

Rifaximina en el tratamiento de la encefalopatía hepática

Carlos Aruta V.¹, Oscar Ojeda V.², Hernán Arancibia I.²,
Cristian Contreras V.², Pedro Guerrero B.² y Juan Pablo Arancibia P.¹

Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy

Pregunta Clínica

En pacientes con cirrosis hepática, con antecedente de haber presentado episodios recientes de encefalopatía hepática (EH) y que se encuentren en riesgo de recurrencia ¿El uso de rifaximina en comparación con placebo reduce el riesgo de reaparición de EH?

Para responder a la pregunta clínica, se analiza el siguiente artículo de investigación: Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, Poordad F, Neff G, Leevy CB, et al. *N Engl J Med* 2010; 362: 1071-81¹.

Contexto

La encefalopatía hepática (EH) es una de las complicaciones que presentan los pacientes con cirrosis hepática. Los episodios de dicha complicación pueden ocurrir sin previo aviso, frecuentemente llevando a la hospitalización del paciente. La alta frecuencia e intensidad de los episodios se relacionan con un mayor riesgo de mortalidad².

El diagnóstico es clínico y se hace evaluando dos elementos en el paciente: 1) alteración del estado mental, el cual puede ser medido por el *score* de Conn (desde 0 los asintomáticos a 4 con alteración grave)³; y 2) alteración de la función neuromotora, estimada en este estudio con el uso de una escala de severidad de asterixis⁴.

Gran parte de los tratamientos para la EH, se enfocan en tratar los episodios en el momento de su aparición. La terapia actualmente aceptado para estos pacientes, es el uso de disacáridos no absorbibles como el lactitol o la lactulosa.

Respecto a la prevención de los episodios de EH, en un estudio de 20 meses de duración, se observó que el uso de lactulosa, en comparación con placebo, es efectivo en la reducción de la recurrencia de dichos episodios (19,6% vs 46,8%, P = 0,001). Sin embargo, los efectos adversos del uso de lactulosa perjudican significativamente la adherencia^{5,6}.

La rifaximina es un antimicrobiano de baja absorción, que se concentra en el tracto gastrointestinal. En estudios aleatorizados se ha demostrado que la rifaximina es más efectiva que los disacáridos no absorbibles en el tratamiento de episodios agudos de EH. Así también, presenta menos efectos adversos y resistencia bacteriana que otros antibióticos usados para el mismo propósito⁷.

El presente estudio pretende evaluar la eficacia y seguridad de la rifaximina, combinada o no con lactulosa, en la prevención de la aparición de episodios de EH en pacientes cirróticos con historia reciente de recurrencias.

Métodos

Características generales

- **Pacientes**
Se escogieron 299 pacientes, mayores de 18 años, portadores de cirrosis hepática, con antecedentes de haber sufrido al menos 2 episodios, en los últimos 6 meses, de EH (*score* de Conn ≥ 2) y que tuvieran un valor igual o menor de 25 en la escala de MELD (*Model for End-Stage Liver Disease*). No se consideraron aquellos episodios de EH que hubiesen sido desencadenados por uso de medicamentos, insuficiencia renal requirente de diálisis, daños en el sistema nervioso central o hemorragia digestiva en que fuese necesaria la transfusión de al menos 2 unidades de glóbulos rojos.
- **Criterios de exclusión**
Se excluyeron del estudio aquellos pacientes que tuviesen algún episodio de hemorragia digestiva, instalación de TIPS en los últimos 3 meses, insuficiencia renal o respiratoria, anemia, desórdenes electrolíticos, infecciones recurrentes, peritonitis bacteriana espontánea en evolución o que estuviesen en lista de espera de trasplante hepático menor de 1 mes.

¹Departamento de Gastroenterología Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.
²Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

Recibido: 19 de octubre de 2011
Aceptado: 24 de octubre de 2011

Correspondencia a:
Carlos Aruta V.
Depto. de Gastroenterología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile
Marcoleta 367, Santiago, Chile
Tel: +56 2 354 3820
E-mail: carlosaruta@gmail.com

Tabla 1

Outcomes	Tasa de eventos grupo rifaximina	Tasa de eventos grupo placebo	Riesgo relativo (RR)	Reducción de riesgo relativo (RRR)	Reducción de riesgo absoluto (RRA)	n necesario a tratar (NNT)
Primario	22,1%	45,9%	0,48	51%	23,8%	4,2
Secundario	13,6%	22,6%	0,6	39,8%	9%	11,1

- **Grupo de comparación**
Similares en cuanto a variables confundentes conocidas.
- **Intervención**
Rifaximina 550 mg c/12 h (n: 140) o **placebo** c/12 h (n: 159), durante 6 meses o hasta la aparición de algún resultado esperado (*outcome*).
- **Resultados**
El *outcome* **primario**: momento de aparición del primer episodio de EH. El *outcome* **secundario**: momento de hospitalización con EH (hospitalización debido a EH u hospitalización durante la cual algún episodio de EH se haya manifestado).

Evaluación de validez interna

- Diseño: estudio clínico experimental y aleatorizado.
- Secuencia de aleatorización: razón de 1:1.
- Grupos similares en relación a variables conocidas: sí.
- Ciego: doble-ciego.
- Placebo: sí.
- Escenario: multicéntrico, 70 centros repartidos en EE.UU., Canadá y Rusia.
- Pacientes que completaron el seguimiento: 100% de los pacientes que sobrevivieron el período de seguimiento. Veinte pacientes fueron reportados fallecidos [9 en el grupo de rifaximina (6,4%); 11 en el grupo placebo (6,9%)].
- Tipo de análisis de resultados: por intención de tratar.
- Período de seguimiento: 6 meses o hasta la aparición de *outcome* primario o secundario. Media para el grupo aleatorizado a rifaximina 130,3 ± 56,6 días; grupo placebo 107,7 ± 62,7.
- Interrumpido precozmente por beneficio: no.

Resultados

Un total de 31 pacientes en el grupo de rifaximina (n: 140) y 73 pacientes en el grupo placebo (n: 159) presentaron *outcome* primario, con un *hazard ratio*

de 0,42 (IC 95%, 0,28-0,42; $P < 0,001$) a favor de rifaximina. Respecto al *outcome* secundario, se reportó en 19 pacientes del grupo de rifaximina y en 36 pacientes del grupo placebo, llevando a un *hazard ratio* de 0,50 (IC 95%, 0,29-0,87; $P = 0,01$). En la Tabla 1 se expresan los resultados del estudio realizados con cálculo manual.

Comentarios

Riesgo de sesgo

Este estudio presenta un bajo riesgo de sesgo desde el punto de vista metodológico debido a que presenta una adecuada aleatorización, evaluación con doble ciego, uso de placebo, multicéntrico y presenta grupos comparables. Se observan pequeñas diferencias (difieren un poco en el número de pacientes de sexo masculino y cantidad de pacientes que consumen ácido fólico). Además, se procuró restringir el uso de fármacos que pudieran alterar los resultados y se evaluaron a todos los pacientes que abandonaron el estudio antes del término de éste por razones ajenas a los *outcomes*, para evitar la pérdida de pacientes en el estudio.

Un punto interesante a destacar como probable debilidad del estudio es que los criterios usados para definir el *outcome* primario (uso de *Score* de Conn y evaluación de asterixis) son de carácter clínico, y, por lo tanto, subjetivos, lo que podría perjudicar la veracidad de los resultados. Sin embargo, se procuró entrenar a los evaluadores para reducir el riesgo de sesgo debido a este problema.

Otra posible debilidad del trabajo, es que la participación en el diseño del estudio de *Salix Pharmaceuticals*, compañía que comercializa el fármaco.

Resultados

Respecto al *outcome* primario, el uso de rifaximina demostró ser útil como tratamiento preventivo para la aparición de episodios de EH. Redujo en todo el grupo experimental la cantidad de eventos en los 6 meses establecidos. Se hizo, además, un análisis de subgrupos para detallar estos resultados, en el cual el fármaco demostró ser favorable para casi todos los subgrupos.

Medicina Basada en Evidencia en Gastroenterología

Respecto al *outcome* secundario, el uso del fármaco demostró reducir en todo el grupo experimental la cantidad de hospitalizaciones relacionadas con EH. Sin embargo, no se hizo análisis de subgrupos.

La aparición de efectos adversos fue similar en ambos grupos.

Aplicabilidad externa

Es razonable el uso de rifaximina en la prevención de la EH en el grupo de pacientes definidos en este estudio; sin embargo, este grupo, estuvo compuesta de una población mayoritariamente caucásica residente en Canadá, Rusia o EE.UU., la cual no representa necesariamente a la gran proporción de población mestiza de nuestro país, por lo que su efectividad en Chile no está garantizada. Es importante destacar que

recientemente la rifaximina se encuentra disponible en Chile para su comercialización, pero aún a un costo elevado, considerando la dosis utilizada en este estudio y su uso prolongado en el tiempo.

Conclusiones

El uso de rifaximina, en pacientes cirróticos con antecedentes de haber tenido episodios recientes de encefalopatía hepática, sirve como una medida preventiva para reducir la recurrencia de la aparición de dichos episodios y de hospitalizaciones que podrían resultar como consecuencia de éstos. Además, es un fármaco que presenta pocos efectos adversos y puede ser usado en conjunto con lactulosa para incrementar su efectividad.

Referencias

- 1.- Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, Poordad F, Neff G, Leevy CB, et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med* 2010;362:1071-81.
- 2.- Stewart C A, Malinchoc M, Kim W R, Kamath P S. Hepatic encephalopathy as a predictor of survival in patients with endstage liver disease. *Liver Transpl* 2007; 13: 1366-71.
- 3.- Conn H O, Lieberthal M M. The hepatic coma syndromes and lactulose. Baltimore: Williams & Wilkins, 1979.
- 4.- Cordoba J, Blei A T. Hepatic encephalopathy. En: Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC, eds. *Schiff's diseases of the liver*. 10th ed. Vol. 1. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007. pp. 569-99.
- 5.- Morgan M Y, Blei A, Grüngreiff K, Jalan R, Kircheis G, Marchesini G, et al. The treatment of hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2007; 22: 389-405.
- 6.- Sharma B C, Sharma P, Agrawal A, Sarin S K. Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy: an open-label randomized controlled trial of lactulose versus placebo. *Gastroenterology* 2009; 137: 885-91.
- 7.- Giacomo F, Francesco A, Michele N, Oronzo S, Antonella F. Rifaximin in the treatment of hepatic encephalopathy. *Eur J Clin Res* 1993; 4: 57-66.