéutico. Antiinfecciosos intestinales: antibióticos

Código ATC: A07AA11

Vía de administración: oral

Tipo de dispensación: Receta médica. Incluido en SNS.

Presentaciones:

| Presentaciones y precio | | | | |
|-----------------------------|----------------------|---------|------------------------------|------------------------------|
| Forma farmacéutica y dosis | Envase de x unidades | Código | Coste por unidad PVP con IVA | Coste por unidad PVL con IVA |
| Spiraxin® 200mg comprimidos | 12 | 6566459 | 9,21 € | 6,1€ |

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

4.1 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 (a) 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.

Pertenece al 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 encefalopatía hepática se deriva de dicho efecto bactericida, pues al disminuir la carga bacteriana en el intestino, disminuye también la producción de amonio y por tanto los síntomas neurológicos de la encefalopatía hepática.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación

AEMPS(Septiembre 1999)

- 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.
- Profilaxis pre y post operatoria en cirugía del tracto gastrointestinal.
- **Terapia coadyuvante en la hiperamonemia.**

FDA.

Tratamiento de los pacientes con diarrea del viajero producida por cepas no invasivas de E. coli y como medicamento huérfano para encefalopatía hepática.

Disminuir la recurrencia de encefalopatía hepática en pacientes mayores de 18 años.

4.3 Posología, forma de preparación y administración.

La posología media recomendada en adultos es de 200 mg (1 comprimido) 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. No se recomienda superar los 1600mg /día. Se aconseja no sobrepasar los 7 días de tratamiento.

4.4 Farmacocinética.

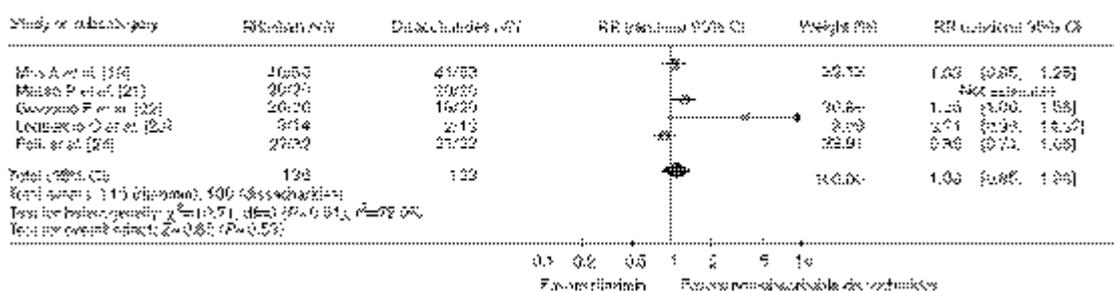
La Rifaximina tiene una absorción escasa en el tracto gastrointestinal (inferior al 1%) cuando se administra por vía oral, tal y como muestran los estudios farmacocinéticos realizados con el fármaco.

La farmacocinética de 400 mg de Rifaximina, en una única administración oral en sujetos adultos en ayunas, se caracteriza por un valor medio de Cmax no superior a 5ng/ml y de AUC no superior a 15 ng.h/ml. La precisión en la determinación de los valores es posible a través del uso de métodos analíticos altamente sensibles que permiten la determinación de los niveles plasmáticos de Rifaximina con una sensibilidad de 0,5 ng/ml. La excreción urinaria de Rifaximina en hombres después de la administración por vía oral no supera el 0,4% de la dosis administrada.

Estudios comparativos de farmacocinética han demostrado que formas polimorfas de Rifaximina diferentes a la forma a poseen una absorción notablemente mayor.

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

| NOMBRE | RIFAXIMINA (SPIRAXIN®) | LACTULOSA (DUPHALAC®) | PAROMOMICINA (HUMATIN®) | NEOMICINA (NEOMICINA®) |
|-------------------------------|---|---|--|--|
| Presentación | Comprimidos recubiertos de 200mg | Sobre 10g en 15 mL | Cápsulas 250mg Solución 60mL | Comprimidos de 500 mg |
| Posología | 200mg/6horas puede aumentarse hasta 400mg/8h (máximo 7 días) | Inicial: 30-45 mL /8h | 4g/día repartidos en 2-4 tomas durante 5-6 días 30mL/8horas | 4-12 g/día divididos en 3-4 tomas al día |
| Características diferenciales | Coadyuvante en hiperamonemia Escasa absorción (<1%) Contraindicado en pacientes con obstrucción intestinal y lesiones ulcerativas graves intestinales. No interacciones vía CYP450 No ajuste en IH | Antihiperamonémico. (Galactosa+Fructosa) Se transforma en ácido láctico y ácido acético, reduciendo la absorción de amoníaco. Controles analíticos frecuentes por pérdida de electrolitos. Laxante osmótico | Aminoglucósido Coadyuvante del coma hepático Reducción de dosis en IR. Ototoxicidad y neurotoxicidad a dosis altas | Aminoglucósido Antihiperamonémico Antidiarreico y antibacteriano de acción local digestiva. Escasa absorción oral (<3%) Ototoxicidad y neurotoxicidad a dosis altas |



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 español realizado por Mas A et al⁴:

El ensayo de Mas A et al⁴: es un 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. Se randomizaron 103 pacientes con encefalopatía hepática aguda (grados I-III) a recibir rifaximina (50 pacientes, 400mg/8h) o lactitol (53 pacientes, 20g/8h) durante un periodo de tiempo de 5-10 días. La variable 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.

| Variable evaluada en el estudio | Rifaximina (n=50) | | Lactitol (n=53) | | P (entre ttos) |
|--------------------------------------|-------------------|-----------------|------------------|------------------|----------------|
| | 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 (1-3) | 0.0(0-4)* | Ns |
| Aterixis(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 |
| Índice 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 vs basal; **p< 0.05 vs basal; Ns: No significativo. NCT = number conenection test type A, EEG= electroencefalograma, PSE = Índice de encefalopatía portal-sistémica (calculado teniendo en consideración 5 componentes: estado mental, presencia e intensidad de asterixis, el tiempo en hacer el NCT, anomalías en electroencefalograma, niveles de amonio).

Metaanálisis de ensayos clínicos de **disacáridos no absorbibles vs placebo y vs antibióticos**^{5,6}

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: número de pacientes sin mejoría de la EH y mortalidad por todas las causas. Se considera 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.

a) **Disacáridos no absorbibles vs placebo**

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.**

Table 1 Randomised trials of non-absorbable disaccharides versus placebo or no intervention 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 | Control | Experimental | Control |
| Blongton 1969 ²³ | 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 1975 ²² | Crossover | High | 6 | Chronic | Lactulose/sorbitol | ‡ | | 3 | |
| Germain 1975 ²¹ | Parallel | High | 18 | Chronic | Lactulose/saccharose | 4/9 | 3/9 | None | |
| Corazza 1982 ²⁴ | Parallel | Low | 32 | Chronic | Lactulose/placebo | § | | Unknown | |
| Urbe 1987 ²⁵ | Parallel | Low | 15 | Acute | Lactulol enemas/top 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 | Lactulol/glucose | § | | Unknown | |
| Li 1999 ²⁸ | Parallel | Low | 86 | Minimal | Lactulose/no treatment | 22/48 | 27/38 | Unknown | |
| Dhiran 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.

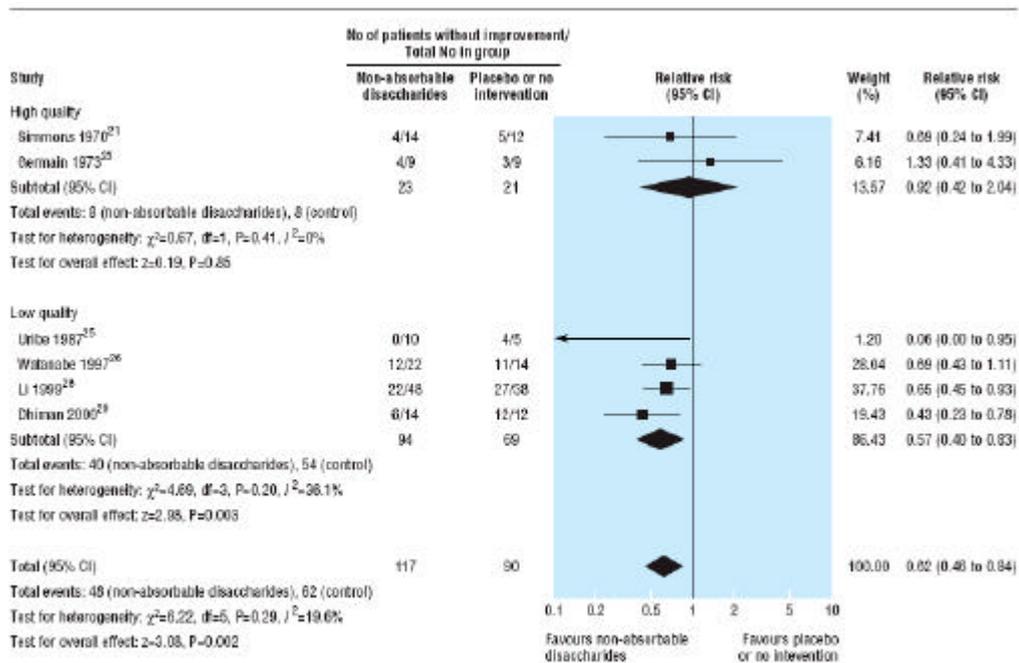


Fig 2 Number of patients without improvement of hepatic encephalopathy in trials on non-absorbable disaccharides versus placebo or no intervention, stratified according to quality of methods

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

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 [μg]/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)

Table 2. Randomized trials on non-absorbable disaccharides versus antibiotics in treatment of acute-on-chronic hepatic encephalopathy

| Year (ref) | Study design | Quality | No. of patients enrolled | Type of hepatic encephalopathy | Exposure/Intervention (antibiotic) | No. of patients without improvement | | No. of deaths | |
|--------------------|--------------|---------|--------------------------|--------------------------------|---|-------------------------------------|-------------|------------------------------|-------------|
| | | | | | | Non-absorbable disaccharides | Antibiotics | Non-absorbable disaccharides | Antibiotics |
| 1977 ² | Open | High | 88 | Grade 3 | Lactulose + rifampicin/eryth + sulfolol | 3/18 | 2/15 | 0 | 0 |
| 1978 ⁵ | Open | High | 42 | Grade 3 | Lactulose + rifampicin/eryth + sulfolol | 4/22 | 3/23 | 1/28 | 1/24 |
| 1981 ¹⁰ | Open | High | 170 | Grade 3 + chronic | Lactulose/rifaximin + rifampicin/eryth + sulfolol | 63/91 | 48/82 | 0 | 1/5 |
| 1981 ¹⁰ | Controlled | Low | 10 | Grade 3 | Lactulose/rifaximin | 0/2 | 0/2 | 0 | 0 |
| 1988 ²¹ | Open | Low | 24 | Grade 3 | Lactulose/rifaximin | 1/8 | 1/7 | 0 | 0 |
| 1988 ²¹ | Controlled | Low | 86 | Grade 3 | Lactulose + rifampicin + placebo/eryth + rifampicin + placebo | 1/8 | 1/7 | 0 | 0 |
| 1992 ²² | Controlled | Low | 40 | Grade 3 | Lactulose + rifampicin + placebo/eryth + rifampicin + placebo | 0/20 | 0/20 | 0 | 0 |
| 1994 ²³ | Controlled | Low | 21 | Grade 3 | Lactulose/rifaximin | 0/2 | 0/2 | 0 | 0 |
| 1994 ²³ | Controlled | High | 40 | Grade 3 | Lactulose + rifampicin + placebo/eryth + rifampicin + placebo | 0/20 | 0/20 | 0 | 0 |
| 2000 ²⁷ | Controlled | Low | 66 | Grade 3 | Lactulose/rifaximin | 2/25 | 0/20 | 0 | 0 |
| 2003 ²⁸ | Controlled | Low | 27 | Grade 3 | Lactulose + rifampicin + placebo/eryth + rifampicin + placebo | 1/13 | 0/14 | 0 | 0 |
| 2003 ²⁸ | Controlled | High | 100 | Grade 3 | Lactulose + rifampicin + placebo/eryth + rifampicin + placebo | 12/53 | 10/50 | 0 | 0 |

*Quality was assessed according to treatment and outcome according to Jadad score. †Improvement defined as partial or complete resolution of clinical or laboratory features of hepatic encephalopathy. ‡Improvement and death were considered as equally effective outcomes. §Not included due to low quality. ¶Exact number of deaths in each intervention group not reported and therefore it was not possible to perform attribution to our comparative statistic.

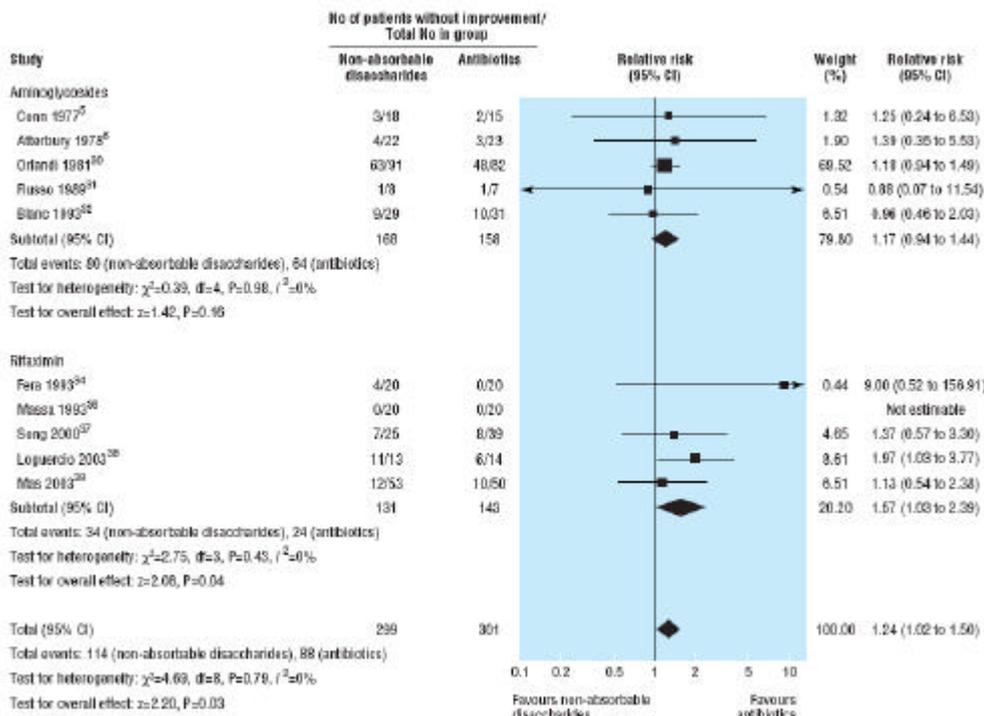


Fig 3. Number of patients without improvement of hepatic encephalopathy in trials on non-absorbable disaccharides versus antibiotics, stratified according to type of antibiotic.

Revisión de ensayos clínicos de Rifaximina comparada con neomicina⁷.

Aunque al tratarse de 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.

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

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

En principio, rifaximina se presenta como un medicamento de buena tolerancia potencial, debido a su escasa absorción sistémica.

En general, los efectos adversos asociados al uso de rifaximina 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 (\leq 2%) y según datos postcomercialización, en pacientes tratados con rifaximina 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.

De forma general, los estudios señalan mejor tolerabilidad de rifaximina, en muchos de ellos no se describen diferencias sustanciales entre rifaximina 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 al³. Rifaximina vs disacáridos no absorbibles

- No encontró ninguna diferencia estadísticamente significativa entre disacáridos y rifaximina en lo que se refiere a diarrea: RR= 0.90 (0.17 – 4.70).
- Sólo 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).

Advertencias y precauciones de uso:

- Contraindicada en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al medicamento (o a cualquier otro de su grupo), obstrucción intestinal o lesión intestinal ulcerosa grave.
- Utilizada con precaución en ancianos y mujeres embarazadas (categoría C) o lactantes, así como evitar su uso en menores de 12 años.
- No se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal y no se requieren ajustes de dosis en insuficiencia hepática.
- 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.
- No se han descrito interacciones medicamentosas. No inhibe el citocromo P450.

Limitaciones e incertidumbres sobre seguridad:

- Escaso tamaño muestral y baja calidad metodológica de los EC realizados
- Limitaciones inherentes a los sistemas de notificación espontánea
- 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 rifaximina 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.

- 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 rifaximina no modifican las CMI de M. tuberculosis para rifampicina, la información es escasa y existe incertidumbre sobre este particular.

Paramomicina y neomicina:

- La absorción oral es muy escasa (<3%), aunque puede aumentar en caso de alteraciones del peristaltismo intestinal o alteraciones en la mucosa gastrointestinal (inflamación, erosión).
- Los efectos adversos son raros, aunque pueden resultar graves. Las reacciones adversas son más frecuentes con la administración de dosis elevadas y con tratamientos prolongados superiores a 3 días, como en el caso de la encefalopatía hepática. Ello podría dar lugar a fenómenos de ototoxicidad, nefrotoxicidad y neurotoxicidad. Además, como se ha dicho anteriormente, la frecuente presencia de cirrosis hepática y ascitis, y de una mucosa hiperémica por la hipertensión portal, hace que la absorción de neomicina pueda ser superior. De todo ello se deduce que el potencial riesgo de toxicidad derivada de la administración oral de aminoglucósidos está aumentado en este tipo de pacientes.
- Se han descrito interacciones con varios fármacos, entre ellos anticoagulantes orales, metotrexato y digoxina.
- En pacientes ancianos es normal una reducción de la funcionalidad renal, por lo que se aconseja extremar las precauciones y no sobrepasar las dosis recomendadas.

7. AREA ECONÓMICA

7.1-Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental.

Las estimaciones económicas se han realizado teniendo en cuenta las recomendaciones posológicas habituales que constan en la ficha técnica de cada una de las alternativas terapéuticas.

| NOMBRE | RIFAXIMINA (SPIRAXIN®) CP 200MG | LACTULOSA (DUPHALAC®) sobres 10g 15m | PAROMOMICINA (HUMATIN®) | NEOMICINA (NEOMICINA®) CP 500MG |
|-------------------------------|--|--|--|--|
| Precio unitario (PVL+ IVA) | 0,51€ | 0,1€ | Cápsulas 250mg: 0,21 Sol. 125mg/5mL 60mL: 1,67 | 0,09€ |
| Posología | 200mg/6horas puede aumentarse hasta 400mg/8h (máximo 7 días) | Inicial: 30-45 mL /8h | 4g/día repartidos en 2-4 tomas durante 5-6 días | 4-12 g/día divididos en 3-4 tomas al día |
| Coste día | 2,04-3,06€ | 0,6-0,9€ | Cp:3,36€ Sol: 4,45€ | 0,72-2,16€ |
| Coste tratamiento 7 días | 14,28-21,42€ | 4,2-6,3€ | Cp:23,52€ Sol:31,15€ | 5,04-15,12€ |

*calculado para un paciente de 70Kg.

Para la indicación de evitar una encefalopatía hepática en pacientes en remisión de encefalopatía hepática recurrente, el tratamiento durante 6 meses a dosis de 600 mg 2 veces al día (similar a 550 mg 2 veces al día, utilizada en el EC de rifaximina vs placebo⁹), supondría 3,06€ al día, 550,8 € en 6 meses y considerando una RAR de encefalopatía hepática del 23,9% vs placebo, supondría un coste de 2304€ el evitar una encefalopatía hepática, pero si además consideramos que con la rifaximina se evitan hospitalizaciones, RAR 9% y considerando el coste de la hospitalización, supongamos 3 días a un coste de 1200€ (1200x0,09 = 108€, 550-108€= 442€, 442/0,239= 1849€), resultaría que si tratamos a los pacientes con rifaximina en lugar de placebo costaría 1849€ evitar una encefalopatía hepática en 6 meses.

8.- ÁREA DE CONCLUSIONES.

El tratamiento farmacológico recomendado habitualmente en la encefalopatía consiste en la administración de lactulosa o lactitol. Como alternativa, también se pueden utilizar antibióticos con actividad local (rifaximina, paramomicina, neomicina) con el objetivo de reducir las bacterias productoras de ureasa.

La mayoría de los ensayos clínicos con las diferentes alternativas se han realizado con escasos pacientes y son de baja calidad metodológica, siendo por otra parte difícil evaluar la eficacia de esta complicación.

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 ensayos clínicos 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 con PSE crónico, produciendo una reducción más rápida de los niveles del amoníaco de la sangre.

El perfil de seguridad encontrado en los ensayos clínicos es fundamentalmente similar entre rifaximina, disacáridos y aminoglucósidos.

Si bien, rifaximina 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, existe la preocupación o incertidumbre respecto al potencial problema relevante que puede suponer la posible inducción de resistencias. También existe una potencial ventaja de rifaximina 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.

El coste por paciente durante los 7 días de tratamiento es de 14 a 21€, muy superior al coste con lactulosa de 4 a 6€, superior al coste con neomicina de 5 a 15€, per inferior al coste con paromomicina 23€.

Recomendamos la inclusión de Rifaximina en el formulario de la CUN para hiperamoniemia en pacientes que no han respondido o no toleran disacáridos, como la lactulosa. Así mismo recomendamos retirar del formulario la Paromomicina (Humatin®).

9.- BIBLIOGRAFÍA.

1. *Informe de evaluación de Rifaximina del Hospital Virgen del Rocío. (16/12/2009)*
2. Ficha técnica Rifaximina de AEMPS.
3. 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
4. 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
5. Als-Nielsen B, et al. Nonabsorbable disaccharides for hepatic encephalopathy *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005.
6. Als-Nielsen B, et al. Nonabsorbable disaccharides for hepatic encephalopathy: systematic review of randomised trials. *BMJ* 2004; 328:1046-50.
7. Maclayton DO et al. Rifaximin for treatment of hepatic encephalopathy. *Ann Pharmacotherapy* 2009; 43:77-84.
8. Testa R et al. A non-absorbable rifamycin for treatment of hepatic encephalopathy. *Drugs Exptl Clin Res* 1985; XI (6):387-392.
9. Bass N. et al. Rifaximin Treatment in Hepatic Encephalopathy. *N Engl J Med* 2010;362:1071-81.