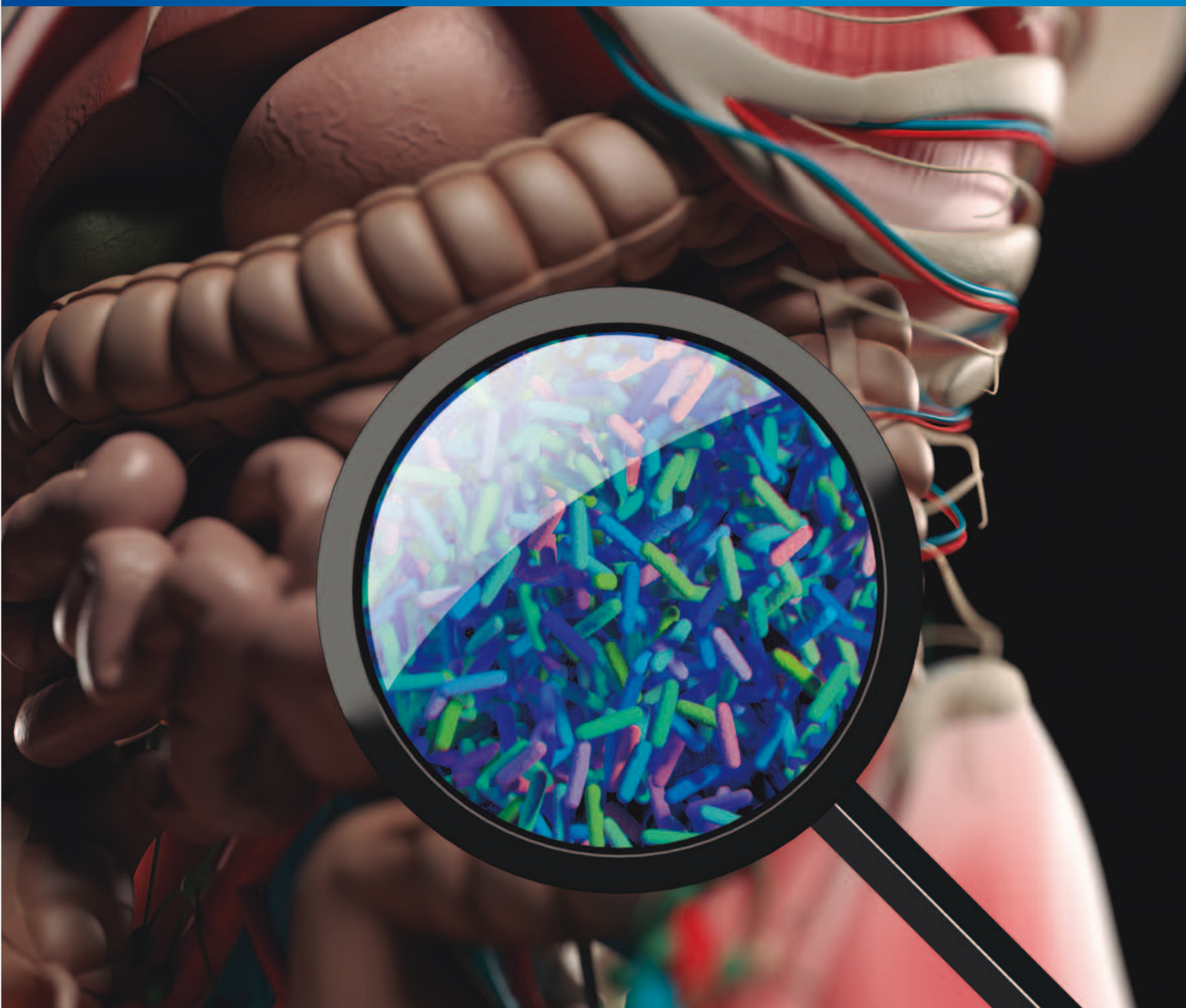


ACTUALIZACIONES

# ARGENTIA

EN GASTROENTEROLOGÍA / 4



• **4 TRABAJOS CIENTÍFICOS** SOBRE RIFAXIMINA.

# Susceptibilidad a la Rifaximina de las Bacterias Intestinales

Título: Susceptibilidad de las Bacterias Aisladas de Infecciones Gastrointestinales Agudas a la Rifaximina y otros Agentes Antimicrobianos en México

Autores: Novoa-Farías O, Frati-Munari AC, Romero-Carpio CE y colaboradores

Institución: Unidad de Diagnóstico Microbiológico UDMSC, Hospital Médica Sur y otros centros participantes; México DF, México

Fuente: Revista de Gastroenterología de México 81(1):3-10, Ene 2016

Traducción textual: Susceptibilidad de las Bacterias Aisladas de Infecciones Gastrointestinales Agudas a la Rifaximina y otros Agentes Antimicrobianos en México

## Introducción y objetivos

La gastroenteritis aguda (GA) es un problema de salud pública en los países en desarrollo; en México, es la segunda enfermedad infecciosa en frecuencia, luego de las infecciones respiratorias, con alta morbilidad y más de 5 000 000 de casos nuevos por año. El número de casos varía de acuerdo con la región geográfica, la edad de los pacientes y la época del año.

La determinación del agente causal de la GA por las manifestaciones clínicas es difícil. Por lo general, la GA se debe a una infección viral, especialmente en los niños menores de cinco años, mientras que en los niños mayores y en los adultos, la infección bacteriana es más frecuente. Las bacterias enteropatógenas detectadas más habitualmente en los pacientes con GA endémica son *Escherichia coli* (EPEC, EIEC, EHEC, ETEC), *Campylobacter jejuni*, *Shigella* spp, *Salmonella* spp, *Yersinia entero-*

La resistencia de las bacterias enteropatógenas a los antimicrobianos administrados en las gastroenteritis agudas es alta. La rifaximina resultó activa contra el 99% al 100% de las bacterias, en concentraciones alcanzadas en el contenido intestinal con las dosis recomendadas.

*colitica* y, con menor frecuencia, *Aeromonas* spp, *Vibrio* spp y *Plesiomonas shigelloides*.

En los pacientes con GA, los objetivos terapéuticos consisten en la preservación de la vida, el alivio de los síntomas, la prevención de las complicaciones, la disminución del tiempo de enfermedad y la prevención de la diseminación de los agentes patógenos. La rehidratación por vía oral es el tratamiento estándar, en tanto que los antibióticos se indican en los casos graves o prolongados, cuando hay sospecha de shigelosis o cólera o cuando se desea evitar la diseminación de un agente conocido. En la práctica clínica, el informe de los resultados de los coprocultivos se obtiene cuando el paciente está en recuperación y el tratamiento antibiótico es tardío.

El uso empírico de antimicrobianos puede ser ineficaz si aparece resistencia bacteriana, por lo que los esquemas terapéuticos se actualizan periódicamente según los patrones locales de resistencia.

La susceptibilidad bacteriana a los antimicrobianos debe conocerse principalmente por dos aspectos: la eficacia de la estrategia terapéutica empírica precoz y la vigilancia epidemiológica de la resistencia bacteriana. En los pacientes adultos, los estudios indicaron que las quinolonas resultaron superiores a otros antibióticos para el tratamiento de la GA, mientras que en

los niños se utilizan otros antibióticos, como ampicilina, trimetoprima-sulfametoxazol (T-S), cloranfenicol, furazolidona, neomicina y rifaximina. Los dos últimos son antibióticos no absorbibles. En México no se cuenta con datos recientes sobre la susceptibilidad bacteriana a estos antibióticos.

La rifaximina es un antibiótico semisintético, de amplio espectro, derivado de la rifamicina S, que actúa por inhibición de la síntesis del ARN bacteriano. Este agente tiene escasa absorción sistémica cuando se administra por vía oral, alcanza una concentración alta en las heces (aproximadamente 8000 µg/g), posee excelente actividad bactericida sobre los organismos enteropatógenos y no provoca alteraciones graves en la microbiota intestinal. El objetivo de este estudio fue investigar la susceptibilidad a la rifaximina y a otros antibióticos de las bacterias causantes de GA en México.

## Materiales y métodos

Se analizaron las cepas bacterianas obtenidas de las heces de 1000 pacientes con GA en la ciudad de México. Las muestras se procesaron en 10 hospitales de la ciudad que asisten a pacientes internados y ambulatorios. Las cepas se congelaron a -70 °C en caldo de leche y en caldo de soja/glicerol. Se utilizaron los medios de cultivo agar MacConkey, agar MacConkey/sorbitol,

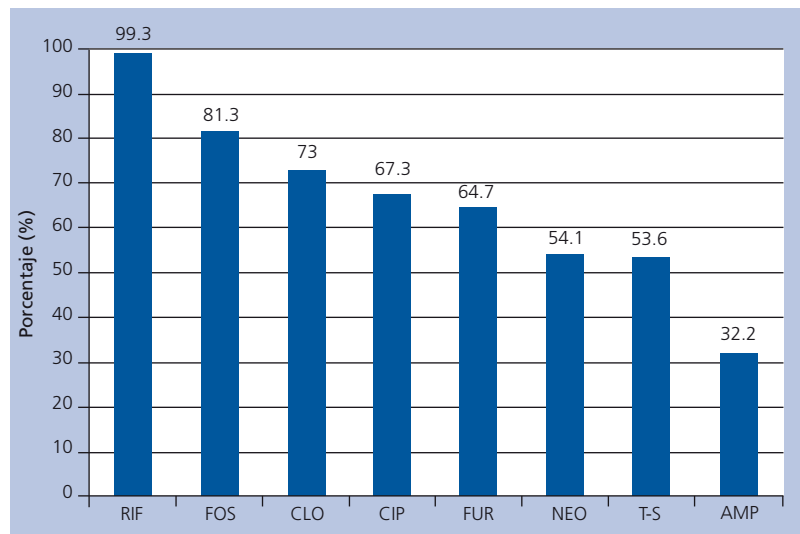


Figura 1. Susceptibilidad general de las 1000 cepas bacterianas aisladas a los distintos antibióticos.

Rifaximina frente a los otros antimicrobianos:  $p < 0.0001$ .

AMP, ampicilina; CIP, ciprofloxacina; CLO, cloranfenicol; FOS, fosfomicina; FUR, furazolidona; NEO, neomicina; RIF, rifaximina ( $< 400 \mu\text{g/ml}$ ); T-S, trimetoprima-sulfametoxazol.

agar *Salmonella/Shigella*, agar XLD, agar *Campylobacter*, agar *Yersinia*, agar TCBS, agar verde brillante y caldo tetrionato. Los microorganismos aislados se identificaron mediante procesos manuales y automatizados. Para la identificación de algunas especies bacterianas se utilizaron antisueros y reactivos específicos de aglutinación o de coaglutinación. Las pruebas de susceptibilidad a los antimicrobianos se realizaron por difusión en agar y por microdilución, de acuerdo con las recomendaciones estándares. Para la susceptibilidad a la rifaximina se consideró la concentración inhibitoria mínima ( $\text{CIM}_{100}$ ), mientras que para los otros antibióticos se consideró la  $\text{CIM}_{90}$ . La susceptibilidad a la rifaximina se comparó con la de los otros antimicrobianos mediante la prueba de la Z. Se consideró significativo un valor de  $p < 0.05$ .

## Resultados

Los coprocultivos provinieron de 511 hombres y 489 mujeres. El 65% era mayor de 20 años. Las bacterias aisladas fueron *E. coli* (total: 603; EPEC: 531; ETEC: 54; EHEC: 18), *Shigella* ( $n = 120$ ); *S. dysenteriae*, *S. flexneri*, *S. boydii*,

*S. sonnei*, *Salmonella* ( $n = 117$ ); *S. paratyphi*, *S. typhimurium*, *S. choleraesuis*, *S. newport*, *S. enteritidis*, *Vibrio* spp ( $n = 20$ ), *Y. enterocolitica* ( $n = 20$ ), *C. jejuni* ( $n = 20$ ), *P. shigeloides* ( $n = 20$ ) y *Aeromonas* spp ( $n = 80$ ).

Respecto de la susceptibilidad bacteriana a distintas concentraciones de rifaximina, el 70.6% de las bacterias fue susceptible a menos de  $100 \mu\text{g/ml}$ , el 90.8% a menos de  $200 \mu\text{g/ml}$ , el 99.3% a menos de  $400 \mu\text{g/ml}$  y el 100%, a menos de  $800 \mu\text{g/ml}$ . Más del 99% de las cepas de *Shigella*, *Salmonella*, *Yersinia*, *Campylobacter*, *Vibrio*, *Plesiomonas* y *Aeromonas* fue susceptible a concentraciones  $< 100 \mu\text{g/ml}$  o  $< 200 \mu\text{g/ml}$ . Entre el 11% y 15% de las cepas de *E. coli* requirieron entre  $400 \mu\text{g/ml}$  y  $800 \mu\text{g/ml}$ .

La susceptibilidad bacteriana general a la rifaximina fue del 99.3% ( $< 400 \mu\text{g/ml}$ ) y 100% ( $< 800 \mu\text{g/ml}$ ), frente a la susceptibilidad a la fosfomicina (81.3%), al cloranfenicol (73.0%), a la ciprofloxacina (67.3%), a la furazolidona (64.7%), a la neomicina (54.1%), a T-S (53.6%) y a la ampicilina (32.2%). La diferencia entre la rifaximina y los otros antibióticos fue estadísticamente significativa ( $p < 0.001$ ) (Figura 1).

## Discusión y conclusiones

La prevalencia de las bacterias causantes de GA en todo el mundo varía de acuerdo con la población en estudio, el lugar geográfico y la época del año, entre otras variables clínicas, sociales y demográficas. Para este estudio se recolectaron muestras durante todo 2013, para disminuir las variaciones estacionales. Las bacterias más prevalentes fueron *E. coli*, *Shigella*, *Salmonella* y *Aeromonas*, lo que concuerda con otros informes de México.

Si bien se observó cierta resistencia bacteriana a la rifaximina en concentraciones  $< 100 \mu\text{g/ml}$ , los autores destacaron que la concentración fecal alcanzada por el antibiótico fue muy superior después de tres días de tratamiento con la dosis recomendada de  $800 \text{mg/día}$ . El 99.3% de las cepas fue susceptible a menos de  $400 \mu\text{g/ml}$  y el 100%, a menos de  $800 \mu\text{g/ml}$ , valores entre 10 y 20 veces menores que la concentración media alcanzada *in vivo*. En este estudio, así como en otros provenientes de Latinoamérica y Asia, la susceptibilidad bacteriana a la rifaximina fue significativamente mayor que a otros antimicrobianos. Asimismo, las cepas de

*C. jejuni* fueron 100% susceptibles a la rifaximina en concentraciones < 100 µg/ml a < 200 µg/ml. Varias cepas de *E. coli* requirieron concentraciones mayores de menos de 100 µg/ml, lo que también concordó con otros informes de México. El espectro de susceptibilidad a la rifaximina es amplio e incluye bacterias anaerobias. Por el contrario, la resistencia bacteriana a este antibiótico es muy baja y difícilmente inducible. En estudios previos, de 2008, que compararon la susceptibilidad a la rifaximina con la de los 10 años anteriores, no se halló un incremento significativo de la resistencia bacteriana. En general, con los otros antibióticos analizados en este estudio se observó que los de uso más difundido tuvieron tasas menores de susceptibilidad. También, se halló que la fosfomicina, un antibiótico poco utilizado en México, tuvo alta susceptibilidad, después

de la rifaximina. En comparación con otros antibióticos no absorbibles, la rifaximina mostró un perfil superior respecto de la neomicina, con alta eficacia y baja frecuencia de efectos adversos.

El tratamiento con antimicrobianos es una herramienta importante para el control de las infecciones gastrointestinales, ya que reduce la duración y la intensidad de la enfermedad, evita complicaciones y disminuye la transmisión a otras personas. La selección de cepas resistentes sucedida en las últimas décadas convirtió en ineficaces a los antibióticos considerados de primera elección. Para reducir la aparición de cepas resistentes, los expertos recomiendan evitar el uso indiscriminado de antibióticos en el ganado, determinar periódicamente los patrones locales de resistencia bacteriana, controlar mejor el acceso a los antimicrobianos (p. ej., evitar la automedicación) y

reforzar la educación clínica sobre este tema.

Los autores reconocen algunas limitaciones del estudio: en primer lugar, los cultivos de materia fecal procedentes de pacientes con GA se procesaron en 10 laboratorios, independientemente de los datos clínicos del paciente, por lo que no se analizaron los síntomas del enfermo, el tiempo de evolución y la gravedad del cuadro clínico, para correlacionarlos con bacterias específicas. En segundo lugar, el estudio reflejó la situación en la ciudad de México y no en otros lugares del país.

En conclusión, en México, la resistencia de las bacterias enteropatógenas a los antimicrobianos utilizados en las GA es alta. La rifaximina resultó activa contra el 99% al 100% de las bacterias, en concentraciones alcanzadas en el contenido intestinal con las dosis recomendadas.

# Tratamientos Reiterados con Rifaximina en el Síndrome de Intestino Irritable

Título: Repeat Treatment with Rifaximin is Safe and Effective in Patients with Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome

Autores: Lembo A, Pimentel M, Forbes WP y colaboradores

Institución: Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston; Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles; Salix Pharmaceuticals, Morrisville y otros centros participantes; EE.UU.

Fuente: Gastroenterology 151(6):1113-1121, Dic 2016

Traducción textual: La Repetición del Tratamiento con Rifaximina es Segura y Eficaz en Pacientes con Síndrome de Intestino Irritable con Predominio de Diarrea

Este estudio prospectivo, aleatorizado y controlado con placebo demostró que el tratamiento reiterado (tres ciclos) con rifaximina en pacientes con síndrome de intestino irritable recurrente mejoró significativamente los síntomas de la enfermedad, fue bien tolerado y causó escasos efectos adversos.

## Introducción y objetivos

El síndrome de intestino irritable con predominio de diarrea (SII-D) es un trastorno gastrointestinal caracterizado por dolor abdominal recurrente, distensión abdominal y diarrea, en ausencia de alteraciones estructurales o bioquímicas. Las opciones no farmacológicas para el tratamiento del SII-D incluyen estrategias psicológicas, modificaciones en el estilo de vida, administración de probióticos y aporte complementario de fibra. Los tratamientos farmacológicos, como la loperamida, un antidiarreico, ejercen efectos limitados sobre los síntomas de esta enfermedad, en tanto que el alosetrón, un antagonista 5-HT<sub>3</sub>, fue aprobado solamente para las mujeres con SII-D grave, refractario a otros tratamientos. Los antidepresivos, como los agentes tricíclicos, resultaron eficaces, pero los datos al respecto son escasos para una indicación general. La eluxadolina, agonista del receptor opioide mu y antagonista del receptor opioi-

de delta, también fue aprobada en 2015 para el tratamiento de esta enfermedad. La administración de fármacos que normalizan la microbiota intestinal también es una opción en estos pacientes. Por último, la rifaximina es un antimicrobiano de amplio espectro, para administración oral, con escasa absorción intestinal y bajo riesgo de inducción de resistencia bacteriana, aprobado para el tratamiento del SII-D en pacientes adultos. En los estudios multicéntricos TARGET 1 y 2, los pacientes con SII-D tratados con 550 mg de rifaximina, tres veces por día, por 2 semanas, mostraron mejoría de los síntomas en comparación con los sujetos que recibieron placebo (delta: 9%; p < 0.001). No obstante, aún no se conoce la persistencia de este efecto beneficioso luego de las 10 semanas del período de seguimiento de los ensayos TARGET.

El objetivo del presente estudio fue determinar la eficacia y la seguridad del tratamiento reiterado con rifaximina en pacientes con SII-D, con síntomas recurrentes luego de un tratamiento eficaz con rifaximina.

## Pacientes y métodos

Fueron incorporados al estudio sujetos  $\geq 18$  años, con diagnóstico de SII según los criterios Roma III, con síntomas persistentes y distensión abdominal durante la fase de selección. Fueron excluidos los pacientes con nefropatía, hepato-

patía, diabetes, cirugía gastrointestinal previa, disfunción tiroidea mal controlada o infecciones (VIH, hepatitis B o hepatitis C) y aquellos en tratamiento con antidiarreicos, antiespasmódicos, narcóticos, procinéticos, warfarina, alosetrón, lubiprostona o que hubieran recibido probióticos, rifaximina o antibióticos en los 14 días previos.

Además de los criterios mencionados de inclusión, durante la fase de pesquisa inicial los pacientes debían tener un puntaje de dolor abdominal  $\geq 3$  (en una escala de 0 a 10, en la que 0 corresponde a la ausencia de dolor y 10, al peor dolor posible), puntaje de distensión  $\geq 3$  (escala 0 a 6; 0: sin distensión; 6: distensión intensa) y haber presentado deposiciones desligadas  $\geq 2$  días por semana, con un puntaje de 6 (heces desligadas, con bordes desflecados) o 7 (heces líquidas, sin fragmentos sólidos) en la *Bristol Stool Scale* (BSS).

El protocolo fue aprobado por los comités de ética de los centros participantes y los pacientes firmaron un consentimiento informado. El estudio se realizó entre 2012 y 2014 en 270 centros de los EE.UU., Alemania y Gran Bretaña. Se trató de un estudio en fase III, de 51 semanas de duración, de diseño aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo. El estudio tuvo una fase de preselección y, luego, una fase a simple ciego, cuando los pacientes recibieron

placebo por  $10 \pm 3$  días. Después de la fase de preselección siguió la fase sin enmascaramiento, cuando los sujetos fueron tratados con 550 mg de rifaximina, tres veces por día, por 2 semanas; luego, el estudio continuó con un período de evaluación de 4 semanas.

Se estableció que los pacientes respondieron al tratamiento con una disminución  $\geq 30\%$  del puntaje de dolor con respecto al inicio y con una reducción  $\geq 50\%$  en el número de días con deposiciones tipo 6 o 7 en la BSS. Los pacientes que respondieron a la terapia fueron seguidos por 18 semanas o hasta la reaparición de los síntomas de SII-D. Se estableció que los participantes que no cumplieron con estos criterios no respondieron al tratamiento, por lo que fueron retirados del estudio. Los pacientes que volvieron a presentar síntomas luego de la mejoría inicial ingresaron a la fase a doble ciego, en la que fueron asignados aleatoriamente, en una relación 1:1, a 2 tratamientos secuenciales con rifaximina o placebo durante 14 días. La respuesta a cada tratamiento se evaluó por 4 semanas. El tratamiento se repitió por segunda vez luego de 10 semanas de la primera y se utilizó el mismo agente (rifaximina o placebo) de la etapa anterior.

La evaluación de seguridad incluyó el registro de los eventos adversos, pruebas de laboratorio y signos vitales. El criterio principal de valoración fue el porcentaje de pacientes que respondió al tratamiento respecto del dolor abdominal y la consistencia fecal. Además, se incluyeron tres criterios secundarios de valoración: el porcentaje de pacientes que respondió al tratamiento y que no tuvo recurrencias posteriores; el porcentaje de sujetos que respondió a la terapia y manifestó el alivio persistente de los síntomas, y el porcentaje de participantes que respondió al tratamiento y que informó el alivio sostenido de la distensión abdominal. Se realizó una estimación del tamaño

de la muestra de acuerdo con un 15% de diferencia entre el grupo de tratamiento y el grupo placebo para la variable principal de evaluación, con un nivel de significación del 5% ( $\alpha = 0.05$ ). Se estimó que 300 pacientes en cada grupo proveerían una potencia del 90% para detectar una diferencia estadísticamente significativa. Según los autores, si bien el diseño metodológico no fue el de un estudio de eficacia, el número necesario de pacientes a tratar fue de 10.2 y 10.3. El análisis principal se efectuó con el método de Cochran-Mantel-Haenszel, con ajustes por el centro de atención y el tiempo hasta la recurrencia. El análisis de sensibilidad empleó el método de Markov-Chain-Monte Carlo. Los datos binarios se analizaron con la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel y la persistencia de la respuesta, con la prueba de Smirnov. El tiempo hasta la recurrencia se determinó con el método de Kaplan-Meier y se analizó con la prueba del orden logarítmico. El cambio en las variables continuas desde el inicio se analizó con un modelo lineal de efectos fijos.

## Resultados

En la fase abierta del estudio, 2579 pacientes con SII-D recibieron rifaximina: se consideró que 1074 (44.1%) respondieron al tratamiento y pasaron a la fase siguiente. Durante la fase de observación, 692 sujetos (64.4%) tuvieron una recaída sintomática y 636 de ellos fueron aleatorizados para el tratamiento a doble ciego. Las características demográficas de los 636 pacientes fueron similares entre los grupos. Los puntajes basales de síntomas fueron significativamente menores en el momento de la aleatorización que en la fase abierta del estudio ( $p < 0.001$ ).

Después de repetir el tratamiento, el 38.1% de los pacientes tratados con rifaximina respondió al criterio principal de valoración, en comparación con el 31.5% del grupo placebo ( $p = 0.03$ ). El análisis de sen-

sibilidad que tomó en cuenta los datos faltantes mostró resultados similares (diferencia: 8%; intervalo de confianza del 95%: 0.4% a 15.3%;  $p = 0.01$ ). En el análisis de los componentes individuales del criterio principal de valoración, un porcentaje significativamente más alto de pacientes que respondió al tratamiento presentó mejoría en el dolor abdominal en el grupo de rifaximina, en comparación con el grupo placebo (50.6% frente a 42.2%;  $p = 0.018$ ), mientras que no se encontró una diferencia significativa para la consistencia de las heces. Asimismo, los pacientes tratados con rifaximina tuvieron menos recurrencias y una respuesta más perdurable en el tiempo que los sujetos asignados a placebo. Por último, el síntoma de defecación imperiosa mejoró significativamente en el grupo de rifaximina, en comparación con el grupo placebo. Se informaron eventos adversos en 140 pacientes (42.7%) del grupo de rifaximina y en 140 sujetos (45.5%) del grupo placebo. Un participante de cada grupo tuvo eventos adversos asociados con el tratamiento, lo suficientemente graves para abandonar el estudio. Se informaron 4 eventos adversos graves en cada grupo, no relacionados con el tratamiento. Los eventos adversos más frecuentes fueron las náuseas, las infecciones de las vías aéreas superiores, la infección urinaria y el aumento del nivel de transaminasas.

## Discusión y conclusiones

Los estudios previos en pacientes con SII-D (TARGET 1 y TARGET 2) mostraron que el tratamiento con rifaximina por 2 semanas mejoró el dolor abdominal y la diarrea. En el presente ensayo controlado, los pacientes con SII-D que respondieron a un ciclo inicial de tratamiento, no aleatorizado, con rifaximina y que tuvieron una recaída durante el seguimiento de hasta 18 semanas, respondieron significativamente mejor a un nuevo tratamiento con rifaximina que

a placebo (38.1% frente a 31.5%,  $p = 0.03$ ).

Además, un 35.6% de los sujetos que respondió a la rifaximina al inicio no presentó recaída de los síntomas durante el seguimiento. Asimismo, la intensidad de los síntomas en las recaídas fue menor respecto del primer ciclo abierto con rifaximina; según los autores, la diferencia fue leve (7%) entre el grupo tratado y el grupo placebo, por el denominado "efecto piso".

Al analizar el dolor abdominal y la consistencia de las heces, componentes de la variable principal de valoración, los investigadores comprobaron que el tratamiento con rifaximina mejoró significativamente el primero con respecto al placebo, pero el segundo no mostró diferencias significativas. En este estudio tampoco se registró una mejoría significativa de la distensión abdominal en los pa-

cientes tratados con rifaximina, en comparación con placebo. El fármaco fue bien tolerado y la tasa informada de eventos adversos no difirió significativamente entre los dos grupos de tratamiento.

Diversos estudios demostraron que los pacientes con SII también presentan alteraciones en la microbiota intestinal y que los microorganismos intestinales influyen la motilidad intestinal, la integridad epitelial, el metabolismo de los ácidos biliares y la comunicación del eje cerebro/intestino.

La rifaximina, un antibiótico no reabsorbible, derivado de la rifamicina, fue aprobada para el tratamiento del SII y de la diarrea del viajero y para la reducción del riesgo de recurrencia de la encefalopatía hepática. En el presente estudio, la administración de rifaximina evitó las recaídas del SII-D hasta 18 semanas después de finalizado el

tratamiento. Los autores señalan que el estudio tuvo algunas limitaciones. Primero, como el objetivo principal fue evaluar el efecto del tratamiento repetido con rifaximina, los pacientes que respondieron en la primera fase y no volvieron a presentar síntomas fueron retirados del ensayo, por lo que aún no se conoce la duración de la eficacia de un solo ciclo de rifaximina para evitar la recaída de los síntomas. Segundo, es difícil la detección de eventos adversos poco frecuentes, que podrían aparecer luego de la administración prolongada de rifaximina.

En conclusión, el presente estudio prospectivo, aleatorizado y controlado con placebo demostró que el tratamiento reiterado (3 ciclos) con rifaximina en pacientes con SII-D recurrente mejoró significativamente los síntomas de la enfermedad, fue bien tolerado y causó escasos efectos adversos.

# La Rifaximina como Modulador de la Microbiota Intestinal

Título: The Role of Antibiotics in Gut Microbiota Modulation: The Eubiotic Effects of Rifaximin

Autores: Ponziani FR, Scaldaferrì F, Gasbarrini A y colaboradores

Institución: A. Gemelli Hospital, Roma, Italia

Fuente: Digestive Diseases 34(3):269-278, 2016

Traducción textual: Papel de los Antibióticos en la Modulación de la Microbiota Intestinal: Efectos Eubióticos de la Rifaximina

## Introducción y objetivos

En la práctica clínica, la función principal de los antibióticos es la actividad que ejercen contra diversos patógenos bacterianos pero, también, estos agentes alteran la composición de la comunidad de las bacterias comensales en el intestino.

La disbiosis se define por cualquier cambio en la composición de la microbiota en comparación con la de la persona sana. Los cambios fisiológicos, como los relacionados con la genética del individuo, la edad y los hábitos nutricionales, pueden afectar la composición de la flora intestinal; además, diversas enfermedades pueden modificarla: las más graves son las hepatopatías, los trastornos gastrointestinales y las intervenciones clínicas, como la administración de antibióticos. La pérdida de microorganismos beneficiosos y la reducción de la diversidad microbiana, mediante el empleo de antibióticos, causan disbiosis.

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII), la colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC) son algunos de los cambios más estudiados en la microbiota intestinal del ser humano. En estos trastornos se observó la reducción del

La rifaximina ejerce efectos eubióticos que la diferencian de otros antibióticos: modula de manera favorable la microbiota intestinal y promueve el aumento de las bacterias beneficiosas, sin cambiar la composición bacteriana general ni la diversidad intraindividual.

nivel de los taxones bacterianos autóctonos en la mucosa intestinal y en las muestras de materia fecal, que se asoció con la presencia de síntomas clínicos. Asimismo, varios estudios demostraron que la administración de antibióticos incrementa la cantidad de bacterias patógenas, como las enterobacterias, en modelos de colitis y EII en animales.

También se informaron características disbióticas en pacientes con EII y enfermedad diverticular, en tanto que, en pacientes cirróticos con encefalopatía hepática, se detectó desequilibrio entre las bacterias "buenas" y "malas". Actualmente, los expertos consensuaron que los antibióticos causan disbiosis mediante la reducción de los microorganismos beneficiosos y la diversidad bacteriana.

La rifaximina es un antibiótico no absorbible, derivado del macrólido rifamicina, que ejerce efectos sobre la microbiota intestinal. Sin embargo, aún no se conoce en qué grado es capaz de modular su composición e influir en su diversidad en diversas situaciones clínicas. Los estudios basados en técnicas de cultivo demostraron que el tratamiento con rifaximina promueve el crecimiento de las bacterias beneficiosas, como las bifidobacterias y los lactobacilos, y que es eficaz para inducir la remisión de la CU (disminución de las deposiciones y de la hemorragia rectal y mejoría del puntaje sigmoidoscópico), la EC activa y los diver-

tículos (mejoría de la constipación o la diarrea). Además, la rifaximina es activa contra bacterias grampositivas y gramnegativas, como *Escherichia coli*, enterobacterias y *Clostridium difficile*. El antibiótico también altera la virulencia bacteriana, reduce la adherencia bacteriana a la mucosa intestinal, regula por disminución la actividad inflamatoria intestinal y modula la composición de la microbiota. Los estudios con modelos de cultivos continuos en pacientes con EC, CU, EII y cirrosis demostraron que la administración por vía oral de rifaximina aumenta la concentración de *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Atopobium* y *Faecalibacterium prausnitzii*, disminuye el nivel de *Clostridium*, *Erysipelothrix* y *Peptostreptococcus* y modifica el metabolismo bacteriano. Además, en el paciente cirrótico, la rifaximina reduce la concentración de endotoxina circulante, ácidos biliares secundarios y metabolitos nocivos, y mejora las pruebas cognitivas.

En la última década, las técnicas metagenómicas impactaron en la investigación de la microbiota intestinal y superaron las dificultades de las técnicas que dependen de los cultivos.

En este estudio, los autores revisaron la información actualmente disponible sobre la rifaximina, sus efectos antibióticos tradicionales, la capacidad de modular la microbiota intestinal y su utilización clínica en diversas enfermedades gastrointestinales.



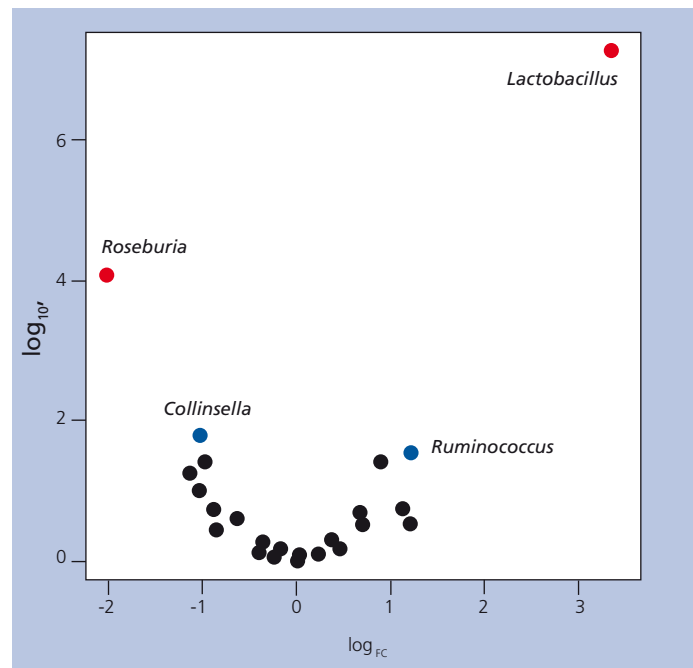


Figura 1. Análisis de la densidad comparativa de los géneros bacterianos.

Diagrama en volcán de los cambios logarítmicos ( $\log_{10}$ ) y de los valores de p como  $-\log_{10} p$ , que comparan la densidad bacteriana en el punto temporal 'c' (un mes después de la última dosis de rifaximina) con el punto temporal 'a' (basal).

### Efectos en la composición de la microbiota intestinal

Aún son escasos los estudios sobre los efectos de la rifaximina en la composición de la microbiota intestinal y no se conoce si la modulación producida por este fármaco persiste luego de terminado el tratamiento o en qué grado el antibiótico afecta la composición de la microbiota y su diversidad.

En un estudio exploratorio previo, realizado por los mismos autores del presente trabajo, en pacientes con hepatopatías y enfermedades gastrointestinales, la administración de rifaximina aumentó la densidad de los lactobacilos, sin producir cambios sustanciales en la composición general de la microbiota. En la investigación mencionada se identificaron 99 taxones bacterianos, sin agrupamientos relevantes. El análisis de la densidad bacteriana diferencial mostró el aumento de los lactobacilos al final del tratamiento con rifaximina, que persistió luego de un mes de su interrupción ( $p < 0.0001$ ). También se verificó la disminución

de la concentración de *Roseburia*, *Haemophilus*, *Veillonella* y *Streptococcus* al final del tratamiento con rifaximina, en comparación con el inicio, y la reducción de *Roseburia* y *Collinsella*, junto con el incremento de *Ruminococcus*. Las medidas de diversidad microbiana, estimadas después de 10 días de tratamiento y un mes desde la última dosis, no difirieron significativamente de las basales.

### Efectos eubióticos

El hallazgo principal del estudio mencionado en el apartado anterior fue el aumento en la concentración de los lactobacilos después de 10 días de la administración de rifaximina, que persistió luego de la interrupción del tratamiento. Estos resultados concuerdan con la hipótesis que señala que la rifaximina promueve las bacterias beneficiosas.

Los lactobacilos regulan por disminución la producción de citoquinas proinflamatorias y de factor de necrosis tumoral alfa, reducen la translocación de las bacterias

patógenas y modulan la permeabilidad intestinal. Según estiman los autores, el mecanismo involucrado reside en la diferencia en la resistencia a la rifaximina de los distintos microorganismos. Asimismo, en estudios de inflamación en modelos con animales e *in vitro* se informó que algunos microorganismos se vuelven resistentes a la rifaximina, mientras que otros permanecen estables.

Los lactobacilos crecen aun en presencia de concentraciones elevadas de rifaximina y ante enfermedades gastrointestinales y hepáticas; según los autores, esto se debe a los efectos pleiotrópicos del antibiótico. Los resultados del estudio previo efectuado por los autores son coincidentes con la hipótesis que señala que la composición general de la microbiota no se ve afectada por el tratamiento con rifaximina.

Así, los resultados del estudio indicaron que la rifaximina no solamente antagoniza los patógenos, sino que ejerce efectos beneficiosos en la microbiota intestinal, que

adquiere un perfil protector más saludable. Probablemente, el antibiótico causa estos efectos por la presión selectiva, que favorece a las bacterias intestinales más beneficiosas, como los lactobacilos. Por este motivo, según los autores, la rifaximina debe considerarse un eubiótico y no un antibiótico. Los datos disponibles indican que la modulación de la microbiota intestinal producida por la rifaximina no revierte inmediatamente después de suspender el tratamiento, sino que las muestras de materia fecal, un mes después de la finalización de la terapia, todavía muestran la preponderancia de los lactobacilos. No obstante, aún no se cono-

ce la persistencia del efecto a largo plazo.

### Conclusión

La rifaximina no altera sustancialmente la diversidad microbiana, pero es sabido que es una característica de la microbiota intestinal saludable, compuesta por varias especies de microorganismos, sin funciones redundantes entre ellos, que participan en las interacciones huésped-microbio e intermicrobianas, en cada individuo. Los autores reconocen que una de las limitaciones del estudio mencionado fue el tiempo breve de seguimiento, si bien en la práctica diaria la rifaximina también se administra por un

período acotado. El protocolo tampoco fue diseñado para evaluar la remisión de la enfermedad de base o la mejoría clínica. Los investigadores recomiendan la realización de estudios nuevos, centrados en la relación entre las alteraciones producidas en la microbiota intestinal por la rifaximina y las características clínicas de los pacientes.

En conclusión, los efectos eubióticos diferencian a la rifaximina de otros antibióticos. Este agente modula en forma favorable la microbiota intestinal y promueve el aumento de las bacterias beneficiosas, sin cambiar la composición bacteriana general ni la diversidad intraindividual.

# Rifaximina y Modulación de la Microbiota Intestinal

Título: Eubiotic Properties of Rifaximin: Disruption of the Traditional Concepts in Gut Microbiota Modulation

Autores: Ponziani FR, Zocco MA, Gasbarrini A y colaboradores

Institución: Agostino Gemelli Hospital, Roma, Italia

Fuente: World Journal of Gastroenterology 23(25):4491-4499, Jul 2017

Traducción textual: Propiedades Eubióticas de la Rifaximina: Modificación de los Conceptos Tradicionales sobre Modulación de la Microbiota Intestinal

## Introducción y objetivos

En la práctica clínica, el uso tradicional de los antibióticos consiste en antagonizar las infecciones locales o sistémicas; sin embargo, estos agentes también alteran la microbiota intestinal, que incluye la reducción de las especies bacterianas beneficiosas y de la diversidad microbiana. Luego de la suspensión del antibiótico se observa una tendencia hacia la restauración del estado original de la microbiota intestinal, pero el nuevo estado de equilibrio es diferente del previo, lo que sugiere que los antibióticos modifican de manera irreversible la población bacteriana. La microbiota intestinal parece desempeñar un papel importante en la salud de los seres humanos y su alteración se asoció con diversas enfermedades intestinales.

La presente investigación se dirigió a evaluar el efecto de los fármacos moduladores, como los antibióticos, los probióticos y los prebióticos, sobre la población bacteriana de la microbiota intestinal.

La rifaximina es un antibiótico no absorbible, de amplio espectro, que ejerce efectos no tradiciona-

La disbiosis desempeña un papel en la patogenia y la progresión de las enfermedades sistémicas y gastrointestinales. El uso de la rifaximina como agente eubiótico, capaz de modular en forma positiva, debe considerarse un recurso terapéutico integrado al resto del tratamiento.

les, como la actividad antiinflamatoria, la reducción de la virulencia bacteriana y la disminución de la translocación bacteriana. Además, la rifaximina induce la modulación positiva de la microbiota intestinal y favorece el crecimiento de las bacterias beneficiosas, sin alterar la composición general. Según indican los expertos, la rifaximina puede denominarse "eubiótico", es decir, un modulador positivo del ecosistema intestinal. Los estudios en modelos en animales, los cultivos seriados y los análisis genómicos demostraron el incremento en el número de *Bifidobacterium*, *Faecalibacterium prausnitzii* y *Lactobacillus* después del tratamiento con rifaximina.

El objetivo de esta revisión fue analizar la información sobre el efecto de la rifaximina en las bacterias intestinales y analizar sus propiedades tradicionales y no tradicionales para establecer el concepto de modulación eubiótica de la microbiota intestinal.

## Antibióticos y microbiota intestinal

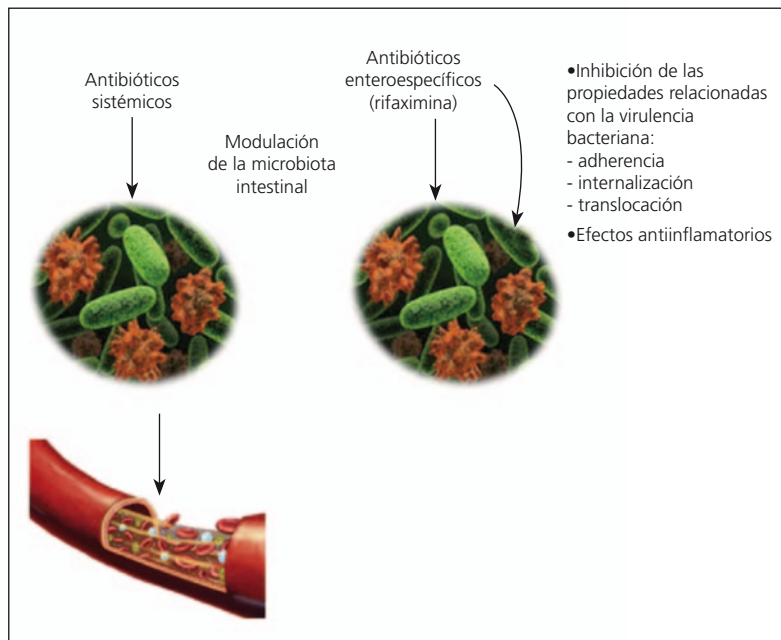
Los antibióticos betalactámicos, las fluoroquinolonas, las gliciliclinas, las lincosamidas y los nitroimidazoles son capaces de producir alteraciones sustanciales en la composición de la microbiota intestinal, en general, acompañadas por la reducción de los taxones bacterianos autóctonos y el aumento de las bacterias patógenas. Algunas

bacterias, como las bifidobacterias, los lactobacilos y *F. prausnitzii*, ejercen efectos antiinflamatorios, inmunomoduladores, antioxidantes y protectores, en tanto que los antibióticos reducen la riqueza taxonómica de la microbiota y desequilibran la comunidad bacteriana. La alteración tiende a normalizarse luego de finalizado el tratamiento con antibióticos, pero no retorna al estado inicial (Figura 1).

En modelos en animales, los estudios genéticos demostraron que la administración de una combinación de antibióticos produce la depleción de la masa bacteriana de la microbiota intestinal y de las células inmunitarias en la pared intestinal, altera la inmunidad de la mucosa y genera toxicidad mitocondrial, apoptosis y muerte celular en el epitelio intestinal. Otro efecto de los antibióticos sobre la ecología de la microbiota intestinal consiste en la reducción de las bacterias beneficiosas, con prevalencia de bacterias patógenas resistentes. No obstante, la rifaximina tiene características determinadas que la diferencian de otros antibióticos tradicionales.

## Efectos no tradicionales de la rifaximina (antibiótico no absorbible)

La rifaximina es un antibiótico de amplio espectro, con actividad sobre las bacterias grampositivas y gramnegativas, tanto aerobias como anaerobias. Es eficaz en la



**Figura 1.** Efectos de los antibióticos sobre la microbiota intestinal.

Los antibióticos sistémicos se utilizan principalmente para tratar infecciones extraintestinales, pero afectan de manera indirecta la composición de la microbiota intestinal. La rifaximina es un antibiótico no absorbible, que ejerce su acción solo en la luz intestinal. Además de sus propiedades antimicrobianas, la rifaximina inhibe la virulencia bacteriana, regula por disminución la respuesta inflamatoria y modula en forma positiva la composición de la microbiota intestinal.

diarrea del viajero, la colitis por *Clostridium difficile* y otras enfermedades intestinales. Su absorción sistémica es casi nula, menor del 0.4%, y alcanza concentraciones altas en la materia fecal, por encima de la concentración inhibitoria mínima requerida para las bacterias intestinales. Además, la solubilidad de la rifaximina depende de los ácidos biliares, lo que hace que resulte eficaz contra las bacterias del intestino delgado.

Además de su actividad bactericida, la rifaximina ejerce otros efectos no tradicionales: en primer lugar, regula por disminución la respuesta inflamatoria intestinal, por inhibición del factor nuclear kappaB y por la disminución de la citoquina proinflamatoria interleuquina 1B y el factor de necrosis tumoral alfa. En segundo lugar, al inhibir la adherencia, la internalización y la translocación de las bacterias, altera la virulencia bacteriana. En tercer lugar, modifica el metabolismo bacteriano y, por último, ejerce una modulación positiva

sobre la microbiota intestinal. En los primeros estudios efectuados en pacientes con colitis ulcerosa se observó que la administración de rifaximina aumentó la concentración intestinal de bifidobacterias, lactobacilos, *Atopobium* y *F. prausnitzii*, sin alterar la composición general de la microbiota intestinal. Estos resultados se confirmaron en estudios que evaluaron la rifaximina en pacientes con enfermedad de Crohn y en modelos con animales.

El aumento de lactobacilos luego del tratamiento con rifaximina también se observó en diferentes enfermedades gastrointestinales, como el síndrome de intestino irritable, la diverticulosis, la cirrosis hepática y la encefalopatía hepática.

Según los investigadores, el comportamiento de la rifaximina se debe a la aparición de resistencia antibiótica progresiva en las bacterias beneficiosas.

Además, la rifaximina inhibe la síntesis del ARN bacteriano mediante

su acción sobre la polimerasa del ARN. A su vez, en el caso de la rifaximina, la adquisición de resistencia representa una ventaja para el huésped, en lugar de una consecuencia nociva.

La resistencia a la rifaximina requiere una mutación cromosómica que tiene escasa difusión vertical entre los organismos, lo que explica que las bacterias resistentes desaparezcan pocas semanas después de la suspensión del antibiótico.

### La rifaximina como agente eubiótico en la práctica clínica

La casi nula absorción de la rifaximina se relaciona con la formulación que contiene solamente la forma cristalizada polimorfa alfa del fármaco. Según destacan los autores, algunas enfermedades, como las hepatopatías y la cirrosis hepática, pueden aumentar la permeabilidad intestinal e incrementan potencialmente la absorción del fármaco, aunque todavía no existen indicaciones claras para ajustar la dosis en estas circunstancias.

cias. Las interacciones farmacológicas de la rifaximina son poco frecuentes. Además, el fármaco no causó efectos adversos en pacientes ancianos y en niños, aunque no se recomienda en embarazadas. Asimismo, la rifaximina fue muy bien tolerada en la práctica clínica. Los efectos adversos más comúnmente informados fueron las cefaleas, las náuseas, los mareos, la dispepsia, la molestia abdominal, la distensión abdominal, la diarrea, la constipación y las flatulencias. La denominación "eubiótico" no es nueva y se aplica a los fármacos que tienen la propiedad de modular de manera positiva el ecosistema intestinal. En los seres humanos se observa una relación simbiótica,

mutualista y comensal con la microbiota intestinal. Sin embargo, la simbiosis no alcanza a describir la naturaleza de la cooperación, dado el carácter dinámico de la microbiota intestinal. "Disbiosis" y "eubiosis" son dos términos que ayudan a describir esta interacción compleja: la "disbiosis" es un estado caracterizado por el desequilibrio de la masa microbiana intestinal, en el que se verifican cambios cuantitativos y cualitativos en la composición de la microbiota, mientras que la "eubiosis" describe el equilibrio armónico, cuantitativo y cualitativo de los componentes microbianos, que conduce a la cooperación saludable entre el huésped y la microbiota.

Es probable que la disbiosis se produzca en forma limitada en el huésped sano, sin manifestaciones clínicas.

## Conclusiones

La relación simbiótica entre el huésped y la microbiota intestinal se define por un estado armónico que fluctúa entre la eubiosis y la disbiosis. La disbiosis desempeña un papel en la patogenia y en la progresión de algunas enfermedades sistémicas y de diversos trastornos gastrointestinales.

El uso de la rifaximina como agente eubiótico, capaz de modular en forma positiva, debe considerarse un recurso terapéutico integrado al resto del tratamiento.