

# EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

REVISIÓN RÁPIDA N° 22-2022

## RIFAXIMINA 200 mg Tableta

TRATAMIENTO DE CIRROSIS HEPÁTICA CON ENCEFALOPATÍA

(Proceso de actualización del Petitorio Nacional Único de Medicamentos  
Esenciales - PNUME)

Lima, Mayo de 2022



## Ministerio de Salud (Minsa). Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas

Carmen Teresa Ponce Fernandez

Directora General de la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas DIGEMID

Maruja Crisante Núñez

Director Ejecutivo de la Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - DFAU

Jenner Iván Solis Ricra

Jefe del Equipo de Uso Racional de Medicamentos – EURM

### Equipo Técnico Decisor - PNUME:

Representantes de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública (DGIESP), el Seguro Integral de Salud (SIS), el Seguro Social de Salud (ESSALUD), de la Superintendencia Nacional de Salud (SUSALUD), del Ministerio de Defensa (MINDEF), del Ministerio del Interior (MININTER) y la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID).

### Equipo Técnico Facilitador:

Área de Selección y Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

### Fuente de financiación:

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas-MINSA, en el marco del Plan Operativo Institucional del Pliego 011-Ministerio de Salud.

### Conflicto de intereses:

Los participantes en la elaboración de este documento declaran, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que afecte el desarrollo de la evaluación de la tecnología.

### Citación:

Este documento deberá citarse de la siguiente manera:

DIGEMID-MINSA. Rifaximina 200 mg Tableta para el tratamiento de cirrosis hepática con encefalopatía. Evaluación de tecnología sanitaria. Revisión Rápida N° 22-2022. Lima, Perú. Mayo de 2022.

### Correspondencia:

Para enviar sus comentarios sobre esta evaluación, escriba a: [eurm.digemid@minsa.gob.pe](mailto:eurm.digemid@minsa.gob.pe)

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas – DIGEMID  
Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso-DFAU  
Av. Parque de las Leyendas N°240.  
Torre B Of. 803 - Urbanización Pando  
San Miguel. Lima 32, Perú  
[www.minsa.gob.pe](http://www.minsa.gob.pe)





## TABLA DE CONTENIDO

<b>1. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA DE LA SALUD PÚBLICA</b>	<b>4</b>
<b>1.1. Descripción de la condición de salud de interés</b>	<b>4</b>
1.1.1. Descripción de la condición clínica	4
1.1.2. Datos epidemiológicos	6
1.1.3. Tratamiento	6
<b>1.2. Descripción de la tecnología de interés</b>	<b>7</b>
1.2.1. Denominación Común Internacional y formulación solicitada	7
1.2.2. Farmacodinamia	7
1.2.3. Farmacocinética	8
1.2.4. Indicaciones autorizadas de Rifaximina por las agencias reguladoras	9
1.2.5. Inclusión en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS (LME)	10
1.2.6. Inclusión en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)	10
<b>2. PREGUNTA CLÍNICA</b>	<b>10</b>
<b>3. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y EVALUACIÓN DE LA INFORMACIÓN (EVIDENCIA)</b>	<b>10</b>
<b>3.1. Estrategia de búsqueda</b>	<b>10</b>
<b>3.2. Criterios de inclusión</b>	<b>11</b>
<b>3.3. Criterios de exclusión</b>	<b>11</b>
<b>3.4. Estudios identificados y seleccionados</b>	<b>11</b>
<b>4. RECOMENDACIONES DE SUMARIOS Y GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA</b>	<b>13</b>
<b>4.1 SUMARIOS</b>	<b>13</b>
<b>4.2 Guías de Práctica Clínica</b>	<b>14</b>
<b>4.3 Evaluación de tecnologías sanitarias</b>	<b>15</b>
<b>5. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD</b>	<b>17</b>
<b>5.1 Revisiones Sistemáticas</b>	<b>17</b>
<b>5.2 Ensayos Clínicos Controlados</b>	<b>19</b>
<b>6. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD</b>	<b>21</b>
<b>6.1 Revisiones Sistemáticas</b>	<b>22</b>
<b>6.2 Ensayos Clínicos Controlados</b>	<b>22</b>





<b>6.3</b>	<b>Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia (CENAFyT)</b>	<b>24</b>
<b>6.4</b>	<b>VigiAccess</b>	<b>24</b>
<b>6.5</b>	<b>LEXICOMP</b>	<b>25</b>
<b>7.</b>	<b>DATOS DE CONSUMO</b>	<b>26</b>
<b>8.</b>	<b>RESUMEN DE LA EVIDENCIA DE COSTOS</b>	<b>27</b>
<b>9.</b>	<b>RESUMEN</b>	<b>28</b>
<b>10.</b>	<b>CONCLUSIONES</b>	<b>30</b>

**La presente Evaluación de Tecnología Sanitaria - Revisión Rápida fue elaborada por el área de Selección y Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ASETS)-EURM-DIGEMID-MINSA, a solicitud del Equipo Técnico del Proceso de Revisión y actualización del PNUME.**





## 1. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA DE LA SALUD PÚBLICA

### ANTECEDENTES

El Hospital María Auxiliadora solicitó la inclusión de Rifaximina 200 mg Tableta al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el tratamiento de cirrosis hepática con encefalopatía.

En la solicitud se reporta 250 casos anuales para esta indicación solicitada.

<b>Denominación Común Internacional:</b>	Rifaximina
<b>Formulación solicitada</b>	Rifaximina 200 mg Tableta
<b>Registro Sanitario<sup>1</sup>:</b>	03 registros sanitarios (*)
<b>Alternativas en el PNUME<sup>2</sup>:</b>	Lactulosa 3.3g/5mL líquido oral

(\*) Además, existe 02 registros sanitarios para rifaximina 550 mg tableta

### 1.1. Descripción de la condición de salud de interés

#### 1.1.1. Descripción de la condición clínica

La cirrosis representa una etapa tardía de la fibrosis hepática progresiva caracterizada por la distorsión de la estructura hepática y la formación de nódulos regenerativos. Los pacientes con cirrosis hepática son susceptibles a una variedad de complicaciones y su esperanza de vida puede reducirse notablemente, siendo la encefalopatía hepática (EH) una de estas complicaciones.

Las diversas hipótesis de la patogenia de la encefalopatía hepática no son mutuamente excluyentes, siendo probable que muchas de las anomalías descritas puedan estar presentes al mismo tiempo y, ser responsables del desarrollo de EH. La acción sinérgica del amoníaco con otras toxinas puede explicar muchas de las anomalías que ocurren en la insuficiencia hepática, como los cambios en el transporte de precursores de neurotransmisores de la sangre al cerebro, el metabolismo de los neurotransmisores de aminoácidos y la oxidación cerebral de la glucosa. Estos cambios pueden conducir a la activación de los sistemas de neurotransmisores inhibitorios (ácido gamma-aminobutírico, serotonina) y al deterioro de los sistemas de neurotransmisores excitatorios (glutamato, catecolaminas), lo que resulta en una mayor inhibición neuronal, sepsis, neuroinflamación.<sup>3</sup>

Las manifestaciones clínicas de la encefalopatía hepática se caracterizan por deficiencias cognitivas y deterioro de la función neuromuscular.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso. Mar 2022.

<sup>2</sup> Resolución Ministerial N° 1361-2018-MINSA. Documento Técnico: “Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud” Perú 2018. Fecha de acceso Mar 2022.

<sup>3</sup> UpToDate. Hepatic encephalopathy: Pathogenesis. [actualizado 23 mar 21. Citado el 20 de mar 2022]. Disponible en: <https://www.uptodate.com>

<sup>4</sup> UpToDate. Hepatic encephalopathy in adults: Clinical manifestations and diagnosis. [actualizado 22 sep 2020. Citado el 20 de mar 2022]. Disponible en: <https://www.uptodate.com>



- Los hallazgos cognitivos varían desde déficits sutiles que no son evidentes sin pruebas especializadas (encefalopatía hepática mínima [EHM]) hasta hallazgos más evidentes con alteraciones en la atención, el tiempo de reacción y la memoria de trabajo.
- Las deficiencias neuromusculares incluyen bradicinesia, hiperreflexia, rigidez, mioclonías y asterixis.
- Las alteraciones en el patrón de sueño diurno (insomnio e hipersomnias) son manifestaciones iniciales comunes de la encefalopatía hepática y suelen preceder a otros cambios en el estado mental o síntomas neuromusculares.
- Los pacientes con encefalopatía hepática grave pueden progresar a coma hepático.

El enfoque para el diagnóstico de la encefalopatía hepática incluye:

- Una historia clínica y un examen físico para detectar las deficiencias cognitivas y neuromusculares que caracterizan a la encefalopatía hepática.
- Pruebas psicométricas si se sospecha encefalopatía hepática mínima.
- Exclusión de otras causas de cambios en el estado mental: exámenes de laboratorio para descartar anomalías metabólicas, una tomografía computarizada del cerebro si los hallazgos clínicos sugieren que puede haber otra causa para los hallazgos del paciente (como un hematoma subdural por traumatismo).
- Si bien las concentraciones de amoníaco arterial y venoso a menudo están elevadas en pacientes con encefalopatía hepática (aproximadamente en el 90% de pacientes), no se requiere un nivel elevado de amoníaco para hacer el diagnóstico.

La EH se clasifica en función de cuatro factores: la enfermedad subyacente, la gravedad de las manifestaciones, el curso temporal y la presencia de factores desencadenantes.

- Enfermedad subyacente: según el siguiente esquema de clasificación propuesto.
  - Tipo A: ocurre en el marco de insuficiencia hepática aguda.
  - Tipo B: ocurre en el contexto de una derivación portosistémica sin enfermedad hepatocelular intrínseca.
  - Tipo C: ocurre en casos de cirrosis con hipertensión portal o derivación sistémica.
- Gravedad: se clasifica en función de las manifestaciones clínicas según los criterios de West Haven, puede subclasificarse como encefalopatía hepática encubierta (EHM y EH grado I) o encefalopatía hepática manifiesta (EH grado II –IV).
  - Encefalopatía hepática mínima (EHM): resultados anormales en pruebas psicométricas o neurofisiológicas sin manifestaciones clínicas.
  - Grado I: cambios en el comportamiento, confusión leve, dificultad para hablar, trastornos del sueño.
  - Grado II: letargo o apatía, desorientación por el tiempo, cambio de personalidad evidente, comportamiento inapropiado, dispraxia o asterixis.
  - Grado III: somnolencia a semiestupor, pero responde a los estímulos; confusión, desorientación grave, comportamiento extraño; desorientado por el tiempo y el espacio.
  - Grado IV: Coma, que no responde al dolor.
- Evolución temporal: la EH puede ser episódica, recurrente (episodios en intervalo de tiempo de seis meses o menos) o persistente (un patrón de alteraciones del comportamiento que siempre están presentes, intercaladas con episodios de encefalopatía hepática manifiesta).

- Factores precipitantes: la presencia de estos factores puede identificarse en casi todos los episodios de EH tipo C, debiéndose corregir o evitar siempre que sea posible.
  - Fármacos: benzodiazepines, narcóticos, alcohol.
  - Aumento de la producción, absorción o entrada de amoníaco en el cerebro: ingesta excesiva de proteínas en la dieta, hemorragia gastrointestinal, infección, hipopotasemia, estreñimiento, alcalosis metabólica.
  - Deshidratación: vómitos, diarrea, hemorragia, paracentesis de gran volumen.
  - Derivación portosistémica: derivaciones radiográficas o colocadas quirúrgicamente, derivaciones espontáneas.
  - Oclusión vascular: trombosis de la vena hepática o vena porta.
  - Carcinoma hepatocelular primario.

### 1.1.2. Datos epidemiológicos

En nuestro país, la cirrosis hepática es una patología frecuente en el mundo y en el Perú, posicionándose, según el REUNIS (Repositorio Único Nacional de Información en Salud) como la tercera causa de mortalidad en el Perú con una tasa de 4.8%, convirtiéndose en un problema de salud pública.<sup>5</sup>

Dado que no existe una prueba definitiva y que los signos clínicos pueden ser sutiles, la incidencia y prevalencia de la encefalopatía hepática informada varía. Aproximadamente el 11% de los pacientes con cirrosis tienen encefalopatía hepática manifiesta en el momento del diagnóstico de la cirrosis. Alrededor del 30% al 40% de los pacientes con cirrosis tienen un episodio de EH manifiesta durante su enfermedad. Después de un episodio de EH manifiesta, hay un 40% de riesgo de recurrencia en el próximo año.<sup>6</sup>

### 1.1.3. Tratamiento<sup>7</sup>

Los pacientes con encefalopatía hepática manifiesta tienen alteraciones clínicamente aparentes en la función cognitiva y neuromuscular. El tratamiento incluye determinar el entorno adecuado para la atención, corregir cualquier condición precipitante y reducir la producción y absorción de amoníaco con medicamentos como lactulosa o rifaximina.

- La atención de apoyo general para pacientes con encefalopatía hepática incluye evitar la deshidratación y las anomalías electrolíticas, brindar apoyo nutricional y proporcionar un entorno seguro como prevenir caídas en pacientes desorientados.
- Para los pacientes con encefalopatía hepática aguda manifiesta, se sugiere lactulosa en lugar de un antibiótico no absorbible como tratamiento inicial.
  - Esta recomendación se basa principalmente en el costo; para pacientes a quienes el costo no es una consideración importante, el tratamiento inicial con rifaximina es una alternativa razonable.
  - La dosis de lactulosa (30 a 45 mL [20 a 30 gramos] por vía oral de dos a cuatro veces al día) debe ajustarse para lograr de dos a tres deposiciones blandas por

<sup>5</sup> REUNIS Repositorio Único Nacional de Información en Salud. Principales causas de defunciones en Hospitales. [citado 20 mar 2022] Disponible en: [https://www.minsa.gob.pe/reunis/data/defunciones\\_causas\\_principales.asp](https://www.minsa.gob.pe/reunis/data/defunciones_causas_principales.asp)

<sup>6</sup> BMJ Best Practice. Encefalopatía hepática. [actualizado 7 abr 2020. citado el 20 de mar 2022]. Disponible en: <https://bestpractice.bmj.com>

<sup>7</sup> UpToDate. Hepatic encephalopathy in adults: Treatment. [actualizado 25 mar 2020. Citado el 26 de mar 2022]. Disponible en: <https://www.uptodate.com>

día. Se puede administrar enemas de lactulosa si el paciente no puede tomar un disacárido no absorbible por vía oral.

- Para los pacientes que no han mejorado dentro de las 48 horas de comenzar con lactulosa o que no pueden tomar lactulosa, se sugiere rifaximina en lugar de un antibiótico oral no absorbible alternativo. Como regla general, los antibióticos se agregan a la lactulosa, en lugar de sustituirlos.
  - La dosis de rifaximina es de 400 mg por vía oral tres veces al día o 550 mg por vía oral dos veces al día.
  - La rifaximina desempeña un papel en la reparación de la barrera intestinal, y esta función puede mejorar la translocación bacteriana y la endotoxemia sistémica en pacientes con cirrosis.
- En pacientes con encefalopatía recurrente, se sugiere la administración diaria de lactulosa en lugar de esperar a que se desarrollen episodios de encefalopatía hepática manifiesta para iniciar el tratamiento, pudiéndose agregar rifaximina si es necesario.
- Solo para los pacientes con encefalopatía hepática mínima que tengan una calidad de vida deteriorada, se sugiere tratar con lactulosa en lugar de no tratar.

## 1.2. Descripción de la tecnología de interés<sup>8</sup>

### 1.2.1. Denominación Común Internacional y formulación solicitada

Rifaximina 200 mg Tableta

Grupo farmacoterapéutico: Tracto alimentario y metabolismo / Antidiarreicos, agentes antiinflamatorios, antiinfecciosos intestinales / Antiinfecciosos intestinales

Código ATC: A07AA11

### 1.2.2. Farmacodinamia

#### Mecanismo de acción:

Rifaximina es un antibacteriano de la clase de la rifamicina que se une de forma irreversible a la subunidad beta de la enzima bacteriana ARN polimerasa dependiente de ADN y consecuentemente inhibe la síntesis del ARN bacteriano.

Rifaximina tiene un amplio espectro antimicrobiano frente a la mayoría de las bacterias Gram-positivas y negativas, aerobias y anaerobias responsables de las infecciones intestinales.

#### Resistencia bacteriana:

El desarrollo de resistencias en la flora bacteriana intestinal normal fue investigado con dosis altas y repetidas de rifaximina en voluntarios sanos y en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. Se desarrollan cepas resistentes a rifaximina, pero fueron inestables y no colonizaron el tracto gastrointestinal ni reemplazaron las cepas sensibles a rifaximina. Cuando el tratamiento fue interrumpido las cepas resistentes desaparecieron rápidamente.

Los datos experimentales y clínicos indican que el tratamiento de infecciones entéricas con rifaximina en pacientes portadores de cepas de *Mycobacterium tuberculosis* o *Neisseria meningitidis* no darán lugar a la selección de resistencias a rifampicina.

<sup>8</sup> Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica Spiraxin 200 mg comprimidos recubiertos con película [Internet]. [citado 22 Mar 2022]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/62250/FT\\_62250.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/62250/FT_62250.pdf)



### 1.2.3. Farmacocinética

#### Absorción:

Rifaximina- $\alpha$  tiene una absorción escasa en el tracto gastrointestinal (inferior al 1%) cuando se administra por vía oral, tal y como demuestran los estudios farmacocinéticos realizados con el fármaco en ratas, perros y humanos.

Tras la administración repetida de dosis terapéuticas de rifaximina en voluntarios sanos y en pacientes con la mucosa intestinal dañada (enfermedad inflamatoria intestinal), las concentraciones plasmáticas son insignificantes (menos de 10 ng/mL). Se observó un incremento clínicamente irrelevante de la absorción sistémica de rifaximina cuando se administró dentro de los 30 minutos posteriores a un desayuno rico en grasas.

#### Distribución:

Rifaximina se une moderadamente a las proteínas plasmáticas humanas. In vivo, la tasa media de unión a proteínas fue del 67,5% en sujetos sanos y del 62% en pacientes con insuficiencia hepática cuando se administró rifaximina.

#### Metabolismo:

El análisis de extractos fecales demostró que rifaximina se encuentra en su molécula intacta, lo que implica que no se degrada ni se metaboliza durante su paso a través del tracto gastrointestinal.

En un estudio con rifaximina radiomarcada, la recuperación urinaria de rifaximina fue de 0,025% de la dosis administrada, mientras que menos del 0,01% de la dosis fue recuperada como 25-desacetil rifaximina, el único metabolito de rifaximina que se ha identificado en humanos.

#### Eliminación

Un estudio en el que se utilizó rifaximina radiomarcada indicó que la  $^{14}\text{C}$ -rifaximina se excreta casi exclusiva y completamente en las heces (96,9% de la dosis administrada). La recuperación urinaria de la  $^{14}\text{C}$ -rifaximina no supera el 0,4% de la dosis administrada.

#### Datos de farmacocinética/farmacodinamia<sup>9</sup>

Insuficiencia hepática: Los datos clínicos disponibles de pacientes con insuficiencia hepática mostraron una exposición sistémica (AUC) mayor que la observada en sujetos sanos. Entre los pacientes con antecedentes de EH, el AUC promedio en pacientes con insuficiencia hepática Child-Pugh Clase C fue 2 veces mayor que en pacientes con insuficiencia hepática Child-Pugh Clase A. A pesar de esto, el aumento de la exposición sistémica a la rifaximina en pacientes con insuficiencia hepática debe interpretarse a la luz de la acción local gastrointestinal y de su baja biodisponibilidad sistémica, así como los datos de seguridad de rifaximina disponibles en pacientes con cirrosis. Por lo tanto, no se recomienda realizar ningún ajuste de la dosis porque rifaximina actúa localmente.

Pacientes geriátricos: Del número total de pacientes en el estudio clínico de rifaximina para EH, el 19 % de los pacientes tenía 65 años o más, mientras que el 2 % tenía 75 años

<sup>9</sup> Food & Drug Administration (FDA). XIFAXAN® (rifaximin) tablets SALIX PHARMS [Internet]. [actualizado oct 2020, citado 22 Mar 2022]. Disponible en: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>

o más. No se observaron diferencias generales en seguridad o eficacia entre estos sujetos y sujetos más jóvenes para ninguna de las indicaciones.

#### 1.2.4. Indicaciones autorizadas de Rifaximina por las agencias reguladoras

INDICACIONES APROBADAS	
FDA <sup>10</sup>	MHRA <sup>11,12</sup>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Tratamiento de diarrea del viajero causada por cepas no invasivas de <i>Escherichia coli</i> en pacientes adultos y pediátricos de 12 años de edad y mayores.<ul style="list-style-type: none"><li>○ 200mg, 3 veces/d por 3 días</li></ul></li><li>• Reducción del riesgo de recurrencia de encefalopatía hepática (EH) manifiesta en adultos.<ul style="list-style-type: none"><li>○ 550mg, 2 veces al día</li></ul></li><li>• Tratamiento del síndrome del intestino irritable con diarrea en adultos.<ul style="list-style-type: none"><li>○ 550mg, 3 veces al día por 14 días</li></ul></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Tratamiento de diarrea del viajero en adultos cuando la diarrea no se acompaña de fiebre o sangre en las heces, u 8 o más deposiciones sin forma (blandas o líquidas) en las últimas 24 horas.<ul style="list-style-type: none"><li>○ 200mg, 3 veces al día por 3 días</li></ul></li><li>• Reducción del riesgo de recurrencia de episodios de encefalopatía hepática (EH) manifiesta en adultos.<ul style="list-style-type: none"><li>○ 550mg, 2 veces al día, como tratamiento a largo plazo</li></ul></li></ul>

En Perú, de acuerdo al Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos, se identificó 4 registros sanitarios vigentes de Rifaximina 200 mg Tableta para las siguientes indicaciones<sup>13</sup>:

- 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.
- Profilaxis pre y post operatoria en cirugía del tracto gastrointestinal.
- Terapia coadyuvante en la hiperamonemia.
  - La dosis media recomendada es de 200 mg (1 tableta recubierta) 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

Así mismo, se identificó 2 registros sanitarios vigentes de Rifaximina 550 mg Tableta para las siguientes indicaciones<sup>14</sup>:

- Reducción del riesgo de recurrencia de encefalopatía hepática manifiesta (HE) en adultos.

<sup>10</sup> Food & Drug Administration (FDA). XIFAXAN® (rifaximin) tablets SALIX PHARMS [Internet]. [actualizado oct 2020, citado 22 Mar 2022]. Disponible en: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>

<sup>11</sup> Medicines & Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). NORMICRON 200 mg film-coated tablet. PL 48053/0006. [Internet]. [actualizado oct 2020, citado 22 Mar 2022]. Disponible en: <https://products.mhra.gov.uk/>

<sup>12</sup> Medicines & Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). RIFAXIMIN 550 mg film-coated tablets. PL 15184/1825. [Internet]. [actualizado jun 2021, citado 22 Mar 2022]. Disponible en: <https://products.mhra.gov.uk/>

<sup>13</sup> DIGEMID. Consulta de Fichas técnicas de especialidades farmacéuticas. RIFAXINORM® 200 mg Tableta Recubierta. [Internet]. [actualizado Dic 2020, citado 23 Mar 2022]. Disponible en: <https://www.digemid.minsa.gob.pe/FichasTécnicas/Principal/BuscarFichaTecnica.aspx>

<sup>14</sup> DIGEMID. Consulta de Fichas técnicas de especialidades farmacéuticas. IFAXIM Tableta. [Internet]. [actualizado 23 mar 2018, citado 23 Mar 2022]. Disponible en: <https://www.digemid.minsa.gob.pe/FichasTécnicas/Principal/BuscarFichaTecnica.aspx>

- La dosis recomendada de rifaximina es una tableta de 550 mg tomada por vía oral dos veces al día.
- Tratamiento del síndrome del intestino irritable con diarrea (IBSD) en adultos.

### 1.2.5. Inclusión en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS (LME)

Rifaximina no se encuentra incluida en el grupo de medicamentos para síntomas comunes en cuidados paliativos (2.3) en la 22da Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS.<sup>15</sup>

### 1.2.6. Inclusión en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)

Rifaximina 200 mg Tableta no se encuentra incluida en el PNUME para el tratamiento de cirrosis hepática con encefalopatía, ni alguna otra indicación.<sup>16</sup>

## 2. PREGUNTA CLÍNICA

¿En pacientes adultos con diagnóstico de cirrosis hepática con encefalopatía, el uso de rifaximina en comparación con lactulosa, es más eficaz y seguro?

Formulación PICO	
<b>Población</b>	Pacientes de ambos sexos, de todas las edades, pero con un promedio de 60 +/- 20 años, con diagnóstico de cirrosis hepática con encefalopatía hepática. Grado de enfermedad: último estadio de fibrosis del hígado
<b>Intervención</b>	Rifaximina alfa: 1200 mg /día Dosificación: 400 mg c/8 horas, vía oral
<b>Comparador</b>	Lactulosa 3.3 g/5 mL liquido oral
<b>Outcome (Desenlace)</b>	Variable primaria: Disminución de las hospitalizaciones por cirrosis hepática descompensada por encefalopatía. Calidad de vida Sobrevida

## 3. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y EVALUACIÓN DE LA INFORMACIÓN (EVIDENCIA)

### 3.1. Estrategia de búsqueda

#### Tipos de estudios:

La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó siguiendo las recomendaciones de la Pirámide jerárquica de la evidencia propuesta por Haynes<sup>17</sup> y se consideró los siguientes estudios:

- Sumarios y guías de práctica clínica.

<sup>15</sup> World Health Organization (WHO) WHO model list of essential medicines – 22nd List. 2021. [Internet]. [Fecha de consulta: Diciembre 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2021.02>

<sup>16</sup> Resolución Ministerial N° 1361-2018-MINSA. Documento Técnico: “Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud” Perú 2018. Fecha de acceso Mar 2022.

<sup>17</sup> Alper BS, Haynes RB. EBHC pyramid 5.0 for accessing preappraised evidence and guidance. EvidBasedMed. 2016;21(4):123-5.

- Evaluaciones de Tecnologías sanitarias (ETS)
- Revisiones sistemáticas y/o meta-análisis.
- Ensayos Controlados Aleatorizados (ECA)
- Estudios Observacionales (cohortes, caso y control, descriptivos)

No hubo limitaciones acerca de la fecha de publicación ni del idioma para ningún estudio.

#### **Fuentes de información:**

- De acceso libre
  - Bases de datos: TripDataBase, Pubmed, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CDR) The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INHATA), GENESIS, Medscape, Medline, The Cochrane Library, ICI SISMED, SEACE, Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos.
  - Páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria, NICE, SIGN y otras páginas (colegios, sociedades, asociaciones, revistas médicas)
- Bases de datos de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): DynaMed, UpToDate, BestPractice, Micromedex, Uppsala Monitoring.

La estrategia de búsqueda se describe en el anexo N° 1.

### **3.2. Criterios de inclusión**

- Estudios que respondan a la pregunta de investigación
- Diseño de estudios:
  - Eficacia: ETS, Guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas de ECA, ECAs,
  - Seguridad: ETS, Guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas de ECA, ECAs, revisiones sistemáticas de estudios observacionales (caso control / Cohortes)
- Tiempo de publicación: Sin restricciones

### **3.3. Criterios de exclusión**

- Duplicidad de estudios
- Revisiones narrativas
- Guías de práctica clínica no basadas en evidencia

### **3.4. Estudios identificados y seleccionados**

#### Sumarios

- DynaMed
  - Hepatic Encephalopathy

#### Guías de práctica clínica

Se encontraron 2 guías de práctica clínica

- 2014 AASLD/EASL Hepatic encephalopathy in chronic liver disease
- 2018 AISF Hepatic encephalopathy



PERÚ

Ministerio de Salud

Viceministerio de Salud Pública

Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas

“Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres”

“Año del Fortalecimiento de la Soberanía Nacional”

“Año del Bicentenario del Congreso de la República del Perú”

Se encontró 2 revisiones sistemáticas y meta-análisis

Estudios comparativos de eficacia y seguridad

4 ensayos clínicos



## 4. RECOMENDACIONES DE SUMARIOS Y GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

### 4.1 SUMARIOS

#### DYNAMED<sup>18</sup>

Se recomienda el uso de lactulosa como tratamiento de elección para la encefalopatía hepática manifiesta episódica y para la prevención de episodios recurrentes de encefalopatía hepática después del episodio inicial.

- Se sugiere comenzar con jarabe de lactulosa a dosis de 25 mL (16,67 g) cada 1-2 horas hasta que ocurra  $\geq 2$  deposiciones blandas o sueltas por día, luego ajustar la dosis para mantener 2-3 deposiciones/día hasta que mejore la cognición.
- Las recomendaciones de dosificación no se han probado rigurosamente, pero se ha informado que la dosificación entre 45 mL/día y 135 mL/día es terapéutica; las dosis más altas pueden estar asociadas con deshidratación e hiponatremia o hipernatremia, lo que paradójicamente empeora la encefalopatía hepática.
- La lactulosa puede ser efectiva para mejorar la encefalopatía hepática, pero puede ser menos efectiva que la rifaximina. (Nivel DynaMed 2)
- La lactulosa puede reducir la recurrencia de la encefalopatía hepática en pacientes con cirrosis (Nivel DynaMed 2)
  - Recomendaciones basadas de guías de práctica clínica que centra sus sugerencias en una revisión sistemática Cochrane que evaluó la eficacia sobre la mortalidad y seguridad de lactulosa y otro disacárido no absorbible comparado con placebo en pacientes con cirrosis con encefalopatía hepática. Cabe resaltar que los ensayos empleados para esta revisión contaron con limitaciones metodológicas como ocultación de la asignación incierta, sin cegamiento y/o tamaño de la muestra pequeño.

Se sugiere el uso de rifaximina como terapia adjunta a la lactulosa para la prevención de episodios recurrentes después del segundo episodio de encefalopatía hepática. (Recomendación fuerte de la AASLD, evidencia de alta calidad)

- Rifaximina 550 mg por vía oral dos veces al día o 400 mg tres veces al día, con o sin alimentos.
- La adición de rifaximina a lactulosa disminuye la mortalidad en pacientes con encefalopatía hepática manifiesta. (Nivel DynaMed 1)
  - Recomendación basada en un ensayo clínico aleatorizado que compara dosis de rifaximina 400mg tres veces al día como tratamiento complementario a lactulosa comparado con lactulosa sola.
- Rifaximina asociada con una mejor remisión y una reducción de la hospitalización por encefalopatía hepática (Nivel DynaMed 2)
  - Recomendación basada de 1 ensayo clínico aleatorizado que compara dosis de rifaximina de 550mg dos veces al día como tratamiento complementario a lactulosa comparado con placebo.

<sup>18</sup> DynaMed. Hepatic Encephalopathy Record No. T116905. [actualizado 4 dic 2018, citado el 22 mar 2022]. Disponible en: <https://www.dynamed.com/topics/dmp-AN-T116905>

## 4.2 Guías de Práctica Clínica

### Recomendaciones de American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver (AASLD/EASL) sobre la Encefalopatía hepática en enfermedad hepática crónica<sup>19</sup>

Para el tratamiento farmacológico de episodios de encefalopatía hepática manifiesta (OHE, por sus siglas en inglés), la mayoría de los medicamentos no han sido probados mediante estudios aleatorizados controlados rigurosos y se utilizan en base a observaciones circunstanciales. Estos agentes incluyen disacáridos no absorbibles, como lactulosa, y antibióticos, como la rifaximina, además de otras terapias con limitada eficacia comprobada.

- La lactulosa es la primera opción para el tratamiento de la OHE episódica (Grado II-1, B, 1: recomendación fuerte de calidad de evidencia moderada).
  - Un gran meta-análisis de los datos de ensayos no apoyó completamente a la lactulosa como agente terapéutico para el tratamiento de la OHE, pero por razones técnicas, no incluyó los ensayos más grandes y estos agentes continúan utilizándose ampliamente. Las consideraciones de costo por sí solas se suman al argumento a favor de la lactulosa.
  - Existe el riesgo de que el uso excesivo de lactulosa provoque complicaciones, como aspiración, deshidratación, hipernatremia e irritación grave de la piel perianal, y el uso excesivo puede incluso precipitar EH.
- Se recomienda lactulosa para la prevención de episodios recurrentes de EH después del episodio inicial (Grado II-1, A, 1: recomendación fuerte de calidad de evidencia alta).
- Se recomienda la rifaximina como complemento de la lactulosa para la prevención de episodios recurrentes de EH después del segundo episodio (GRADO I, A, 1; recomendación fuerte de calidad de evidencia alta).
  - Recomendación basada de un estudio multinacional con pacientes que habían tenido dos episodios anteriores de OHE para mantener la remisión mostró la superioridad de la rifaximina frente al placebo (en el contexto de uso concomitante con lactulosa). No hay datos sólidos que respalden el uso de rifaximina sola.

### Recomendaciones de Italian Association for the Study of the Liver (AISF) en Encefalopatía hepática<sup>20</sup>

Es necesario abordar la recurrencia de la EH ya que es frecuente, costosa y potencialmente prevenible (GRADO III, A, 1)

- Los disacáridos no absorbibles representan el tratamiento de primera elección para la profilaxis secundaria de OHE, a una dosis que garantiza dos/tres heces blandas por día (GRADO I, A, 1).
- La rifaximina se puede usar como agente de primera línea para la profilaxis secundaria de la OHE (550 mg dos veces al día o, si no está fácilmente disponible y se documenta hiperamonemia, 400 mg tres veces al día) en pacientes que son verdaderamente intolerantes a los disacáridos no absorbibles, después de que se

<sup>19</sup> Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology*. 2014 Aug;60(2):715-35. doi: 10.1002/hep.27210. Epub 2014 Jul 8. PMID: 25042402.

<sup>20</sup> Montagnese S, Russo FP, Amodio P, et al. Hepatic encephalopathy 2018: A clinical practice guideline by the Italian Association for the Study of the Liver (AISF). *Dig Liver Dis*. 2019 Feb;51(2):190-205. doi: 10.1016/j.dld.2018.11.035. Epub 2018 Dec 12. PMID: 30606696.

haya probado su reducción gradual y se haya demostrado que no es beneficiosa (GRADO I, B, 1).

- Recomendación basada en ensayos que demostraron que la terapia a largo plazo con rifaximina durante 24 meses para pacientes con OHE en comparación con el placebo, mantiene la eficacia sin mayores tasas de eventos adversos y se ha asociado con una reducción de la hospitalización y la mortalidad.
- Rifaximina (550 mg dos veces al día o, si no está fácilmente disponible e hiperamonemia documentado, 400 mg tres veces al día) debe agregarse a los disacáridos no absorbibles en pacientes con OHE recurrente, es decir, aquellos que han desarrollado un segundo episodio de OHE dentro de los 6 meses posteriores al primero (GRADO I, A, 1).

Cabe mencionar, que estas recomendaciones hacen referencia a las recomendaciones de la GPC AASLD/EASL 2014, y la recomendación de rifaximina es a dosis de 550 mg dos veces al día, por estar disponible en el país italiano.

### 4.3 Evaluación de tecnologías sanitarias

#### Guía de evaluación de tecnología del National Institute for Health and Care Excellence (NICE)<sup>21</sup>

En 2015, la NICE publicó la Guía de evaluación de tecnología “*Rifaximina para la prevención de episodios de encefalopatía hepática manifiesta*”, en la cual se recomendó el uso de rifaximina, dentro de su autorización de comercialización, como una opción para reducir la recurrencia de episodios de encefalopatía hepática manifiesta en personas de 18 años o más.

Esta recomendación estuvo basada en la evidencia presentada por la empresa que posee la autorización de comercialización de rifaximina en el Reino Unido, que incluyó el estudio RFHE3001, ECA multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de 6 meses de duración, que comparó rifaximina 550 mg dos veces al día con un placebo para mantener la remisión en personas con OHE, episódica y recurrente como resultado de una enfermedad hepática crónica, en la cual el 91% de pacientes en ambos grupos continuó usando lactulosa. Además, también se consideró el estudio RFHE3002, que evaluó la seguridad y tolerabilidad a largo plazo de la rifaximina en personas con antecedentes de EH el cual era una extensión del estudio RFHE3001.

El Comité observó que hubo una reducción estadísticamente significativa en el riesgo de un episodio de OHE en comparación con el placebo. También señaló que la rifaximina se asoció con reducciones estadísticamente significativas en los riesgos de la primera admisión hospitalaria relacionada con la encefalopatía hepática.

El comité concluyó que la rifaximina fue eficaz para prevenir episodios de encefalopatía hepática manifiesta en la población del ensayo. También reconoció que los beneficios a largo plazo asociados con rifaximina eran inciertos y que la evidencia actual indica que la rifaximina tiene un perfil de eventos adversos aceptable.

A pesar que el ICER más plausible estaba sujeto a una serie de incertidumbres, el Comité fue consciente de la importante necesidad médica insatisfecha en estos pacientes y los

<sup>21</sup> Technology appraisal guidance [TA337]. Rifaximin for preventing episodes of overt hepatic encephalopathy. [publicado 25 Mar 2015, citado 22 mar 2022]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta337>



aspectos innovadores de este tratamiento. El Comité concluyó que la rifaximina podría considerarse un uso rentable de los recursos del Sistema nacional de salud.

### **Comité de transparencia de la Haute Autorité de Santé de Francia (HAS)<sup>22</sup>**

En 2021, el Comité de transparencia de la HAS evaluó el mantenimiento de la inclusión de rifaximina en la lista de medicamentos reembolsables por el Seguro Nacional de Salud Francés y en la lista de medicamentos aprobados para uso hospitalario y diversos servicios públicos.

Esta evaluación tuvo como evidencia los resultados de los ensayos RFHE3001 y RFHE3002, donde se demostró la eficacia de rifaximina en combinación con lactulosa frente a placebo en términos del riesgo de aparición de un episodio de OEH a los 6 meses, con el mantenimiento de la eficacia después de 2 años. También se demostró una reducción de la mortalidad, a pesar de las limitaciones metodológicas de un meta-análisis, sugiriendo una mejora en la calidad de vida.

Considerando la gravedad y prevalencia de la OHE, el riesgo de hospitalizaciones prolongadas o repetidas en caso de encefalopatía hepática recurrente, la necesidad médica parcialmente satisfecha y la respuesta clínica de la evidencia encontrada, el Comité de transparencia señaló que es probable que rifaximina tenga un impacto adicional en la salud pública.

El Comité de Transparencia recalco que el beneficio clínico de rifaximina es sustancial solo en la prevención de la recurrencia de episodios de OHE (con al menos dos episodios previos de encefalopatía hepática) y después de la eliminación de los factores desencadenantes.

El Comité emitió el dictamen favorable para el mantenimiento de la inclusión de rifaximina tanto en la lista de medicamentos aprobados de uso hospitalario como en el formulario minorista de las especialidades farmacéuticas reembolsables por el Seguro Nacional de Salud, usado únicamente en la prevención de la recurrencia de episodios de encefalopatía hepática manifiesta (con al menos dos episodios previos de encefalopatía) y tras la eliminación de los factores desencadenantes, a las dosis indicadas en la autorización de comercialización con una tasa de reembolso del 65%. Además, el Comité recomendó que la prescripción se limite a especialistas en medicina interna y especialistas en hepato-gastroenterología.

### **Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI<sup>23</sup>**

En nuestro país, en el año 2016, el IETSI evaluó la eficacia y seguridad de rifaximina alfa en pacientes con encefalopatía hepática refractaria al uso de lactulosa.

A la fecha de evaluación, no había ensayos que evaluaron la eficacia y seguridad de rifaximina alfa como monoterapia ni en pacientes refractarios a lactulosa, por lo que la evidencia encontrada respondió la pregunta PICO de manera indirecta. Esta evidencia tuvo como base el ensayo RFHE3001 (Bass et al, 2010) que demostró que la terapia con

<sup>22</sup> HAS. Commission de la Transparence TIXTAR-CT-19280. Publicado 23 jun 2021. [citado 24 mar 2022]. Disponible en: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-02/tixtar\\_targaxan\\_230621\\_summary\\_ct19280.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-02/tixtar_targaxan_230621_summary_ct19280.pdf)

<sup>23</sup> IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad de Rifaximina alfa en pacientes con encefalopatía hepática refractaria al uso de lactulosa. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 078-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016. Lima, Perú, 2016. Fecha de acceso: Mar 2022. Disponible en: <https://ietsi.essalud.gob.pe/>



rifaximina alfa reduce el riesgo de recurrencia de episodios de EH en un 58% frente a placebo. Adicionalmente, la recurrencia de hospitalización por episodios de encefalopatía se redujo en un 50% para el grupo de rifaximina alfa.

Con respecto a la seguridad, los eventos adversos más frecuentes fueron edema periférico, náuseas, diarreas, fatiga y mareos, más no se encontraron diferencias entre ambos grupos de comparación. A largo plazo, la seguridad de rifaximina alfa y disminución de la tasa de reingresos hospitalarios se ven reforzadas según el estudio cohorte de RFHE3002 (Mullen et al, 2014) cuyos resultados son congruentes con los datos presentados en RFHE3001.

El comité evaluador considero que, rifaximina alfa al poseer un mecanismo de acción diferente a la lactulosa, abre la posibilidad que el paciente no respondedor a lactulosa responda favorablemente a rifaximina alfa, a pesar que la evidencia científica encontrada fue indirecta. A esta posibilidad, se añade el hecho que la terapia estándar con lactulosa no es bien tolerada al ser empleada a grandes dosis, tal como se menciona en la ETS de NICE. Por lo tanto, es necesario contar con una alternativa de tratamiento a lactulosa para así evitar el deterioro de la calidad de vida del paciente, dadas las limitaciones en las funciones cognitiva y psicomotriz a la que la enfermedad conlleva.

Por lo expuesto, el IETSI, aprobó el uso de rifaximina alfa en pacientes con encefalopatía hepática refractaria al uso de lactulosa. Este dictamen preliminar tiene vigencia hasta la actualidad.

Cabe mencionar que las ETS presentadas por NICE y HAS toma en cuenta dosis de rifaximina de 550 mg dos veces al día, de acuerdo a la presentación disponible del medicamento en los países de origen.

## 5. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD

### 5.1 Revisiones Sistemáticas

Se encontró 02 revisiones sistemática con meta-análisis que evaluaron indirectamente la eficacia de rifaximina comparado con lactulosa en pacientes con cirrosis hepática y encefalopatía.

**Wang et al (2019)**<sup>24</sup> realizaron una revisión sistemática integral y un meta-análisis con el objetivo de determinar la eficacia y la seguridad comparativa de la combinación de rifaximina y lactulosa con lactulosa sola para el tratamiento actual de la EH. Las medidas de resultado primario incluyeron la eficacia clínica, definida como la mejoría en el síndrome clínico EH con mejoría del estado neurológico o una disminución significativa en el índice EH después del tratamiento.

Se incluyeron 5 estudios aleatorizados y 5 observacionales con un total 2,276 pacientes (771 pacientes al grupo rifaximina + lactulosa y 1,505 pacientes al grupo lactulosa sola). Seis estudios incluyeron pacientes con encefalopatía hepática manifiesta (criterio de West Haven  $\geq$  grado 2); mientras que 1 estudio incluyó pacientes con EH de nueva aparición y 2 estudios incluyeron pacientes con EH recurrente mas no se describieron los perfiles

<sup>24</sup> Wang Z, Chu P, Wang W. Combination of rifaximin and lactulose improves clinical efficacy and mortality in patients with hepatic encephalopathy. Drug Des Devel Ther. 2018 Dec 17;13:1-11. doi: 10.2147/DDDT.S172324. PMID: 30587923; PMCID: PMC6301297.

clínicos de los pacientes. La duración de tratamiento de la mayoría de los estudios fue  $\leq$  10 días y solo un estudio reportó una duración máxima de 15 días.

- Dosis de rifaximina: 05 estudios evaluaron dosis de 1100 mg/d y 04 estudios adoptaron dosis de 1200 mg/d.
- Dosis de lactulosa: varió en cada estudio, oscilando entre 60 mL y 180 mL (la cantidad fue de 667 mg/mL = 3,3 g/5 mL)

Los resultados fueron:

- La terapia combinada de rifaximina + lactulosa, de 6 estudios, aumentó significativamente la eficacia clínica en comparación con lactulosa sola en pacientes con EH (DR 0,19; IC95 %: 0,09–0,29,  $P = 0,0002$ ;  $I^2 = 59\%$ ; NNT 5)
  - Después de la exclusión del estudio responsable de la heterogeneidad moderada, el resultado fue consistente con el anterior (DR 0,26; IC95% 0,19-0,32;  $p < 0,00001$ ;  $I^2 = 35\%$ ; NNT 4).
- En el análisis combinado de 3 estudios aleatorizados, la terapia de combinación mostró resultados similares en eficacia clínica (DR 0,25; IC95% 0,16–0,35,  $P < 0,00001$ ,  $I^2 = 0\%$ ; NNT 4)
- La terapia combinada de 7 estudios, redujo significativamente la mortalidad en pacientes con EH en comparación con lactulosa sola (DR -0,11; IC95%: -0,19 a -0,03;  $P = 0,009$ ;  $I^2 = 70\%$ ; NNT 9)
  - Después de la exclusión de 2 estudios responsables de la heterogeneidad considerable, el resultado fue consistente con el anterior (DR -0,16, IC95% -0,20 a -0,11,  $P < 0,00001$ ;  $I^2 = 41\%$ ; NNT 6).
- En el análisis combinado de 2 estudios aleatorizados, la terapia de combinación mostró resultados similares en mortalidad (DR -0,22; IC95% -0,33 a -0,12,  $P < 0,0001$ ;  $I^2 = 0\%$ ; NNT 5)
- En comparación con lactulosa, 2 ECA mostraron que la estancia hospitalaria también se redujo significativamente en la terapia combinada de rifaximina y lactulosa (DM: -2,89; IC95% -3,52 a -2,25;  $P < 0,00001$ )

Los autores concluyeron que la combinación de rifaximina y lactulosa tiene efectos beneficiosos sobre la EH. En comparación con la lactulosa sola, la rifaximina adicional aumenta la eficacia clínica y disminuye la mortalidad. Sin embargo, sus efectos sobre diferentes tipos de EH aún son inciertos.

Cabe mencionar que este meta-análisis tiene limitaciones metodológicas como la consideración de estudios observacionales, lo que puede generar sesgos de confusión en la estimación del efecto del tratamiento; la heterogeneidad sustancial informada en los resultados de eficacia clínica y mortalidad; además de no incluir el ensayo RFHE3001 en el cual el 90% de pacientes recibieron terapia combinada de lactulosa y rifaximina; por lo que estos resultados deben interpretarse con cautela.

**Cheng et al (2021)<sup>25</sup>**, realizaron un meta-análisis con el propósito de comparar la eficacia de la rifaximina y los disacáridos no absorbibles (NAD) en la encefalopatía hepática (EH).

En el presente meta-análisis se incluyeron seis estudios con 559 pacientes (284 pacientes tratados con rifaximina y 275 pacientes tratados con NAD). No hubo diferencias significativas en las características básicas de los estudios incluidos.

<sup>25</sup> Cheng J, Chen Y, Cao W, Zuo G. Is rifaximin better than nonabsorbable disaccharides in hepatic encephalopathy?: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Dec 23;100(51):e28232. doi: 10.1097/MD.00000000000028232. PMID: 34941089; PMCID: PMC8701975.

Se incluyeron 6 ensayos clínicos aleatorizados, que comparaban el uso de monoterapia de rifaximina (600 mg-1200 mg/día) versus NAD como lactulosa o lactilol. Dos estudios emplearon una duración de tratamiento de 3 meses en pacientes con EH mínima, mientras que los demás estudios evaluaron pacientes con EH grado I-III con una duración de tratamiento de 5 a 14 días. Solo 1 estudio evaluó la resolución completa de EH, mientras que los demás estudios evaluaron la mejoría del grado de EH.

Cuatro estudios informaron el estado mental de los pacientes, incluidos pacientes con encefalopatía hepática y encefalopatía hepática mínima, demostrando que no hubo diferencias significativas en el alivio de la EH entre el grupo tratado con rifaximina y el grupo tratado con NAD (RR 1,04; IC95 % 0,92–1,18,  $p=0,53$ ).

Para el análisis de la resolución completa de la EH manifiesta después del tratamiento, se empleó 2 estudios que mostraron que la rifaximina era más eficaz que los NAD (RR 1,87; IC95% 1,03–3,39;  $p=0,04$ ;  $I^2=62\%$ ).

Para el análisis de la reducción de los niveles de amoníaco en sangre, se empleó 4 estudios que usaron diferentes unidades de medida este resultado por lo que se usó la desviación media estándar (SD) para analizar las diferencias, obteniéndose que la rifaximina no fue mejor que los NAD en cuanto a la reducción de los niveles de amoníaco en sangre (SD  $-0,02$ , IC95 % =  $-0,40$  a  $0,02$ ,  $p=0,08$ ).

Los autores concluyeron que la rifaximina empleado como monoterapia no es superior a los NAD en el tratamiento de la encefalopatía hepática por cirrosis.

Cabe resaltar las limitaciones de este meta-análisis, siendo el número limitado de estudios empleados con un número limitado de pacientes, además que algunos estudios no describieron los métodos de los ensayos clínicos con el detalle adecuado generando riesgo de sesgos por lo que debe tomarse con cautela estos resultados.

## 5.2 Ensayos Clínicos Controlados

**Bass et al (2010)**<sup>26</sup> realizaron el estudio RFHE3001, ensayo clínico fase 3, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo con el objetivo de evaluar durante 6 meses la eficacia y seguridad de la rifaximina 550 mg dos veces al día, utilizada concomitantemente con lactulosa, comparado con placebo para el mantenimiento de la remisión de episodios de encefalopatía hepática en pacientes ambulatorios con antecedentes recientes de encefalopatía hepática manifiesta y recurrente.

El desenlace primario de la eficacia fue el tiempo transcurrido hasta el primer episodio de recurrencia de EH, definido como el tiempo desde la primera dosis del fármaco del estudio hasta un aumento de la puntuación de Conn del estado mental inicial de 0 o 1 a una puntuación  $\geq 2$  o un aumento de una puntuación de Conn inicial de 0 a 1 más aumento de 1 unidad en el grado de asterixis. El desenlace secundario clave de la eficacia fue el tiempo hasta la primera hospitalización por EH.

Un total de 299 pacientes de diferentes países, con antecedentes de EH asociada a cirrosis o hipertensión portal, fueron asignado al azar en ambos grupos (140 pacientes en el grupo rifaximina y 159 pacientes en el grupo placebo). Las características iniciales de los pacientes fueron comparables entre los dos grupos.

<sup>26</sup> Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. N Engl J Med. 2010 Mar 25;362(12):1071-81. doi: 10.1056/NEJMoa0907893. PMID: 20335583.

- 70% de los pacientes habían presentado 2 antecedentes de EH en los 6 meses anteriores a la inclusión y el 21,4%, 3 antecedentes.
- El puntaje de Conn fue grado 2 en el 81,9% de los pacientes y el puntaje de asterixis grado 0 en el 68,2% de ellos.
- La duración media de la remisión fue de 71,1 días ( $\pm 49,62$ ).
- Porcentajes similares de pacientes en el grupo de placebo (91,2 %) y el grupo de rifaximina (91,4 %) estaban recibiendo lactulosa al inicio del estudio y las dosis diarias medias de lactulosa durante el período de estudio se mantuvieron estables (30 g/día). La duración media del tratamiento fue de  $130,3 \pm 56,5$  días en el grupo de rifaximina y de  $105,7 \pm 62,7$  días en el grupo de placebo.

Los resultados durante los 6 meses de tratamiento fueron:

- El riesgo de aparición de EH se redujo significativamente en el grupo de rifaximina en comparación con el placebo (HR 0,42; IC95% 0,28 a 0,64;  $p < 0,001$ ; RRR 58%; NNT 4)
- El riesgo de hospitalización por EH se redujo significativamente en el grupo de rifaximina en comparación con el placebo (HR 0,5; IC95% 0,29 - 0,87;  $p = 0,01$ ; RRR 50%; NNT 9)

Los autores concluyeron que, durante un período de 6 meses, el tratamiento con rifaximina mantuvo la remisión de la encefalopatía hepática con mayor eficacia que el placebo. El tratamiento con rifaximina también redujo significativamente el riesgo de hospitalización por encefalopatía hepática.

Considerando que el 91% de pacientes del grupo placebo continuaron recibiendo lactulosa, se puede afirmar que este estudio responde indirectamente a nuestra pregunta clínica, ya que evaluó la eficacia del tratamiento concomitante de rifaximina con lactulosa comparado con lactulosa en la prevención de recurrencia de episodios de EH manifiesta, por lo que se debe tener en cuenta los resultados exclusivos para esta condición. Así mismo, se debe considerar que las personas con una enfermedad hepática más grave (puntuación de MELD de 25 o más) fueron excluidas del ensayo, no debiendo extrapolar los resultados a este grupo de pacientes.

Este estudio, al poseer una buena calidad metodológica, es la base de las recomendaciones de los sumarios, GPC y ETS que recomiendan el uso de rifaximina en la prevención de recurrencia de episodios de EH manifiesta.

**Sanyal et al (2011)**<sup>27</sup> realizaron un análisis de los datos del ensayo RFHE3001 para evaluar el efecto de la rifaximina en la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), medido a través del Cuestionario de Enfermedades Hepáticas Crónicas (CLDQ, por sus siglas en inglés), en pacientes cirróticos con EH.

Se asignó aleatoriamente un total de 219 pacientes con cirrosis en remisión por EH (puntuación de Conn = 0 o 1) y antecedentes documentados de episodios de EH recurrentes ( $\geq 2$  dentro de los 6 meses previos a la selección) en los Estados Unidos ( $n = 205$ ) y Canadá ( $n = 14$ ) para recibir rifaximina 550 mg dos veces al día ( $n = 101$ ) o placebo ( $n = 118$ ) durante 6 meses. Se permitió la lactulosa concomitante durante el estudio. El CLDQ se administró cada 4 semanas y se registró el tiempo de aparición de la EH. Se

<sup>27</sup> Sanyal A, Younossi ZM, Bass NM, et al. Randomised clinical trial: rifaximin improves health-related quality of life in cirrhotic patients with hepatic encephalopathy - a double-blind placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011 Oct;34(8):853-61. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04808.x. Epub 2011 Aug 17. PMID: 21848797.

utilizó un análisis longitudinal con promedios ponderados en el tiempo de las puntuaciones CLDQ normalizadas por días en la terapia del estudio para evaluar el efecto del tratamiento en la CVRS y entre los resultados de EH (recurrencia de EH, sí/no) independientemente del tratamiento.

Los promedios ponderados en el tiempo de la puntuación general del CLDQ y la puntuación de cada dominio fueron significativamente más altos en el grupo de rifaximina que en el de placebo ( $p$  oscilo entre 0,0087 y 0,0436); y fueron significativamente menores en los pacientes que experimentaron un episodio de recurrencia de EH en comparación con los que permanecieron en remisión ( $p < 0,0001$ ).

Los autores concluyeron que la rifaximina mejoró significativamente la CVRS en pacientes con cirrosis y encefalopatía hepática recurrente. Una CVRS más baja puede predecir la recurrencia de la encefalopatía hepática.

**Sharma et al (2013)<sup>28</sup>** en un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado evaluaron la eficacia y seguridad de la terapia combinada de lactulosa con rifaximina versus solo lactulosa en el tratamiento de la encefalopatía hepática manifiesta.

Se incluyeron en el estudio un total de 120 pacientes, de los cuales 63 pacientes recibieron rifaximina 400 mg 3 veces/día + lactulosa 30-60 mL 3 veces/día (con el objetivo de 2-3 deposiciones semiblandas por día) y 57 pacientes recibieron lactulosa durante un periodo  $\leq 10$  días y seguidos hasta la muerte o el alta hospitalaria. Las características de los pacientes fueron:

- Edad media  $39,4 \pm 9,6$  años
- 30,8% pacientes estaban en Child-Turcotte-Pugh (CTP) clase B y 69,2% estaban en CTP clase C
- La puntuación media de CTP fue de  $9,7 \pm 2,8$  y la puntuación MELD fue de  $24,6 \pm 4,2$
- En el momento del ingreso, 22 pacientes (18,3%) tenían grado 2, 40 (33,3%) grado 3 y 58 (48,3%) grado 4 de EH

Los resultados de eficacia fueron:

- El 76% ( $n=48$ ) de pacientes que recibieron rifaximina + lactulosa tuvieron reversión completa de HE en comparación con 50,8% ( $n=25$ ) en el grupo B ( $P < 0,004$ , NNT 4) dentro de los 10 días de tratamiento.
- Hubo una disminución significativa de la mortalidad después del tratamiento con lactulosa + rifaximina frente a lactulosa (23,8 % frente a 49,1 %,  $P < 0,05$ , NNT 4).
- Hubo significativamente más muertes en el grupo lactulosa versus lactulosa + rifaximina por sepsis (7:17,  $P=0.01$ , NNT 6)
- Mientras que no hubo diferencias significativas por hemorragia gastrointestinal y síndrome hepatorenal en todos los grupos.
- Los pacientes del grupo de lactulosa más rifaximina tuvieron una estancia hospitalaria más corta ( $5,8 \pm 3,4$  frente a  $8,2 \pm 4,6$  días,  $P = 0,001$ ).

Los autores concluyeron que la combinación de lactulosa más rifaximina es más eficaz en términos de reversión completa de EH, disminución de mortalidad que la lactulosa sola en el tratamiento de la EH manifiesta.

## 6. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD

<sup>28</sup> Sharma BC, Sharma P, Lunia MK, Srivastava S, Goyal R, Sarin SK. A randomized, double-blind, controlled trial comparing rifaximin plus lactulose with lactulose alone in treatment of overt hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol*. 2013 Sep;108(9):1458-63. doi: 10.1038/ajg.2013.219. Epub 2013 Jul 23. PMID: 23877348.

## 6.1 Revisiones Sistemáticas

Se encontró 01 revisión sistemática con meta-análisis que evaluó indirectamente la seguridad de rifaximina comparado con lactulosa en pacientes con cirrosis hepática y EH.

**Wang et al (2019)**<sup>29</sup> realizaron una revisión sistemática integral y un meta-análisis de los estudios clínicos publicados con el objetivo de determinar la eficacia y seguridad comparativas de la rifaximina y lactulosa combinadas con la lactulosa sola para el tratamiento actual de la EH. El desenlace secundario fue los eventos adversos relacionados con el tratamiento, como diarrea intensa, episodios de dolor abdominal intenso y otras reacciones del sistema gastrointestinal.

De los 10 estudios incluidos, solo 4 estudios se emplearon para la evaluación de seguridad, encontrándose que, en el análisis agrupado, no hubo diferencias significativas en el tratamiento combinado versus lactulosa sola (DR -0,06, IC95%: -0,24 a 0,13, P = 0,56; I<sup>2</sup> = 90%). Después de excluir el estudio responsable de la heterogeneidad, el resultado de sensibilidad fue similar al anterior (DR 0,0, IC95 %: -0,03 a 0,02, P = 0,63).

## 6.2 Ensayos Clínicos Controlados

**Bass et al (2010)**<sup>30</sup> en el ECA de fase 3 RFHE3001, evaluaron durante 6 meses la seguridad de la rifaximina 550 mg dos veces al día comparado con placebo, utilizada concomitantemente con lactulosa en ambos grupos, para el mantenimiento de la remisión de episodios de encefalopatía hepática en pacientes ambulatorios con antecedentes recientes de encefalopatía hepática manifiesta y recurrente.

- La incidencia de eventos adversos informados durante el estudio fue similar en el grupo de rifaximina (80,0%) y en el grupo de placebo (79,9%), al igual que la incidencia de los eventos adversos graves más frecuentes.
- Entre los eventos adversos relacionados con la infección, se informó infección por *Clostridium difficile* en dos pacientes del grupo de rifaximina y en ninguno del grupo de placebo.
  - Ambos pacientes afectados tenían varios factores de riesgo concurrentes para la infección por *C. difficile*, como edad avanzada, numerosas hospitalizaciones recientes que involucraron múltiples cursos de terapia con antibióticos.
  - En ambos pacientes, la terapia con rifaximina se continuó concomitantemente con el tratamiento de la infección, de la cual se recuperaron por completo.
- Un total de 20 pacientes fallecieron durante el estudio (9 en el grupo de rifaximina y 11 en el grupo de placebo).
  - La mayoría de las muertes se atribuyeron a condiciones asociadas con la progresión de la enfermedad hepática.

En resumen, la rifaximina tiene un buen perfil de seguridad, con el uso concomitante de lactulosa comparado con lactulosa sola.

<sup>29</sup> Wang Z, Chu P, Wang W. Combination of rifaximin and lactulose improves clinical efficacy and mortality in patients with hepatic encephalopathy. Drug Des Devel Ther. 2018 Dec 17;13:1-11. doi: 10.2147/DDDT.S172324. PMID: 30587923; PMCID: PMC6301297.

<sup>30</sup> Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. N Engl J Med. 2010 Mar 25;362(12):1071-81. doi: 10.1056/NEJMoa0907893. PMID: 20335583.

**Mullen et al (2014)**<sup>31</sup> realizaron el estudio de mantenimiento abierto de fase 3 RFHE3002, para evaluar la seguridad y la tasa de hospitalización con el uso de rifaximina 550 mg dos veces al día durante un periodo de 24 meses en pacientes con EH que participaron en el ECA anterior de rifaximina "RFHE3001" o en pacientes nuevos inscritos desde marzo de 2007 hasta diciembre de 2010.

Este estudio abierto de fase III de un solo brazo incluyó a 322 pacientes adultos con antecedentes de EH y una puntuación de Conn entre 0 y 2, incluyó;

- 70 pacientes del grupo rifaximina y 82 del grupo placebo participaron con éxito en el estudio RFHE3001 (es decir, que recibieron entre el 80 y el 120 % de los comprimidos y cumplieron con el protocolo).
- 252 pacientes "nuevos" con al menos 1 antecedente de EH asociada a cirrosis o hipertensión portal y puntuación de Conn  $\geq 2$ .
- En el momento de la inclusión, los grupos eran globalmente comparables en cuanto a características demográficas, pero eran significativamente diferentes en cuanto a la gravedad de la patología, en particular:
  - Puntuaciones de Conn: grado 0 en el 62,3 % de los pacientes "nuevos" y el 80 % de los pacientes del estudio RFHE3001.
  - Puntuaciones de asterixis: grado 0 en el 68,3% de los pacientes nuevos y en el 82,9% de los pacientes del estudio RFHE3001.

Un total de 154/322 pacientes (48%) completaron el estudio a los 2 años. Las razones de la terminación prematura fueron en particular: efectos adversos: 10 en el grupo de pacientes nuevos y 2 en el grupo de pacientes del estudio RFHE3001, trasplante hepático: 23 frente a 8, muerte: 45 contra 14, respectivamente.

El perfil y la tasa de eventos adversos con el tratamiento a largo plazo con rifaximina fueron similares a los del ECA original.

- No hubo aumento en la tasa de infecciones, incluso con *Clostridium difficile*, o desarrollo de resistencia bacteriana a los antibióticos.
- Las tasas de hospitalizaciones con la administración de rifaximina a largo plazo se mantuvieron bajas: la tasa de hospitalización relacionada con la EH, normalizada para la exposición (0,23; población que recibió solo rifaximina), fue similar a la del grupo de rifaximina en el ECA original (0,30) y menor que la del grupo placebo (0,72).
- La tasa de eventos adversos graves por exposición año-persona en pacientes que solo recibieron rifaximina fue menor que en el grupo histórico de placebo (0,48 vs 1,37). Además, los resultados para la población de rifaximina nueva fueron similares a los de la población de rifaximina total.

Los autores concluyeron que el perfil de seguridad del tratamiento con rifaximina a largo plazo siguió siendo favorable y no se observaron efectos negativos sobre la supervivencia o la enfermedad cirrótica subyacente.

Cabe resaltar que el estudio al ser un diseño de etiqueta abierta, sin aleatorización con un grupo control retrospectivo, existe un riesgo potencial de heterogeneidad entre los pacientes al comparar los datos del estudio actual con los datos históricos, debiéndose

<sup>31</sup> Mullen KD, Sanyal AJ, Bass NM, et al. Rifaximin is safe and well tolerated for long-term maintenance of remission from overt hepatic encephalopathy. Clin Gastroenterol Hepatol. 2014 Aug;12(8):1390-7.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2013.12.021. Epub 2013 Dec 21. PMID: 24365449.

tomar con cautela las conclusiones de estos resultados y corroborar los hallazgos con estudios controlados, de diseño prospectivo y a largo plazo.

**Sharma et al (2013)<sup>32</sup>**, en un ECA doble ciego, evaluaron la seguridad de la terapia combinada de lactulosa con rifaximina versus solo lactulosa en el tratamiento de la EH manifiesta. Se incluyeron en el estudio un total de 120 pacientes, de los cuales 63 pacientes recibieron rifaximina 400 mg 3 veces/día + lactulosa 30-60 mL 3 veces/día y 57 pacientes recibieron lactulosa. Los resultados de seguridad fueron:

- No hubo efectos secundarios graves relacionados en ambos grupos de tratamiento
- 8 pacientes del grupo lactulosa + rifaximina presentaron diarrea que requería modificación del tratamiento con lactulosa y en 6 pacientes del grupo solo lactulosa
- Se observó dolor abdominal en cuatro pacientes de ambos grupos, sin significación estadística

Estos resultados concuerdan con las recomendaciones de las GPC, de ajustar la dosis de lactulosa en el tratamiento concomitante con rifaximina, para reducir los potenciales efectos adversos de lactulosa.

### 6.3 Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia (CENAFyT)<sup>33</sup>

El CENAFyT, al 09 de marzo de 2022, tiene registrado 4 casos que reportaron 6 tipos de reacción adversa asociada al principio activo rifaximina, las cuales fueron: artralgia, estreñimiento, flatulencia, cefalea, erupción eritematosa y elevación de enzimas hepáticas.

### 6.4 VigiAccess<sup>34</sup>

La base de datos VigiAccess de la Organización Mundial de Salud (OMS) indica que desde 1988 hasta el 2022 se recuperó un total de 9,623 registros que reportaron 20,208 tipos de sospechas de reacciones adversas del medicamento rifaximina.

Nº	Reaction (MedDRA)	TOTAL
1	SOC: Circunstancias sociales	606
2	SOC: Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales	9
3	SOC: Exploraciones complementarias	1,104
4	SOC: Infecciones e infestaciones	896
5	SOC: Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	2,045
6	SOC: Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	238
7	SOC: Problemas relativos a productos	202
8	SOC: Procedimientos médicos y quirúrgicos	1,619

<sup>32</sup> Sharma BC, Sharma P, Lunia MK, Srivastava S, Goyal R, Sarin SK. A randomized, double-blind, controlled trial comparing rifaximin plus lactulose with lactulose alone in treatment of overt hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol.* 2013 Sep;108(9):1458-63. doi: 10.1038/ajg.2013.219. Epub 2013 Jul 23. PMID: 23877348.

<sup>33</sup> Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia. DIGEMID. MINSA. [Internet]. [Fecha de consulta: mar 2022]. Disponible en: <https://www.who-umc.org/vigibase/vigilyze/>

<sup>34</sup> WHO. Uppsala Monitoring Centre. Rifaximin. En: VigiAccess [Internet]. [Fecha de consulta: 11 mar 2022]. Disponible en: <http://www.vigiaccess.org/>

9	SOC: Trastornos cardiacos	248
10	SOC: Trastornos congénitos, familiares y genéticos	14
11	SOC: Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	726
12	SOC: Trastornos de la sangre y del sistema linfático	177
13	SOC: Trastornos del aparato reproductor y de la mama	36
14	SOC: Trastornos del metabolismo y de la nutrición	429
15	SOC: Trastornos del oído y del laberinto	81
16	SOC: Trastornos del sistema inmunológico	110
17	SOC: Trastornos del sistema nervioso	1,575
18	SOC: Trastornos endocrinos	11
19	SOC: Trastornos gastrointestinales	2,329
20	SOC: Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	4,408
21	SOC: Trastornos hepatobiliares	837
22	SOC: Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	453
23	SOC: Trastornos oculares	99
24	SOC: Trastornos psiquiátricos	786
25	SOC: Trastornos renales y urinarios	419
26	SOC: Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	470
27	SOC: Trastornos vasculares	281
	<b>TOTAL</b>	<b>20,208</b>

## 6.5 LEXICOMP<sup>35</sup>

Las siguientes reacciones adversas a medicamentos e incidencias se derivan de la etiqueta del producto, a menos que se especifique lo contrario. La frecuencia de eventos adversos generalmente es mayor después del tratamiento de la encefalopatía hepática (EH). Los porcentajes se presentan para EH a menos que se indique lo contrario.

- >10%:
  - Cardiovascular: Edema periférico (15%)
  - Gastrointestinales: Náuseas (14%; síndrome del intestino irritable con diarrea: 3%)
  - Hepático: Ascitis (11%)
  - Sistema nervioso: Mareos (13%), fatiga (12%)
- 1% a 10%:
  - Dermatológicos: Prurito (9%), erupción cutánea (5%)
  - Gastrointestinales: dolor abdominal (9 %; dolor abdominal superior: 6 %), colitis por *Clostridioidium difficile* (<5 %)
  - Hematológicos y oncológicos: Anemia (8%)
  - Sistema nervioso: Depresión (7%), dolor de cabeza (diarrea del viajero: 10%)

<sup>35</sup> Lexicomp. Rifaximin: Drug information. Topic 9571 Version 442.0 [Internet]. [citado 12 Mar 2022]. Disponible en: <https://www.uptodate.com>

- Neuromuscular y esquelético: artralgia (6 %), aumento de la creatina fosfoquinasa en la muestra de sangre (<5 %), espasmo muscular (9 %), mialgia (<5 %)
- Respiratorio: Disnea (6%), nasofaringitis (7%)
- Varios: Fiebre (6%)
- Poscomercialización (todas las indicaciones):
  - Cardiovascular: enrojecimiento
  - Dermatológico: Dermatitis exfoliativa, urticaria
  - Gastrointestinal: diarrea asociada a *Clostridioidium difficile*
  - Hipersensibilidad: anafilaxia, angioedema, reacción de hipersensibilidad

## 7. DATOS DE CONSUMO

El consumo de Rifaximina 200 mg Tableta no ha sido reportado por los establecimientos de salud del Ministerio de Salud durante el año 2021. Los consumos comparados con Lactulosa 3.33 g/5 mL x 180 mL solución en los establecimientos de salud fueron:

PRODUCTO FARMACEUTICO	UNIDAD DE MANEJO	Año 2021
		UNIDADES CONSUMIDAS MINSA
Rifaximina 200 mg Tableta	Tableta	0
Lactulosa 3.33 g/5 mL x 180 mL solución	solución	344 692

La disponibilidad de Rifaximina 200 mg Tableta reportada por los establecimientos de salud del Ministerio de Salud a través de SISMED<sup>36</sup>, actualizada al 30 de marzo de 2022, reporta que no hay disponibilidad de este producto farmacéutico en ningún establecimiento farmacéutico público del MINSA.



Así mismo, cabe mencionar que hay disponibilidad de Lactulosa 3.33 g/5 mL x 180 mL solución reportada por los establecimientos de salud del MINSA a través de SISMED<sup>37</sup>, actualizada al 30 de marzo de 2022, en 5,114 establecimientos farmacéuticos públicos del MINSA.

<sup>36</sup> MINSA. SISMED. Rifaximina. En: Disponibilidad de productos farmacéuticos. [Internet]. [Fecha de actualización: 16 mar 2022; Fecha de consulta: 16 mar 2022]. Disponible en: [https://appsalud.minsa.gob.pe/portal\\_sismed/](https://appsalud.minsa.gob.pe/portal_sismed/)

<sup>37</sup> MINSA. SISMED. Lactulosa 3.33g/5mL solución. En: Disponibilidad de productos farmacéuticos. [Internet]. [Fecha de actualización: 16 mar 2022; Fecha de consulta: 16 mar 2022]. Disponible en: [https://appsalud.minsa.gob.pe/portal\\_sismed/](https://appsalud.minsa.gob.pe/portal_sismed/)

**STOCK Y DISPONIBILIDAD DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS, DISPOSITIVOS MÉDICOS Y PRODUCTOS SANITARIOS**

30/03/2022

Producto buscado: lactulosa

Resumen Stocks Cumplimiento Reporte

DIRESA / GERESA / OIRS	COO. PRESS	IPRESS	COO. PRODUCTO	PRODUCTOS FARMACÉUTICO / DISPOSITIVO MÉDICO / PRODUCTO SANITARIO	TIPO	STOCK	CPMA	MSD	PRECIO MES ANTERIOR	INDICADOR	UT FECHA
CUSCO	02408	P.S. QUIROTA	04291	LACTULOSA 3.33 g/5 ml 180 mL SOLUCION	S	5	1.80	2.78	S/ 5.20	Normalstock	28/02/2022
CUSCO	02409	C.S. VÉLIZ	04291	LACTULOSA 3.33 g/5 ml 180 mL SOLUCION	S	0	3.33	0.00	S/ 5.20	Sin_Consumo	28/02/2022
CUSCO	02409	HOSP. SAN JUAN DE KIMBIRI-VIAÑA	04291	LACTULOSA 3.33 g/5 ml 180 mL SOLUCION	S	47	13.64	3.45	S/ 5.20	Normalstock	30/03/2022
CUSCO	02471	C.S. LOBO TAHUANTINSUYO	04291	LACTULOSA 3.33 g/5 ml 180 mL SOLUCION	S	11	2.60	4.23	S/ 5.20	Normalstock	28/02/2022
CUSCO	02475	P.S. KIMBIRI ALTO	04291	LACTULOSA 3.33 g/5 ml 180 mL SOLUCION	S	10	1.20	8.31	S/ 5.20	Sobrestock	28/02/2022
CUSCO	02494	C.S. PICHAN	04291	LACTULOSA 3.33 g/5 ml 180 mL SOLUCION	S	14	56.90	0.80	S/ 5.20	Sobrestock	30/03/2022
CUSCO	02493	C.S. MANTARO	04291	LACTULOSA 3.33 g/5 ml 180 mL SOLUCION	S	6	2.33	2.57	S/ 5.20	Normalstock	29/02/2022
CUSCO	02495	P.S. OYAWA	04291	LACTULOSA 3.33 g/5 ml 180 mL SOLUCION	S	2	1.00	3.00	S/ 5.20	Normalstock	28/02/2022
CUSCO	02499	C.S. MARURO	04291	LACTULOSA 3.33 g/5 ml 180 mL SOLUCION	S	11	1.33	8.25	S/ 5.20	Sobrestock	28/02/2022
CUSCO	02500	C.S. ACOHA	04291	LACTULOSA 3.33 g/5 ml 180 mL SOLUCION	S	7	1.00	7.00	S/ 5.20	Sobrestock	28/02/2022
CUSCO	02523	C.E. URICOE	04291	LACTULOSA 3.33 g/5 ml 180 mL SOLUCION	S	8	2.14	3.73	S/ 5.20	Normalstock	28/02/2022
CUSCO	02526	C.S. QUINCE MIL	04291	LACTULOSA 3.33 g/5 ml 180 mL SOLUCION	S	0	1.67	0.00	S/ 5.20	Sin_Consumo	28/02/2022
CUSCO	02538	C.S. OCONGATE	04291	LACTULOSA 3.33 g/5 ml 180 mL SOLUCION	S	0	2.40	0.00	S/ 5.20	Sin_Consumo	28/02/2022
CUSCO	02538	C.E. QUIQUIANA	04291	LACTULOSA 3.33 g/5 ml 180 mL SOLUCION	S	0	1.75	0.00	S/ 5.20	Sin_Consumo	28/02/2022
CUSCO	02540	C.S. URUBAMBA	04291	LACTULOSA 3.33 g/5 ml 180 mL SOLUCION	S	0	3.40	0.00	S/ 5.20	Sin_Consumo	28/02/2022
CUSCO	02543	C.S. CHINCHERO	04291	LACTULOSA 3.33 g/5 ml 180 mL SOLUCION	S	0	2.40	0.00	S/ 5.20	Sin_Consumo	28/02/2022
CUSCO	02545	P.S. HUAYLLABAMBA	04291	LACTULOSA 3.33 g/5 ml 180 mL SOLUCION	S	0	3.50	0.00	S/ 5.20	Sin_Consumo	28/02/2022
CUSCO	02549	C.S. OLLANTAYTAMBO	04291	LACTULOSA 3.33 g/5 ml 180 mL SOLUCION	S	0	1.67	0.00	S/ 5.20	Desabastecido	28/02/2022
CUSCO	07113	P.S. NATIVIDAD	04291	LACTULOSA 3.33 g/5 ml 180 mL SOLUCION	S	14	3.50	4.00	S/ 5.20	Normalstock	28/02/2022
CUSCO	07114	C.S. QUITO CENTRAL	04291	LACTULOSA 3.33 g/5 ml 180 mL SOLUCION	S	7	3.36	2.95	S/ 5.20	Normalstock	28/02/2022
CUSCO	08285	P.S. ANDES	04291	LACTULOSA 3.33 g/5 ml 180 mL SOLUCION	S	6	1.57	3.82	S/ 5.20	Normalstock	28/02/2022

TIPO SUM. Tipo de sumatorio (S=Sumado, D=Disminuido). CPMA: Consumo Promedio Mensual Ajustado. MSD: Meses de Stock Disponible. Se recomienda usar Mozilla Firefox para exportar el contenido.

GESTIÓN DE LA INFORMACIÓN SISMED-EAM/OIRAU/DIGEMID/ DVMSP/MINSA Exportar N° de registros: 5.114

## 8. RESUMEN DE LA EVIDENCIA DE COSTOS

Para el análisis se consideró los costos comparados entre Rifaximina 200 mg Tableta y Lactulosa 3.33 g/5 mL x 180 mL Solución, reportados por los establecimientos del Ministerio de Salud.

### Reporte de Precio de Medicamento

Producto Farmacéutico	Unidad de manejo	Precio promedio por unidad (MINSA)
Rifaximina 200 mg Tableta	Tableta	s/. 4.81
Lactulosa 3.33g/5ml x 180mL solución	Solución	s/. 5.20

### Costo tratamiento por paciente



(\*)  
Precio

Medicamento	Dosis máxima tituable	Costo unitario (MINSa)	Cantidad tratamiento (6 meses)	Costo tratamiento/mes/paciente
Rifaximina 200 mg Tableta	400 mg c/8h (2 tab c/8h)	s/. 4.81	1 080 tab	s/. 5 194.80
Rifaximina 550 mg Tableta	550 mg c/12h	s/. 10.90(*)	360 tab	s/. 3 924.00
Lactulosa 3.33g/5ml x 180mL solución	30-45 mL c/8h 120 mL/d	s/. 5.20	180 fcos	s/.936.00

promedio reportado al Observatorio de precios<sup>38</sup>

## 9. RESUMEN

- Los pacientes con cirrosis hepática son susceptibles a una variedad de complicaciones y su esperanza de vida puede reducirse notablemente, siendo la encefalopatía hepática (EH) una de estas complicaciones. La acción sinérgica del amoníaco con otras toxinas puede explicar muchas de las anomalías que ocurren en la insuficiencia hepática, como los cambios en el transporte de precursores de neurotransmisores de la sangre al cerebro, el metabolismo de los neurotransmisores de aminoácidos y la oxidación cerebral de la glucosa. Los pacientes con encefalopatía hepática manifiesta tienen alteraciones clínicamente aparentes en la función cognitiva y neuromuscular.
- Rifaximina es un antibacteriano de la clase de la rifamicina que se une de forma irreversible a la subunidad beta de la enzima bacteriana ARN polimerasa dependiente de ADN y consecuentemente inhibe la síntesis del ARN bacteriano. Tiene una absorción escasa en el tracto gastrointestinal (inferior al 1%) cuando se administra por vía oral, la tasa media de unión a proteínas plasmáticas fue del 62% en pacientes con insuficiencia hepática cuando se administró rifaximina. El análisis de extractos fecales demostró que rifaximina se encuentra en su molécula intacta, lo que implica que no se degrada ni se metaboliza durante su paso a través del tracto gastrointestinal.
- Rifaximina no se encuentra incluida en el grupo de medicamentos para síntomas comunes en cuidados paliativos (2.3) en la 22da Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS, ni en el PNUME para el tratamiento de cirrosis hepática con encefalopatía, ni alguna otra indicación.
- En los sumarios y guías de práctica clínica, se sugiere el uso de rifaximina como terapia adjunta a la lactulosa para la prevención de episodios recurrentes después del segundo episodio de encefalopatía hepática, a dosis de 550 mg dos veces al día o, si no está fácilmente disponible y se documenta hiperamonemia, 400 mg tres veces al día. Mientras que se recomienda el uso de lactulosa como tratamiento de elección para la encefalopatía hepática manifiesta episódica y para la prevención de episodios recurrentes de encefalopatía hepática después del episodio inicial.

<sup>38</sup> MINSa. DIGEMID. Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos. Fecha de acceso: Mar 2022. Disponible en: <http://opm.digemid.minsa.gob.pe/#/consulta-producto>



- Se encontró 3 evaluaciones de tecnologías sanitarias de rifaximina en pacientes mayores de 18 años, de las cuales 02 ETS recomendaron el uso de rifaximina en el tratamiento para la prevención de episodios de encefalopatía hepática manifiesta recurrente (NICE y HAS) y 01 ETS nacional que recomendó el uso de rifaximina en pacientes con encefalopatía hepática refractaria al uso de lactulosa como tratamiento de segunda línea (IETSI).  
Las 3 ETS, resumieron su evidencia, tal como las guías de práctica clínica y sumarios, en base a los ensayos RFHE3001 y RFHE3002, ensayos que compararon el tratamiento concomitante de lactulosa con rifaximina versus placebo.
- No se encontraron revisiones sistemáticas ni meta-análisis que evalúen la eficacia y seguridad de la monoterapia con rifaximina comparado con lactulosa en el tratamiento crónico de EH asociada a cirrosis hepática.
- Se encontró 02 revisiones sistemática con meta-análisis que evaluaron indirectamente la eficacia y seguridad de rifaximina comparado con lactulosa en pacientes con cirrosis hepática y encefalopatía hepática.
  - Wang et al (2019), realizaron una revisión sistemática integral y un meta-análisis de 5 ensayos aleatorizados y 5 estudios observacionales, donde demostraron que la combinación de rifaximina y lactulosa tiene efectos beneficiosos sobre la EH. En comparación con la lactulosa sola, la rifaximina adicional aumenta la eficacia clínica y disminuye la mortalidad. En términos de seguridad no hubo diferencias significativas en el tratamiento combinado versus lactulosa sola. Cabe mencionar que la duración de tratamiento de la mayoría de los estudios fue  $\leq 10$  días y solo un estudio reportó una duración máxima de 15 días.
  - Cheng et al (2021), realizaron un meta-análisis de 6 ensayos clínicos aleatorizados, que comparaban el uso de monoterapia de rifaximina (600 mg-1200 mg/día) versus disacáridos no absorbibles (NAD) como lactulosa o lactilol, concluyendo que la rifaximina empleada como monoterapia no es superior, en términos de alivio de EH, a los NAD en el tratamiento de la encefalopatía hepática por cirrosis. Cabe resaltar que solo 2 estudios emplearon una duración de tratamiento de 3 meses en pacientes con EH mínima, mientras que los demás estudios evaluaron pacientes con EH grado I-III con una duración de tratamiento de 5 a 14 días.
- Se encontró 4 ensayos clínicos aleatorizados que evaluaron indirectamente la eficacia y seguridad de rifaximina comparado con lactulosa en pacientes con cirrosis hepática y encefalopatía hepática.
  - El estudio RFHE3001, ECA fase 3, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, evaluó durante 6 meses la eficacia y seguridad de la rifaximina 550 mg dos veces al día, utilizada concomitantemente con lactulosa en ambos grupos, para el mantenimiento de la remisión de episodios de EH en pacientes ambulatorios con antecedentes recientes de 2 episodios de encefalopatía hepática manifiesta y recurrente, demostrando que durante un período de 6 meses, el tratamiento con rifaximina mantuvo la remisión de la EH con mayor eficacia y redujo significativamente el riesgo de hospitalización por EH comparado con placebo. En términos de seguridad, no se encontró diferencia significativa con el placebo. Cabe resaltar que este estudio responde indirectamente a nuestra pregunta clínica, ya que evaluó la eficacia del tratamiento concomitante de rifaximina con lactulosa comparado con lactulosa en la prevención de recurrencia de episodios de EH manifiesta, por lo que se debe tener en cuenta los resultados exclusivos para esta condición. Así mismo, se debe

considerar que las personas con una enfermedad hepática más grave (puntuación de MELD de 25 o más) fueron excluidas del ensayo, no debiendo extrapolar los resultados a este grupo de pacientes.

- Sanyal et al (2011) realizaron un análisis de los datos del ensayo RFHE3001 para evaluar el efecto de la rifaximina en la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), concluyendo que la rifaximina mejoró significativamente la CVRS en pacientes con cirrosis y encefalopatía hepática recurrente. Además, consideraron que una CVRS más baja puede predecir la recurrencia de la EH.
  - El estudio RFHE3002, estudio de seguimiento de etiqueta abierta fase 3, evaluó la seguridad y la tasa de hospitalización con el uso de rifaximina 550 mg dos veces al día durante un periodo de 24 meses en pacientes con EH que participaron en el ECA anterior de rifaximina “RFHE3001”, donde concluyeron que el perfil de seguridad del tratamiento con rifaximina a largo plazo siguió siendo favorable y no se observaron efectos negativos sobre la supervivencia o la enfermedad cirrótica subyacente. Cabe resaltar que el estudio al ser un diseño de etiqueta abierta, sin aleatorización con un grupo control retrospectivo, presenta un riesgo potencial de heterogeneidad entre los pacientes al comparar los datos del estudio actual con los datos históricos, debiéndose tomar con cautela las conclusiones de este resultado y corroborar los hallazgos con estudios controlados, de diseño prospectivo y a largo plazo.
  - Sharma et al (2013) en un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado evaluaron la eficacia y seguridad de la terapia combinada de lactulosa 30-60 mL 3 veces/día con rifaximina 400 mg 3 veces/día versus solo lactulosa durante un periodo  $\leq 10$  días y seguidos hasta la muerte o el alta hospitalaria. en el tratamiento de la encefalopatía hepática manifiesta, demostrando que la combinación de lactulosa más rifaximina es más eficaz en términos de reversión completa de EH y disminución de mortalidad que la lactulosa sola en el tratamiento de la EH manifiesta.
- El consumo de Rifaximina 200 mg Tableta no ha sido reportado por los establecimientos de salud del Ministerio de Salud durante el año 2021
  - El costo de Rifaximina 200 mg Tableta para el tratamiento de un paciente durante 6 meses días asciende a S/. 5 194.80 soles.

## 10. CONCLUSIONES

De la evidencia revisada según los ECA en la prevención de recurrencia de encefalopatía hepática en pacientes con cirrosis hepática, se recomienda el uso de Rifaximina 550 mg Tableta dos veces al día, en el tratamiento concomitante con lactulosa.

En base a la revisión de la solicitud presentada respecto al medicamento Rifaximina 550 mg Tableta para el tratamiento de cirrosis hepática con encefalopatía, el Equipo Técnico acuerda **incluir** este medicamento en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME), bajo la consideración especial de uso N° 6 y como tratamiento concomitante con lactulosa, cuando esta última, no sea suficiente en la prevención de episodios de recurrencia después de un segundo episodio de encefalopatía hepática.



PERÚ

Ministerio de Salud

Viceministerio de Salud Pública

Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas

“Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres”

“Año del Fortalecimiento de la Soberanía Nacional”

“Año del Bicentenario del Congreso de la República del Perú”





### ANEXO N° 01: Estrategia de búsqueda de la información

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado respuesta pregunta clínica
<p><b>MEDLINE PUBMED</b></p>	<p><b>Árbol de búsqueda</b></p>	<p><b>2 MA</b> <b>4 ECA</b></p>
	<p><b>Resultados</b></p> <p>("Hepatic Insufficiency"[Mesh] AND "Hepatic Encephalopathy"[Mesh]) AND ("Rifaximin"[Mesh] OR "Lactulose"[Mesh]) AND (SAFETY OR EFFICACY)</p> <p><b>Fecha de búsqueda:</b> Sin restricciones <b>Resultados:</b> 125</p> <p><i>Meta-Analysis, Systematic Review: 14</i> <i>Controlled Clinical Trial, Randomized Controlled Trial: 52</i></p>	

