

07/2006

Rifaximina (Zaxine[®], Spiraxin[®])

Un antibiótico sin un lugar claro en la terapéutica

Clasificación del potencial terapéutico: Tipo D
Información insuficiente.

Indicaciones terapéuticas¹

La rifaximina está indicada en la enterocolitis bacteriana resistente al tratamiento sintomático en pacientes de riesgo (por patología asociada, inmunodepresión o edad avanzada), en la colitis pseudomembranosa en pacientes resistentes a la vancomicina y en la diverticulitis aguda. También como profilaxis pre y post operatoria en cirugía del tracto gastrointestinal y como terapia coadyuvante en la hiperamoniemia.

Mecanismo de acción y farmacocinética¹

La rifaximina es una nueva molécula antibiótica bactericida, con un amplio espectro de acción sobre bacterias Gram-positivas y Gram-negativas, tanto aerobias como anaerobias. Su absorción en el tracto gastrointestinal es prácticamente nula (< 1%), lo que favorece la concentración del fármaco en la luz intestinal y, sobre todo, en las heces en forma activa. La elevada concentración de 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 se altera.

Posología y forma de administración¹

Se administra por vía oral. En adultos la posología media recomendada es de 200 mg 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.

Eficacia clínica

El tratamiento de la diarrea infecciosa ha sido analizado en una serie de estudios que en su mayoría señalan que la rifaximina podría acortar la duración de la diarrea en 1-2 días². En ninguno de ellos se compara la rifaximina frente a los antibióticos considerados de elección en estos casos y la práctica to-

talidad de los mismos presentan limitaciones en su diseño o metodología que dificultan la valoración de sus resultados.

En la diarrea del viajero causada principalmente por *E. Coli*^{3,4}, hay dos estudios doble ciego, aleatorizados, sobre 380 pacientes en total que han mostrado cierta eficacia de rifaximina frente a placebo. La eficacia y seguridad es comparable a trimetoprim/sulfametoxazol (TMP/SMX)⁵ y ciprofloxacino⁶ en pacientes con diarrea de este tipo en dos estudios comparativos, aleatorizados, a doble ciego, realizados por el mismo equipo de trabajo en 72 y 187 pacientes respectivamente. Posiblemente el TMP/SMX no sería el comparador adecuado en estos individuos y, en cualquier caso, estos pacientes no serían candidatos a un tratamiento antibiótico al no presentar diarrea grave.

Dada su actividad *in vitro* frente a *C. difficile* y su escasa absorción gastrointestinal, la rifaximina se ha propuesto como un antibiótico de utilidad potencial en la diarrea asociada a dicho microorganismo, como es la colitis pseudomembranosa^{7,8}. Un pequeño estudio abierto, mostraba una eficacia similar a vancomicina en este tipo de pacientes^{7,8}.

Para el tratamiento de la diverticulitis colónica sintomática no complicada se han realizado dos estudios de diseño abierto^{9,10} y en otro multicéntrico, aleatorizado, doble ciego¹¹. En estos estudios se señala que la rifaximina (asociada a suplementos de fibra) en tratamientos intermitentes de 12 meses, redujo significativamente la sintomatología de los pacientes frente a la administración de suplementos de fibra como único tratamiento. Sin embargo, dichos estudios presentan limitaciones metodológicas importantes. En ninguno de ellos se ha clarificado si la utilización de rifaximina podría prevenir las complicaciones asociadas a esta situación clínica (obstrucción, perforación, fistula, hemorragia rectal), lo cual constituye uno de los principales objetivos del tratamiento y, por consiguiente, debería de considerarse la variable más relevante¹². No se dispone de estudios comparativos entre rifaximina y otros antibióticos utilizados en el tratamiento de la diverticulitis colónica. Por otra parte, sería deseable la realización de estudios a más largo plazo que permitieran establecer su eficacia para prevenir las complicaciones¹².

En encefalopatía hepática, como tratamiento coadyuvante para reducir la hiperamonemia, ha sido evaluada en una serie de estudios comparativos frente a otros tratamientos utilizados en esta situación clínica: lactulosa, lactitol y neomicina¹³⁻¹⁹ y en una reciente revisión sobre el tema²⁰. Las variables de eficacia clínica analizadas en los mismos incluyen parámetros relativos al estado mental, asterixis, pruebas temporales de conexión numérica, frecuencia media de ciclos del electroencefalograma y concentraciones plasmáticas de amoniaco, entre otros. En ninguno de ellos se encontraron diferencias significativas en cuanto a su eficacia entre rifaximina y los tratamientos de referencia, si bien algunos describen mejor tolerabilidad de rifaximina y una respuesta algo más rápida en algunos de los parámetros analizados.

Los resultados de estos estudios pueden considerarse poco relevantes debido a que presentan ciertas limitaciones metodológicas²¹. Así, los propios autores de algunos de estos estudios señalan la necesidad de realizar otros con mayor número de pacientes y a más largo plazo, que permitan establecer de forma definitiva el papel de la rifaximina en el tratamiento de esta situación clínica, así como clarificar la pauta de administración más adecuada y su seguridad a largo plazo. En un estudio de publicación más reciente, con mayor número de pacientes (n=103), se observó una eficacia similar entre rifaximina y lactitol, aunque se señala que la rifaximina fue significativamente superior a lactitol en dos parámetros: reducción de los niveles plasmáticos de amoniaco y mejora del EEG²¹.

En una revisión reciente sobre rifaximina⁷, se hace referencia a dos estudios, de publicación relativamente antigua, en los que se concluye que la administración de rifaximina previamente a intervenciones quirúrgicas de colon, reduce la presencia de microorganismos patógenos de la flora bacteriana intestinal y podía prevenir (con eficacia comparable a gentamicina y paromomicina) la aparición de infecciones postoperatorias. En otro estudio publicado con posterioridad, se observó que la asociación de rifaximina con cefotaxima, presentaba resultados más favorables que la administración de cefotaxima sola para prevenir la aparición de infecciones postoperatorias en este tipo de intervenciones quirúrgicas²². Sin embargo, los propios autores proponen la realización de estudios adicionales, con mayor tamaño de muestra y comparativos frente a los antibióticos considerados de elección en estos casos (principalmente cefalosporinas y aminoglucósidos), que permitan establecer la pauta de rifaximina más adecuada y ayuden a establecer su papel definitivo como profilaxis antibiótica en cirugía abdominal⁷.

Reacciones adversas¹

Raramente se han descrito, en algún caso aislado, reacciones alérgicas por hipersensibilidad individual a la rifaximina y que se manifiesta como reacción cutánea en forma de urticaria. En algún caso se ha descrito también la aparición de náuseas después de la administración del fármaco y que han remitido espontáneamente sin necesidad de interrumpir el tratamiento.

Contraindicaciones y precauciones¹

Está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a la rifaximina (o a cualquier otro de su grupo), obstrucción intestinal o lesión intestinal ulcerosa grave. Se debe utilizar con precaución en ancianos y mujeres embarazadas (categoría C) o lactantes, así como evitar su uso en menores de 12 años y en pacientes con insuficiencia renal o hepática, en los que no se ha establecido su seguridad^{1,23,24}.

Durante tratamientos prolongados a dosis elevadas, o en caso de lesión intestinal, pudiera producirse una ligera absorción del producto (< 1%) y provocan una coloración rojiza de la orina, sin importancia relevante.

Interacciones¹

Dado que la rifaximina se absorbe en un porcentaje inferior al 1% en el tracto gastrointestinal, puede descartarse cualquier tipo de interacción farmacológica a nivel sistémico.

Conclusión

La bibliografía publicada sobre rifaximina es extensa pero, paradójicamente, las características de los estudios realizados imposibilitan establecer su papel en cada una de las indicaciones para las que ha sido autorizado. En este sentido, sería deseable la realización de estudios con mayor tamaño de muestra, comparativos frente a otros tratamientos y de mayor duración, que permitan clarificar (entre otras cuestiones) su seguridad a largo plazo y el desarrollo de resistencias. En cualquier caso, parece que por el momento, la utilización de rifaximina 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.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Fichas Técnicas de Spiraxin® y Zaxine®.
2. Ericsson CD et al. Rifaximin in the treatment of infectious diarrhea. *Chemotherapy* 2005; 51(suppl1): 73-80.
3. Steffen R et al. Therapy of travelers' diarrhea with rifaximin on various continents. *Am J Gastroenterol* 2003; 98(5): 1073-8.
4. Infante RM et al. Enteroaggregative Escherichia coli diarrhea in travelers: response to rifaximin therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2(2): 135-8.
5. DuPont HL et al. Rifaximin: a nonabsorbed antimicrobial in the therapy of traveler's diarrhea. *Digestion* 1998; 59(6):708-14.
6. DuPont HL et al. Rifaximin versus ciprofloxacin for the treatment of traveler's diarrhea: a randomized, double-blind clinical trial. *Clin Infect Dis* 2003;33(11):1807-15.
7. Scarpignato C et al. Rifaximin, a poorly absorbed antibiotic: pharmacology and clinical potential. *Chemotherapy* 2005; 51(S1):36-66.
8. Bricker E et al. Tratamiento antibiótico para la diarrea asociada a Clostridium difficile en adultos (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Puls, 2005 n° 3. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2005 iss 3. Chichester, UK: John Wiley & Son, Ltd.)
9. Papi C et al. Efficacy of rifaximin on symptoms of uncomplicated diverticular disease of the colon. A pilot multicentre open trial. *Ital J Gastroenterol* 1992; 24(8):452-6.
10. Latella G et al. Rifaximin improves symptoms of acquired uncomplicated diverticular disease of the colon. *Int J Colorectal Dis* 2003; 18(1):55-62.
11. Papi C et al. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9(1):33-9.
12. Papi C et al. *Chemotherapy* 2005;51(S1): 110-4.
13. Di Piazza S et al. *Ital J Gastroenterol* 1991; 23(7):403-7.
14. Pedretti G et al. *Ital J Gastroenterol* 1991; 23(4):175-8.
15. Massa P et al. *Eur J Clin Res* 1993; 4:7-18.
16. Fera G et al. *Eur J Clin Res* 1993; 4:57-66.
17. Bucci L et al. *Curr Med Res Opin* 1993; 13(2):109-18.
18. Miglio F et al. *Curr Med Res Opin* 1997; 13(10):593-601.
19. Loguercio C et al. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2003; 49(1):53-62.
20. Zeneroli ML et al. *Chemotherapy* 2005; 51(S1): 90-5.
21. Mas A et al. *J Hepatol* 2003; 38(1):51-8.
22. Bresadola F et al. *Ann Ital Chir* 1992; 63(2):201-7.
23. XifaxanTM (rifaximin) Tablets. May 21, 2004. Disponible en URL: <http://www.salix.com/pdf/XifaxanPI.pdf> [consultado el 14-11-2005]
24. Pakyz AL. *Ann Pharmacother* 2005; 39(2):284-9.

Especialidades comercializadas con rifaximina

NOMBRE REGISTRADO	PRESENTACIÓN	PRECIO
Zaxine®, Spiraxin®	200 mg 12 compr. recub.	9,11 €

PRINCIPIO ACTIVO	COSTE T° DÍA	PRINCIPIO ACTIVO	COSTE T° DÍA
Rifaximina	0,61 €	Lactitol	0,16 €
TMP/SMX	0,35 €	Amoxi/clavulánico	0,61 €
Ciprofloxacino	1,23 €	Neomicina	0,61 €
Metronidazol	0,81 €	Paromomicina	3,67 €
Vancomicina	17,08 €	Clindamicina	1,34 €
Lactulosa	0,11 €	Eritromicina	0,86 €



INFORMACIÓN:

Servicio de Prestaciones Farmacéuticas Plaza de la Paz s/n, 4ª planta - 31002 Pamplona T 848429047 F 848429010