

Uso de rifaximina en pacientes con síndrome intestino irritable sin constipación

Carolina Pavez O.², Macarena Araya C.¹, Detlef Balde S.¹,
Eduardo Kattan T.¹ y Daniel Cisternas C.²

Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation

Pregunta

En pacientes con Síndrome de Intestino Irritable sin constipación ¿es efectiva la Rifaximina en la disminución de síntomas globales?

Para responder a la pregunta clínica, se analiza el siguiente artículo de investigación: Pimentel M, Lembo A, Chey WD, Zakko S, Ringel Y, Yu J, Mareya SM, Shaw AL, Bortey E, Forbes WP; TARGET Study Group. Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation. *N Engl J Med* 2011; 364: 22-32.

Contexto

El Síndrome de Intestino Irritable (SII) es una patología gastrointestinal funcional frecuente en nuestro medio. En Chile, se estima que más del 20% de la población cumpliría criterios de SII¹. Se caracteriza por síntomas crónicos, recurrentes consistentes en dolor abdominal, alteración del tránsito intestinal y/o meteorismo en ausencia de alteraciones estructurales o bioquímicas conocidas.

Son múltiples los tratamientos actualmente disponibles en el manejo de esta enfermedad: cambios en la dieta, incorporación de fibra en alimentación, uso de medicamentos como laxantes, antiespasmódicos, antidepressivos y psicoterapia². Sin embargo, la efectividad de la terapia suele ser variable y es frecuente que estas medidas no alivien los síntomas del SII.

En los últimos años se ha explorado la posibilidad de utilizar antibióticos no absorbibles para el tratamiento de esta patología. Estudios muestran que existirían alteraciones a nivel de la microbiota intestinal de los pacientes con SII³, lo que jugaría algún rol en la patogenia del SII. Rifaximina es un antibiótico oral, no absorbible, de amplio espectro y asociado a baja resistencia bacteriana que ha mostrado ser eficaz para el tratamiento de SII en estudios aislados. Sin embargo, no hay estudios a gran escala que demues-

tren la eficacia y seguridad de estos medicamentos en el tratamiento de SII⁴.

Metodología

Características generales

Pacientes: 1.258 pacientes mayores de 18 años, con colonoscopia normal en los 2 años previos, con diagnóstico y síntomas actuales de SII (según criterios Roma II), específicamente molestias y dolor abdominal, sin alivio de éstos al momento del tamizaje y randomización, fueron incluidos en 2 estudios (623 pacientes en TARGET 1 y 635 en TARGET 2). Los pacientes incluidos debían obtener un puntaje promedio de dolor abdominal de 2 a 4,5 de una escala de 7 puntos (0 = nada, 1 = poco, 2 = algo, 3 = moderado, 4 = un problema, 5 = un gran problema y 6 = un problema muy grande) y un puntaje de 3,5 o más de consistencia de las deposiciones en una escala de 5 puntos (1 = muy dura, 2 = dura, 3 = formada, 4 = suelta y 5 = acuosa).

Se consideraron criterios de exclusión: SII con predominio de constipación, Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII), Diabetes Mellitus (DM), enfermedad tiroidea, cirugía abdominal previa (sin considerar colecistectomía o apendicectomía), infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), falla renal o hepática. Además, se excluyeron los pacientes que actualmente consumían Alosetrón, Tegaserod, Lubiprostone, Warfarina, antipsicóticos, antiespasmódicos, antidiarreicos, probióticos, narcóticos o antibióticos dentro de los 14 días previos o Rifaximina dentro de los 60 días previos.

Grupos analizados similares en cuanto a variables confundentes conocidas: sí.

Intervención: Rifaximina 550 mg c/8 h vía oral (TARGET 1 n = 309; TARGET 2 n = 315) *versus* placebo (TARGET 1 n = 314; TARGET 2 n = 320) por 2 semanas.

¹Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

²Departamento de Gastroenterología, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

Recibido: 12 de julio de 2011
Aceptado: 03 de agosto de 2011

Correspondencia a:

Carolina Pavez O.
Departamento de Gastroenterología
Facultad de Medicina
Pontificia Universidad Católica de Chile.
Marcoleta 367,
Santiago.
Tel: +56-2-3543820
E-mail: cdpavez@uc.cl

Medicina Basada en Evidencia en Gastroenterología

Resultado (outcome): El *outcome* primario fue el alivio adecuado de síntomas globales de SII, por lo menos 2 de 4 semanas durante el primer período de evaluación (semanas 3 a 6); evaluado semanalmente. El *outcome* secundario fue el alivio adecuado de distensión relacionada a SII durante el primer período de evaluación; evaluado semanalmente. Alivio adecuado de síntomas globales de SII, distensión relacionada con SII, molestia o dolor abdominal asociado a SII y consistencia de deposiciones; todos evaluados diariamente. Presencia de efectos adversos.

Evaluación de la validez interna

- Diseño: Estudio clínico prospectivo randomizado (TARGET 1 y TARGET 2).
- Randomización: Sí, en ambos estudios.
- Secuencia de randomización: Oculta (randomización centralizada mediante secuencia generada por computador) para ambos estudios.
- Grupos similares en relación a variables conocidas: No está claro el co-tratamiento. En particular, no se hace referencia al porcentaje de pacientes recibiendo antidepresivos tricíclicos ni inhibidores de recaptura de serotonina entre ambos grupos.
- Ciego: Doble ciego. No se especifica quiénes eran ciegos en los estudios.
- Tipo de análisis de resultados: Por intención de tratar en ambos estudios.
- Seguimiento: 12 semanas en ambos estudios. Más del 90% de los pacientes completó el período.
- Interrumpido precozmente por beneficio: No.
- Reproducibilidad del estudio: Sí (ambos estudios muestran consistencia en los resultados).

Resultados

En la Tabla 1 se resumen los principales resultados.

Comentarios

Riesgo de sesgo: Este estudio presenta un bajo riesgo de sesgo desde el punto de vista metodológico,

ya que la randomización fue adecuada, se ocultó la secuencia de randomización, se analizaron los resultados incompletos con intención de tratar y hubo ciego no especificado. Con respecto a los pacientes, ambos grupos fueron comparables en cuanto a sus datos demográficos basales.

Resultados: El uso de Rifaximina por dos semanas en comparación con el placebo disminuyó significativamente la sintomatología de los pacientes con SII (distensión abdominal, dolor abdominal y deposiciones líquidas), ya sea medida de manera global o por síntomas aislados. Más aún, esta respuesta fue sostenida en el tiempo. No se aprecian mayores efectos secundarios con el uso de Rifaximina en comparación con el placebo. Sin embargo, Rifaximina presenta un NNT de 12, semejante a otras terapias para SII, el cual sigue siendo más alto que fármacos más eficaces como los antidepresivos tricíclicos (NNT de 4)⁵. Es probable que este NNT se pueda mejorar al seleccionar subgrupos de pacientes en que el uso de antibióticos esté especialmente indicado. Por ejemplo, podrían corresponder a pacientes con SII y evidencias de sobrecrecimiento bacteriano (elevación de niveles de H₂ o CH₄ en test de aire espirado); o en pacientes en los que no se logre demostrar hipersensibilidad visceral⁶. Por último, cabe destacar que al igual que el placebo, la Rifaximina va perdiendo eficacia con el tiempo. Esto implicaría el uso de antibióticos en forma repetida a largo plazo, pudiendo presionar la resistencia bacteriana. Es interesante evaluar, en este contexto, el uso de probióticos después del uso de Rifaximina.

Aplicabilidad externa: La aplicabilidad de esta medida farmacológica estaría centrada en un grupo pequeño de pacientes ya que sólo se evaluó al grupo de pacientes que presentaban SII sin constipación. El beneficio absoluto de esta intervención es discreta (9%). Sin embargo, la Rifaximina demostró un efecto favorable sobre la distensión, que es un síntoma que suele ser refractario a terapias convencionales. Recientemente este fármaco está disponible en Chi-

Tabla 1. Comparación de respuesta a rifaximina versus placebo

Outcome	Tasa rifaximina	Tasa placebo	IBR (IC 95%)	IBA (IC 95%)	NNT
Primario	40,70%	31,70%	1,28 (1,11 - 1,49)	9% (3,7% - 14,3%)	12 (7 - 28)
Secundario	40,20%	30,30%	1,32 (1,14 - 1,55)	9,9% (4,6% - 15,2%)	11 (7 - 22)

Outcome Primario: Alivio global de los síntomas atribuibles a SII. Outcome Secundario: Alivio del meteorismo atribuible a SII. IBR: Incremento del beneficio relativo. IBA: Incremento del beneficio absoluto. NNT: Número necesario a tratar. IC: Intervalo de confianza,

le, pero a un costo elevado, por lo que sólo un bajo número de pacientes tendrá acceso a esta terapia. Cabe destacar el buen perfil de seguridad de este fármaco.

Se observa un beneficio sostenido por al menos 10 semanas después de un período corto de anti-bióticos.

Conclusiones

En pacientes con SII sin constipación, el tratamiento con Rifaximina por dos semanas *versus* placebo demostró alivio sostenido de los síntomas de SII –distensión abdominal y dolor abdominal– sin mayores efectos secundarios que el placebo.

Referencias

- 1.- Madrid AM, Quera R, Defilippi CL, Defilippi C, Olguín F, Larrain S, et al. Prevalencia del síndrome de intestino irritable en población chilena. Estudio preliminar. *Gastr Latinoam* 2005; 16: 392.
- 2.- Enck P, Junne F, Klosterhalfen S, Zipfel S, Martens U. Therapy options in irritable bowel syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010; 22: 1402-11.
- 3.- Kassinen A, Krogius-Kurikka L, Mäkivuokko H, Rinttilä T, Paulin L, Corander J, et al. The fecal microbiota of irritable bowel syndrome patients differs significantly from that of healthy subjects. *Gastroenterology* 2007; 133: 24-33.
- 4.- American College of Gastroenterology Task Force on Irritable Bowel Syndrome, Brandt LJ, Chey WD, Foxx-Orenstein AE, Schiller LR, Schoenfeld PS, et al. An evidence-based position on the management of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: Suppl 1: S1-S35.
- 5.- Ford AC, Talley NJ, Schoenfeld PS, Quigley EM, Moayyedi P. Efficacy of antidepressants and psychological therapies in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Gut* 2009; 58: 367-78.
- 6.- Di Stefano Mengli C, Miceli E, Pagani E, Corazza GR. Colonic hypersensitivity is a major determinant of the efficacy of bloating treatment in constipation-predominant irritable bowel syndrome. *Intern Emerg Med* 2010. Dec 16 (Publicación electrónica en avance).