

Rifaximina: eficacia de los antibióticos de baja absorción frente al síndrome de intestino irritable

Pimentel M, Lembo A, Chey WD et al, for the TARGET Study Group. Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation. *N Engl J Med.* 2011;364:22-32.

Objetivo: evaluar la eficacia terapéutica de la rifaximina a partir de los resultados de los ensayos clínicos TARGET 1 y 2 en pacientes con síndrome de intestino irritable (SII) sin estreñimiento.

Diseño y emplazamiento: análisis de los 2 ensayos en fase 3 doble ciego en un grupo control (rifaximina 550 mg) o placebo, 3 veces/día/2 semanas con seguimiento posterior durante 10 semanas. Los ensayos se llevaron a cabo en 179 centros (Estados Unidos, Canadá). El objetivo principal era determinar el porcentaje de pacientes con mejoría global de síntomas de SII. El objetivo secundario era el porcentaje de pacientes con mejoría clínica de hinchazón relacionada con SII y, adicionalmente (objetivo incluido por la Food and Drug Administration), el porcentaje de pacientes con mejoría del complejo dolor abdominal o malestar y heces acuosas.

Población de estudio e intervención: sobre 1.260 pacientes elegibles se incluyeron 1.258 (624 y 634 con rifaximina y placebo, respectivamente) con las siguientes características: >18 años, colonoscopia (en los 2 años previos) y diagnóstico de SII (criterios Roma II), en especial dolor abdominal y malestar. Se excluyeron los casos con SII de patrón dominante de estreñimiento, enfermedad inflamatoria intestinal, diabetes, enfermedad tiroidea inestable, cirugía abdominal previa, sida, enfermedad hepática/renal e ingesta de fármacos (alosetrón, tegaserod, antiespasmódicos, antidiarreicos, probióticos, antibióticos 2 semanas antes o rifaximina 2 meses antes).

Tras una selección (1-2 semanas) se aleatorizó a los pacientes (proporción 1:1) en bloques de 4 estratificando por centro. Tras el tratamiento (14 días) se realizó un seguimiento (10 semanas) con visitas (días 1,7, 14, 28 y 84) y llamadas telefónicas (días 42, 56 y 70). Todo análisis de eficacia y seguridad se realizó por intención de tratar modificado (se incluyó a todos los pacientes que hubiesen recibido al menos una dosis de fármaco).

Medición y resultados principales: el grupo de rifaximina obtuvo mejoría global de síntomas en el primer mes postratamiento respecto a placebo (el 40,8 frente al 31,2%; $p = 0,01$ en el TARGET1; el 40,6 frente al 32,2%; $p = 0,03$ en el TARGET2; el 40,7 frente al 31,7%; $p < 0,001$ para ambos ensayos). Los datos fueron similares para la mejoría de la hinchazón abdominal (el 39,5 frente al 28,7%, $p = 0,005$ en el TARGET1; el 41,0 frente al 31,9%, $p = 0,02$ en el TARGET2; el 40,2 frente al 30,3%, $p < 0,001$ para la forma combinada). En la mejoría del dolor abdominal y el malestar, el grupo de rifaximina mostró mejor resultado que el grupo placebo (el 44,3 frente al 36,3%, $p = 0,03$ en el TARGET1; el 42,9 frente al 34,4%, $p = 0,02$ en el TARGET2), e igualmente en la evaluación del dolor o el malestar y las heces acuosas o sueltas (el 46,6 frente al 38,5%, $p = 0,04$ para el TARGET1; el 46,7 frente al 36,3%, $p = 0,008$ para el TARGET2). No hubo diferencias en cuanto a efectos adversos (el 1,6 y el 2,4% con rifaximina y placebo, respectivamente), sin casos de diarrea asociada a *Clostridium difficile*, colitis isquémica o muerte.

Conclusión: entre los pacientes con SII sin estreñimiento, la rifaximina durante 2 semanas ofrece una mejoría clínica sobre el global de síntomas, hinchazón, dolor abdominal y heces acuosas.

Comentario

El síndrome de intestino irritable (SII) es el trastorno funcional digestivo más frecuente caracterizado por la asociación de dolor o molestia abdominal y alteraciones del hábito deposicional, sin un conocimiento exacto de su etiopatogenia y relacionado con potenciales anomalías de la motilidad/sensibilidad de la función digestiva. Hay una amplia variabilidad de la relevancia del SII, dada la heterogeneidad de los estudios y los criterios diagnósticos empleados (Manning, Roma I, Roma I modificado, Roma II, Roma III). A la incertidumbre etiopatogénica (eventos estresantes previos, morbilidad psicológica, factores genéticos, ambientales, microinflamatorios y postinfecciosos) se suma una dispar relación de intervenciones terapéuticas.

En este trabajo se evalúan los resultados de los ensayos con rifaximina TARGET 1 y 2 con los criterios Roma II (subtipos de predominio de estreñimiento, diarrea o alternante) en pacientes sin estreñimiento, considerando la hipótesis de la alteración de la flora intestinal microbiota. La rifaximina es un antibiótico bactericida semisintético de amplio espectro sobre bacterias grampositivas y gramnegativas, aerobias y anaerobias, con una absorción gastrointestinal casi nula y que se concentra en la luz intestinal y las heces.

El detallado análisis de los ensayos TARGET aporta algún aspecto interesante: el beneficio sostenido del período de estudio (10 semanas) con rifaximina, la mejoría tanto en la valoración global de los síntomas como los específicos sobre hinchazón y la distensión abdominal, y la potencial reproducibilidad del efecto terapéutico dada la similitud de resultados en ambos trabajos. Se indica que rifaximina podría aportar una ventana terapéutica en pacientes con sobrecrecimiento bacteriano intestinal confirmado y en ciclos cortos en el subtipo sin estreñimiento con una respuesta inefectiva previa a otros tratamientos sintomáticos. No obstante, la ganancia terapéutica del fármaco frente a placebo (en términos globales) ronda los 9-10 puntos porcentuales y debe motivar una reflexión sobre la relevancia clínica de dicha diferencia. Por otro lado, la respuesta terapéutica se ciñe a un subgrupo de pacientes con SII en los que están por determinar los métodos de identificación (perfil clínico o demográfico, test del aliento con lactulosa, etc.). También se desconoce si este resultado positivo a corto plazo experimentará una pérdida de eficacia posterior y la necesidad de aplicar pautas de rescate o retratamiento. Asumiendo que la rifaximina dispone de un perfil de baja absorción y buena seguridad, debe mantenerse la prudencia del uso a largo plazo al no estar exento de potencial resistencia antibiótica. La FDA no tiene aprobado el uso de antibióticos en el tratamiento del SII, y las recomendaciones en este sentido se centran en la mejor identificación de la población diana para estos tratamientos y en estudios de larga duración para llegar a conclusiones más generalizables.

Juan Ferrándiz Santos

Subdirección de Calidad. Dirección General Atención al Paciente
Servicio Madrileño de la Salud. Madrid. España.