Artículo original
Med Int Méx. 2020; 36 (5): 621-632.

Rifaximina-α en la encefalopatía hepática. Consideraciones fármaco-económicas para México

Rifaximin-α in hepatic encephalopathy. Pharmaco-economic considerations for Mexico.

Alberto C Frati-Munari,[1] Rosa María Galindo-Suárez[2]

Resumen

ANTECEDENTES: La encefalopatía hepática es una manifestación de enfermedad hepática grave que puede llevar a la muerte y en cuyo tratamiento se prescriben diversos fármacos. La rifaximina-α se ha prescrito con éxito en el tratamiento de la encefalopatía hepática abierta, la prevención de recaídas de encefalopatía hepática y en la encefalopatía hepática mínima.

OBJETIVO: Realizar un análisis sencillo de los costos del tratamiento de la encefalopatía hepática con los precios de México.

MATERIAL Y MÉTODO: Estudio retrospectivo efectuado con los datos publicados de eficacia, el precio máximo al público de rifaximina-α, neomicina, lactulosa y L-ornitina, L-aspartato y los costos hospitalarios del IMSS publicados para 2018, se calculó un análisis de minimización de costos, el costo de la atención de un episodio de encefalopatía hepática abierta y el de prevención de recaídas.

RESULTADOS: Considerando eficacia similar, el análisis de minimización de costos mostró que el tratamiento con rifaximina fue costo-ahorrador respecto a las otras alternativas terapéuticas. Para el tratamiento de la encefalopatía hepática abierta la combinación rifaximina-lactulosa se ha observado con mejores resultados clínicos, fue costo-efectiva principalmente por menor duración de hospitalización. En la prevención de recaídas, el costo del tratamiento continuo durante un año con rifaximina se calculó en 64,330 pesos y con lactulosa de 172,012 pesos por paciente.

CONCLUSIONES: La rifaximina-α es una alternativa dominante en el tratamiento de episodios agudos de encefalopatía hepática y para prevenir sus recaídas.

PALABRAS CLAVE: Encefalopatía hepática; cirrosis hepática; rifaximina; antibióticos.

Abstract

BACKGROUND: Hepatic encephalopathy is a serious manifestation of hepatic disease which can lead to death. Several drugs are prescribed in its treatment. Rifaximin-α (RFX) has been used successfully in the treatment of open hepatic encephalopathy, in the prevention of recurrent hepatic encephalopathy and in minimal hepatic encephalopathy.

OBJECTIVE: To perform a shallow analysis of the costs of the treatment of hepatic encephalopathy with Mexican prices.

MATERIAL AND METHOD: A retrospective study was done with the published data on efficacy, maximal public price of rifaximin-α, neomycin, lactulose, L-ornithine L-aspartate, and the hospital costs of Mexican Institute of Social Security published for the year 2018, a cost minimization analysis, the cost for an episode of open hepatic encephalopathy and for prevention of recurrence of hepatic encephalopathy were calculated.

RESULTS: Considering similar therapeutic efficacy, the cost minimization analysis showed that the treatment with rifaximin was cost saving compared with therapeutic alternatives. In overt hepatic encephalopathy the combination of rifaximin with lactulose, that has been considered the most effective approach, resulted cost-effective due to shorter hospitalization. The cost of one-year continuous treatment to prevent recurrence of hepatic encephalopathy was 64,330 Mexican pesos per patient with rifaximin and 172,012 Mexican pesos with lactulose.

CONCLUSIONS: Rifaximin-α is a dominant alternative of treatment of open hepatic encephalopathy and for the prevention of hepatic encephalopathy recurrence.

KEYWORDS: Hepatic encephalopathy; Hepatic cirrhosis; Rifaximin; Antibiotics.

[1] Medicina Interna. Hospital Médica Sur, Ciudad de México.
[2] Consultora en Economía de la Salud. Expresidente del Capítulo México de la *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* (ISPOR).

Recibido: 30 de julio 2019

Aceptado: 6 de agosto 2019

Correspondencia
Alberto C Frati Munari
afratim@hotmail.com
alberto.frati@alfasigma.com

Este artículo debe citarse como
Frati-Munari AC, Galindo-Suárez RM. Rifaximina-α en la encefalopatía hepática. Consideraciones fármaco-económicas para México. Med Int Méx. 2020; 36 (5): 621-632.
https://doi.org/10.24245/mim.v36i5.3409

ANTECEDENTES

La cirrosis hepática es un padecimiento progresivo con morbilidad y mortalidad altas. En México, la mortalidad debida a cirrosis hepática se ha mantenido estable como una de las principales causas en las últimas siete décadas.[1] La encefalopatía hepática consiste en disfunción cerebral consecutiva a insuficiencia hepática a cortocircuitos porto-sistémicos o a ambos, que se manifiesta por anormalidades neurológicas o psiquiátricas que van desde sutiles cambios, demostrables solamente con pruebas especiales (encefalopatía hepática mínima) hasta síntomas neurológicos evidentes (encefalopatía hepática abierta) que pueden llegar, incluso, al estado de coma.[2] De 40 a 80% de los pacientes con cirrosis padecen encefalopatía, ya sea mínima o abierta.[3] La encefalopatía hepática abierta es un dato de insuficiencia hepática avanzada y presagia un desenlace fatal.[4]

La encefalopatía hepática es una complicación temida por su alta mortalidad. Por ejemplo, en una revisión de más de 2.5 millones de sujetos hospitalizados en Italia, hubo 381 casos de encefalopatía hepática, 21% de éstos murieron en el primer internamiento y otro 5.8% murió el resto del año, 42% se hospitalizó nuevamente en el curso del año, la mayoría por recaída de encefalopatía hepática.[5] Hallazgos similares se informaron en una revisión de 8766 adultos internados por encefalopatía hepática en hospitales de Estados Unidos: la mortalidad fue de 5 a 17%, pero subió a 40% en casos de encefalopatía hepática grave, 40% se hospitalizaron nuevamente por esta complicación en el curso de un año. También se observó que los pacientes con encefalopatía hepática mínima tuvieron dos y media veces más riesgo de hospitalización que los pacientes sin ella.[6] En ambas publicaciones, el costo promedio por internamiento superó 10,000 dólares por paciente, pero se duplicaba en los internamientos subsecuentes. Recientemente en un análisis de 1560 pacientes hospitalizados por cirrosis se confirmó una mortalidad similar (38% a 30 días) en los pacientes con encefalopatía hepática grave (grados III y IV de West-Haven).[7] Además, los pacientes que tuvieron encefalopatía hepática abierta quedan con déficits cognitivos que pueden afectar la calidad de vida posteriormente.[8] El incremento de la frecuencia de hospitalización en los pacientes con encefalopatía hepática mínima se comprobó en un estudio prospectivo de 170 pacientes.[9]

En la encefalopatía hepática abierta los objetivos del tratamiento son: aliviar el cuadro agudo, disminuir la mortalidad y acortar la duración de la hospitalización. Después hay que prevenir las recaídas y nuevos internamientos. En la encefalopatía hepática mínima se pretende mejorar el desempeño neuropsicológico, evitar accidentes de tránsito, ya que estos pacientes sufren considerablemente más accidentes automovilísticos que los sujetos sin encefalopatía[10] y así mejorar la calidad de vida, además de reducir el riesgo de hospitalización. El tratamiento es costoso, por tanto, debe intentarse disminuir los costos de la atención médica manteniendo la mejor eficacia.

El propósito de esta revisión y análisis es valorar el costo del tratamiento con rifaximina-α para el tratamiento y prevención de la encefalopatía hepática en México en relación con su beneficio clínico.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio retrospectivo en el que se analizaron las investigaciones clínicas publicadas en las que se comparara rifaximina con otros tratamientos contra la encefalopatía hepática, en relación con eficacia, efectos adversos y datos de hospitalización. Para los cálculos económicos se utilizaron los precios máximos al público en México en enero de año 2019 de la rifaximina-α y de las alternativas terapéuticas en el tratamiento y pre-

https://doi.org/10.24245/mim.v36i5.3409

vención de la encefalopatía hepática. Se tomaron estos precios porque los de las farmacias varían de una cadena a otra y de una época a otra según diversas promociones y en las instituciones públicas de salud no solo son diferentes los costos, sino también los medicamentos disponibles según los diversos cuadros básicos. Los costos hospitalarios fueron los publicados para el Instituto Mexicano del Seguro Social válidos para 2018.[11]

RESULTADOS

Bases clínicas

Tratamiento de la encefalopatía hepática

Aunque existen diversas alteraciones que participan en la fisiopatología de la encefalopatía hepática, desde hace años se ha reconocido el papel fundamental de la hiperamonemia,[12] de modo que el tratamiento se dirige en buena parte a la disminución de las concentraciones circulantes de amoniaco (amonio). En las Guías de Práctica Clínica de la Secretaría de Salud de México se especifican las medidas terapéuticas en la encefalopatía hepática, incluyen: *a)* corrección de factores precipitantes, como infecciones, hemorragia del tubo digestivo, deshidratación, desequilibrio electrolítico, estreñimiento y suspender medicamentos sedantes; *b)* disacáridos no absorbibles, principalmente lactulosa, por su efecto catártico y acidificante intraluminal, con lo que se reduce la producción y absorción de amoniaco en el intestino, la dosis de lactulosa es de 30-45 mL (20-30 g) tres o cuatro veces al día para obtener dos a tres evacuaciones suaves al día; *c)* antibióticos poco absorbibles, como neomicina y rifaximina, para disminuir la producción de amoniaco por las bacterias intestinales, la neomicina se prescribe cada vez menos por su oto y nefrotoxicidad, también se menciona metronidazol, pero éste puede ser neurotóxico y es menos recomendable, la rifaximina a dosis de 1100 a 1200 mg/día ha demostrado utilidad y tiene buen perfil de seguridad; *d)* L-ornitina-L-aspartato (LOLA) que incrementa la depuración de amonio al proveer un sustrato para el ciclo de la urea y la síntesis de glutamina, la dosis es de 5-40 g (promedio 18 g) al día.[13]

Rifaximina (RFX). Es un antibiótico derivado de la rifamicina con amplio espectro antibacteriano. En su forma cristalina la rifaximina tiene polimorfismo. El polimorfo-α (alfa) de la rifaximina tiene absorción intestinal sumamente baja y aunque ésta se incrementa en la insuficiencia hepática, las concentraciones circulantes siguen siendo muy bajas, por lo que es muy bien tolerada y tiene mínimas interacciones medicamentosas.[14] En diversas enfermedades gastrointestinales, incluida la encefalopatía hepática, la mayor parte de los estudios clínicos, si no es que todos, se han llevado a cabo con rifaximina polimorfo alfa. Otros polimorfos muestran diferente farmacocinética, sobre todo mayor absorción intestinal.[15] Recientemente se han recopilado otras acciones de la rifaximina además de la bactericida, como alteraciones de la virulencia bacteriana, prevención de la adherencia bacteriana a la mucosa, disminución de la translocación bacteriana y antiinflamatoria intestinal, con mínimos efectos en la composición general de la microbiota intestinal, aunque promueve el crecimiento de bacterias benéficas, por lo que se ha definido a la rifaximina como un agente eubiótico.[16]

Rifaximina-α en la encefalopatía hepática abierta. Existen múltiples estudios que comparan la rifaximina con disacáridos no absorbibles (lactulosa o lactitol) o con antibióticos (paromomicina o neomicina) y en general muestran al menos la misma eficacia, a veces más rápida con rifaximina y mejor tolerada. Un metanálisis reciente en este campo favorece a la rifaximina;[17] sin embargo, no es importante aclarar si el disacárido no absorbible (lactulosa) es ligeramente inferior o

superior al antibiótico no absorbible (rifaximina), porque en la práctica clínica es común indicar el antibiótico no absorbible en combinación con la lactulosa. A este respecto Sharma y colaboradores, en un ensayo con distribución al azar compararon la combinación de lactulosa y rifaximina con lactulosa sola en pacientes con encefalopatía hepática grave: el grupo con la combinación tuvo menor mortalidad (23.8 *vs* 49.1%, $p < 0.05$), alivio de la encefalopatía hepática en mayor proporción (76.2 *vs* 50.8%, $p < 0.001$) y hospitalización más breve (5.8 ± 3.4 *vs* 8.2 ± 4.6 días, $p < 0.001$).[18]

Un metanálisis reciente confirma que la combinación de rifaximina (1100-1200 mg/día) y lactulosa (60-180 mL/día o 40-120 g/día) es más eficaz para aliviar el cuadro agudo de encefalopatía hepática, reduce la mortalidad y disminuye la estancia hospitalaria, en comparación con lactulosa sola; los efectos adversos no fueron significativamente diferentes entre los tratamientos.[19] Por lo anterior está claro que en encefalopatía hepática abierta conviene prescribir ambos, lactulosa y rifaximina.

Rifaximina-α en la prevención de recaídas de encefalopatía hepática. Un interesante estudio retrospectivo valoró un grupo de pacientes con encefalopatía hepática que habían recibido al menos seis meses lactulosa y al menos seis meses rifaximina (RFX, 1200 mg/día) con objeto de prevenir hospitalizaciones. Al final de cada tratamiento el grado de encefalopatía hepática fue menor cuando recibieron RFX que con lactulosa ($p < 0.001$), probablemente porque el cumplimiento del tratamiento fue significativamente mayor con RFX ($p < 0.001$) porque los efectos adversos del tratamiento fueron más frecuentes con lactulosa ($p < 0.001$). El número de hospitalizaciones y su duración fue menor (aproximadamente una tercera parte) con RFX. El costo total cuando recibieron RFX fue de un tercio del periodo con lactulosa.[20]

El estudio más demostrativo fue un ensayo clínico multicéntrico, con distribución al azar, controlado con placebo que incluyó 299 pacientes que habían tenido previamente al menos un episodio de encefalopatía hepática, para investigar la utilidad de la RFX en la prevención de recaídas de encefalopatía hepática en los seis meses siguientes. Los pacientes recibieron al azar RFX 550 mg dos veces al día o placebo, más de 90% de los pacientes en ambos grupos recibieron además lactulosa. El grupo con RFX tuvo 22 episodios de encefalopatía hepática, en el de placebo hubo 46, el riesgo relativo de episodios de encefalopatía hepática con RFX fue de 0.42 (IC95%: 0.28-0.64), el riesgo de hospitalización se redujo a la mitad ($p < 0.01$). Los eventos adversos fueron leves y en general similares en ambos grupos.[21] En un seguimiento de estos pacientes durante dos años, en el que se añadieron otros 252 pacientes con RFX, se comprobó la buena tolerancia, así como los escasos efectos adversos de este medicamento.[22]

Un metanálisis que evaluó los efectos adversos de la RFX en comparación con los grupos control en 17 estudios demostró que la gravedad y frecuencia de las posibles reacciones adversas son similares en los controles.[23] Otros autores han confirmado la remisión prolongada de los pacientes con encefalopatía hepática tratados con RFX en comparación con placebo.[24]

El efecto del tratamiento con RFX a largo plazo en la utilización de los recursos hospitalarios se evaluó en un grupo de 207 pacientes con encefalopatía hepática en hospitales del Reino Unido. El estudio analizó los datos de los seis meses previos a la RFX y los seis meses con RFX. Durante el periodo con RFX el número de ingresos hospitalarios y los días de hospitalización se redujeron a menos de la mitad, al igual que los ingresos al departamento de urgencias (1/paciente antes, 0.5 con RFX), los días de estancia

https://doi.org/10.24245/mim.v36i5.3409

en la unidad de cuidados intensivos se redujeron de 1.3 a 0.3 por paciente.[25]

RFX en la encefalopatía hepática mínima. Estudios con distribución al azar, comparados con placebo, demostraron que el tratamiento con RFX (1100 o 1200 mg/día) durante 8 semanas disminuye las alteraciones psicométricas de la encefalopatía hepática mínima, mejora significativamente el rendimiento en el simulador de conducción, alivia la encefalopatía hepática mínima en 75% de los casos y mejora la calidad de vida.[26,27]

Análisis de costos

Se consideraron los costos médicos directos, como los costos de adquisición de los medicamentos,[28] que pueden variar entre una institución y otra y en el ámbito privado entre una farmacia y otra, por tanto, se consideraron los precios máximos al público autorizados en enero de 2019. El costo día/cama de hospital se calculó para los hospitales del Instituto Mexicano del Seguro Social válido para 2018, de 7757 pesos, en segundo y tercer nivel; la consulta en los servicios de urgencias fue de 1049 y 2639 pesos en los hospitales de segundo y tercer nivel, respectivamente, mientras que en unidades de cuidados intensivos el costo del día/cama fue de 35,400 pesos.[11]

Rifaximina-α en la encefalopatía hepática abierta. El costo de un medicamento (**Cuadro 1**) según su presentación farmacéutica puede ser engañoso, puede observarse que, a pesar de su alto costo unitario, al medirlo como costo diario del tratamiento el menor es el de RFX a dosis de 1200 mg/día. Si se considerara que la eficacia terapéutica fuera la misma y la duración del tratamiento fueran 10 días con cualquiera de ellos, en un simple análisis de minimización de costos se observa que el que representa menor gasto es la RFX (**Cuadro 2**).

Como señala la evidencia científica referida,[18,19] el mejor tratamiento contra la encefalopatía hepática abierta es la combinación de RFX y lactulosa porque además de ser más eficaz y reducir la mortalidad, también disminuye la duración de la hospitalización. El efecto económico de esta combinación se expone en el **Cuadro 3**. Para este análisis se tomaron como indicadores de efectividad los datos de duración media de la hospitalización con la combinación RFX-lactulosa y con lactulosa sola del estudio de Sharma y su grupo.[18] Para analizar la duración de la hospitalización con tratamiento con infusión de L-ornitina L-aspartato se tomaron los datos de un estudio observacional en México.[29] Es evidente que el tratamiento con la combinación RFX-lactulosa reduce costos de hospitalización, el costo total fue de 47,369 pesos con RFX-lactulosa y de 8 a 39% más con los otros tratamientos. En este cuadro no se incluye a la neomicina, porque en los antibióticos poco absorbibles, la RFX tiene mejor perfil farmacológico, además de ventajas económicas sobre la neomicina, como se observó en los **Cuadros 1 y 2**.

Rifaximina-α en la prevención de recaídas de encefalopatía hepática. Para calcular si el tratamiento para prevenir las recaídas de encefalopatía hepática es costo-efectivo, se tomaron en cuenta las siguientes premisas: *a)* 40% de los pacientes que ingresan al hospital por encefalopatía hepática reingresan cuando menos una vez en el curso de un año;[5,6] *b)* RFX previene la recaída y la hospitalización en al menos 50% en comparación con lactulosa;[20,21,25] *c)* cada paciente acude a servicios de urgencias 1.0 veces sin RFX y 0.5 veces con RFX y está en la unidad de cuidados intensivos en promedio 1.3 días sin RFX y 0.3 días con RFX;[25] *d)* aunque el costo de las nuevas hospitalizaciones puede ser 75-140% mayor que en el primer internamiento,[5,6] supondremos, para estos fines, que al tener una recaída el tratamiento administrado sería el más eficaz y menos costoso según el **Cuadro 3**; *e)* L-ornitina

Cuadro 1. Costo de los medicamentos prescritos en encefalopatía hepática*

Medicamento	Presentación	Costo unitario (pesos mexicanos)	Dosis diaria	Costo diario
Rifaximina-α	Caja con 14 tabletas de 400 mg	559.00	1 tableta c/8 horas	119.78
	Caja con 14 tabletas de 550 mg	1358.00	1 tableta c/12 horas	194.00
Neomicina	Caja con 10 tabletas de 250 mg	99.48	1-3 g (4-12 tabletas) c/6 horas	159.16 a 477.50 (media: 318.33)
Lactulosa	Frasco de 125 mL con 10 g c/15 mL	220.00	30-40 g (45-60 mL) c/6-8 horas	158.40 a 422.40 (media: 290.4)
L-ornitina-L-aspartato	Caja con 30 piezas con granulado 3 g	1119.77	1-2 sobres c/8 horas	119.97 a 223.95 (media: 171.96)
	Caja con 5 amp de 5 g en 10 mL	746.54	1-2 amp IV c/6-8 horas	447.92 a 1194.46 (media: 821.19)

* Precio máximo al público en enero 2019 de Flonorm (rifaximina-α), Neomixen (neomicina), Lactulax (lactulosa), Hepa-Merz (L-ornitina L-aspartato).

Cuadro 2. Análisis de minimización de costos en encefalopatía hepática abierta

Medicamento	Costo por 10 días de tratamiento (pesos mexicanos)	Costo incremental (pesos mexicanos)	Ahorro o gasto (%)
Rifaximina-α (1200 mg/día)	1197.80	-	-
Neomicina	3183.30	1985.50	165.76
Lactulosa	2904.00	1706.20	142.44
LOLA (oral)	1719.60	521.10	43.50
LOLA (IV)	8211.90	7014.10	585.58

Cuadro 3. Costo del tratamiento y de la hospitalización en la encefalopatía hepática abierta

Tratamiento	Duración (días)	Costo del tratamiento (pesos mexicanos)	Costo día/cama (pesos mexicanos)	Costo de hospitalización (pesos mexicanos)	Costo total (pesos mexicanos)
Rifaximina-α + lactulosa	5.8	2379.04	7757	44990	47369
Lactulosa	8.2	2381.28	7757	63607	65988
LOLA vía oral	6.47	1112.58	7757	50188	51300
LOLA vía IV		5313.09			55501

L-aspartato se ha prescrito para la prevención de la encefalopatía hepática, pero en un análisis de Cochrane no se encontró utilidad de LOLA en la prevención de encefalopatía hepática abierta o mínima;[30] por tanto, no se incluye en este análisis; *f)* durante la hospitalización se incurren en gastos por medicamentos, soluciones intravenosas, complicaciones y otros, que seguramente incrementarían los costos hospitalarios, pero al no tener datos, no se añaden a los cálculos.

https://doi.org/10.24245/mim.v36i5.3409

En el **Cuadro 4** se observa que el menor costo del tratamiento preventivo es con RFX, el costo total anual con RFX para prevenir recaídas y hospitalizaciones es casi la tercera parte del tratamiento con lactulosa: 64,338 pesos por paciente con RFX y 172,012 pesos con lactulosa. Aun considerando el precio mayor de RFX de 550 mg el costo total (90,903 pesos por paciente) seguiría siendo casi la mitad del de lactulosa. En la publicación de Bass[21] la mayoría de los pacientes con RFX también recibieron lactulosa, la suma de ambos medicamentos encarece el tratamiento farmacológico, pero la suma total (170,334 pesos por paciente) es ligeramente inferior a la del tratamiento con lactulosa sola, conservando las ventajas clínicas.

Rifaximina-α en la encefalopatía hepática mínima. En la India en 351 pacientes con encefalopatía hepática mínima se comparó RFX (1200 mg/día) con lactulosa (30-120 mL/día), en el grupo con RFX se curó la encefalopatía hepática en 73.3% y con lactulosa en 69.1%, en estos últimos hubo significativamente más flatulencia.[31] En un gran estudio epidemiológico se encontró encefalopatía hepática mínima en alrededor de 60% de los pacientes con cirrosis hepática sin datos clínicos de encefalopatía hepática (grado 0 de acuerdo con los criterios de West Haven), pero solamente la cuarta parte de los pacientes recibían tratamiento con lactulosa/lactitol o RFX. Quienes recibían este tratamiento tuvieron menor proporción de encefalopatía hepática mínima respecto a los sujetos sin tratamiento (RR 0.67, IC95% 0.50-0.88, $p < 0.005$).[32] Un metanálisis en encefalopatía hepática abierta y mínima demostró que LOLA es más efectiva que placebo y similar a lactulosa para curar la encefalopatía hepática.[33] La duración del tratamiento en la encefalopatía hepática mínima no está establecida, pero más de 40% de los pacientes con encefalopatía hepática mínima que había mejorado a los tres meses con tratamiento de RFX o lactulosa, al suspender el tratamiento tuvieron recaída a los seis meses de observación,[34] por tanto, parece conveniente continuar con el tratamiento a largo plazo.

Cuadro 4. Costo del tratamiento para prevenir recaídas y hospitalización en 100 pacientes con encefalopatía hepática durante un año

Tratamiento	Rifaximina-α	Lactulosa
Costo del medicamento	4,371,970	10,599,600
Costo de hospitalización	20 pacientes: 947,380	40 pacientes: 1,894,760
Costo de visitas a urgencias	52,450	104,900
Costo de unidad de cuidados intensivos	1,062,000	4,602,000
Costo anual total	6,433,800	17,201,260

El costo del medicamento a largo plazo para curar la encefalopatía hepática mínima y mejorar la calidad de vida sería el anotado en el **Cuadro 4** para 100 pacientes al año; para un paciente sería de 43,719 pesos con RFX, de 105,996 pesos con lactulosa y de 62,743 pesos con LOLA vía oral. El ahorro que podría representar la prevención de hospitalización en estos pacientes es difícil de calcular. Sin embargo, en el estudio de Patidar[9] en el primer año se hospitalizaron casi 40% de los pacientes con encefalopatía hepática cubierta en comparación con la mitad de los sujetos sin datos de encefalopatía hepática.

DISCUSIÓN

El análisis fármaco-económico que presentamos muestra que la rifaximina-α, en combinación con lactulosa, es más efectiva y menos costosa que otros tratamientos contra los episodios agudos de encefalopatía hepática y para la prevención de sus recaídas. Por tanto, es una alternativa dominante y otras alternativas deben descartarse.[35]

En una revisión reciente se discute el tratamiento de la encefalopatía hepática en sus distintas etapas clínicas. Los medicamentos

que se consideraron útiles fueron lactulosa, RFX y LOLA.[36] En este análisis no se incluyó el metronidazol como alternativa terapéutica por las siguientes razones. El metronidazol tiene acción contra protozoos y bacterias anaerobias o microaerofílicas, su utilidad en la encefalopatía hepática se basó en una sola publicación con una muestra pequeña: 11 pacientes con encefalopatía hepática leve o moderada y 7 con encefalopatía hepática severa que fueron tratados con neomicina o con metronidazol y no se encontraron diferencias entre los grupos.[37] Después de este estudio se incluyó en diversas guías terapéuticas contra la encefalopatía hepática durante muchos años. Recientemente se comparó el tratamiento con metronidazol con la RFX en encefalopatía hepática, fueron pacientes con encefalopatía hepática leve (grado I o II), la mejoría se evaluó a los tres días de tratamiento y no hubo diferencias entre rifaximina y metronidazol, pero todos recibieron además lactulosa, L-ornitina L-aspartato y enemas,[38] lo que dificulta evaluar la eficacia de cada fármaco. El metronidazol se absorbe por completo en el intestino y tiene múltiples efectos adversos, entre ellos mareos, vértigos, encefalopatía, convulsiones, incoordinación, ataxia y neuropatía,[39] que constituyen desventajas en el tratamiento de la encefalopatía hepática.

La neomicina se ha prescrito ampliamente en el tratamiento de la encefalopatía hepática en su etapa aguda, aunque su eficacia se ha puesto en duda.[40,41] Cuando se administra por vía oral los efectos adversos más comunes son intolerancia gástrica, mala absorción intestinal e infecciones añadidas. Su absorción intestinal es de alrededor de 3%, pero ésta puede generar los efectos adversos más temidos de la neomicina, que son ototoxicidad y nefrotoxicidad.[42] El perfil de seguridad de la rifaximina es superior y el costo inferior como se mostró en la minimización de costos, por tanto, no existe buena justificación para prescribir neomicina en vez de rifaximina.

La utilidad de LOLA en el tratamiento de la encefalopatía hepática se estudió en una revisión con metanálisis en red en la que se incluyeron en comparaciones directas o indirectas LOLA, aminoácidos de cadena ramificada, disacáridos no absorbibles, rifaximina y neomicina. LOLA se comparó en forma directa solo con la observación sin fármacos y con disacáridos no absorbibles, LOLA obtuvo mejoría clínica significativa en comparación con la observación, la mejoría fue similar a la obtenida con disacáridos no absorbibles. Se observó mayor disminución de las concentraciones sanguíneas de amonio con rifaximina, LOLA y aminoácidos de cadena ramificada, mientras que los efectos adversos fueron mayores con neomicina.[43] La eficacia de LOLA en la encefalopatía hepática abierta se ha observado en los grados menos severos (grado II de West-Haven), pero no está bien sustentada en los grados más severos.[44] En la profilaxis secundaria de encefalopatía hepática, un estudio con 150 pacientes que se habían recuperado de un episodio previo de encefalopatía hepática abierta mostró que LOLA (18 g/día durante 6 meses) fue más útil que el placebo para prevenir nuevos episodios de encefalopatía hepática abierta,[45] pero por no tener comparaciones con lactulosa ni rifaximina y no contar con datos referentes a hospitalizaciones no se incluyó en el análisis fármaco-económico anotado en el **Cuadro 4**. El sangrado por várices esofágicas con frecuencia desencadena encefalopatía hepática, en un estudio realizado en México, LOLA fue igualmente eficaz que la rifaximina y ligeramente mejor que lactulosa para prevenir encefalopatía hepática en esos pacientes.[46]

La duración de la estancia hospitalaria es variable según las condiciones del paciente y el tratamiento, por ejemplo, con lactulosa se ha informado en 17.8,[24] en 11[38] o en 8.2 días.[18] Para las consideraciones económicas actuales toma-

https://doi.org/10.24245/mim.v36i5.3409

mos la estancia más corta, aun así, se mantuvo una ventaja fármaco-económica para la rifaximina. Además, se utilizó la misma referencia para la duración de la hospitalización con rifaximina.

El costo de las medidas diagnósticas y terapéuticas durante la hospitalización con frecuencia supera con mucho el de la "renta" de la cama hospitalaria. Si se sumara a las cifras de los cálculos de los **Cuadros 3 y 4**, se establecería una diferencia entre los tratamientos aún mayor a la observada. Sin embargo, como en nuestro caso se ignora este costo, no se utilizó en los cálculos. Por otra parte, se ha informado que en los costos totales de la hospitalización por encefalopatía hepática, el de los medicamentos representa la menor proporción.[6,20]

Existen ventajas adicionales del tratamiento con rifaximina en pacientes con enfermedad hepática. Se ha observado que el tratamiento con rifaximina previene los episodios de peritonitis bacteriana espontánea.[47,48] Un metanálisis reciente comprobó que rifaximina previene los episodios de peritonitis bacteriana espontánea en comparación con placebo y con el tratamiento con quinolonas[49] y también reduce la aparición de síndrome hepatorrenal.[50] En pacientes que habían tenido encefalopatía hepática sin hepatocarcinoma, la combinación rifaximina-lactulosa en comparación con lactulosa sola se asoció con mayor supervivencia a 48 meses y con disminución de las complicaciones: encefalopatía recurrente, peritonitis bacteriana espontánea y hemorragia por várices esofágicas; en individuos con hepatocarcinoma solo hubo disminución de peritonitis.[51] Estos beneficios seguramente pueden reducir la mortalidad, la estancia hospitalaria y los costos y, aunque no están incluidos en estas consideraciones fármaco-económicas, refuerzan las conclusiones de este análisis.

De los pacientes que ingresan por complicaciones de la cirrosis hepática, los que se internan por encefalopatía hepática son los que tienen mayor riesgo de un nuevo internamiento a 30 y 90 días después del primero.[52] Por ello, es importante el tratamiento profiláctico en todos los pacientes que egresan del hospital después de un episodio de encefalopatía hepática. Como se observó en el **Cuadro 4**, el mejor tratamiento preventivo, en cuanto a costos, es con rifaximina-α.

Existen análisis de costo-efectividad de la rifaximina-α para la reducción de los episodios de encefalopatía hepática abierta en el Reino Unido,[53,54] Francia[55] e Italia.[56] En todos se consideró costo-efectivo el tratamiento con RFX con ahorros variables respecto al tratamiento estándar con lactulosa, derivados principalmente de la disminución de gastos por hospitalización, este tratamiento incrementa los años de vida ajustados por calidad (QALY) con un costo accesible.

CONCLUSIONES

En la cirrosis hepática el tratamiento con rifaximina-α de la encefalopatía hepática abierta es eficaz y bien tolerado, reduce la mortalidad y la estancia hospitalaria, previene las recaídas de encefalopatía hepática y reduce las hospitalizaciones subsecuentes; cura la encefalopatía hepática mínima y es costo-efectiva, generando un efecto económico positivo porque es posible tratar el mismo número de pacientes pero con el uso de menor presupuesto en las instituciones de salud en comparación con otras alternativas terapéuticas.

Conflicto de intereses

Alberto C Frati Munari es director médico de Laboratorios Alfasigma México SA de CV, distribuidor de Flonorm® (rifaximina-α). Rosa María Galindo Suárez declara no tener conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. MEXICO, Principales causas de mortalidad desde 1938. Recopilación: Ing. Manuel Aguirre Botello, con datos de INEGI, OMS y SINAIS. http://www.mexicomexico.org/Voto/MortalidadCausas.htm
2. Leise MD, Poterucha JJ, Kamath PS, Kim WR. Management of hepatic encephalopathy in the hospital. Mayo Clin Proc 2014; 89: 241-253. doi: 10.1016/j.mayocp.2013.11.009.
3. Torre Delgadillo A. Encefalopatía hepática. Rev Gastroenterol Mex 2010; 75 (supl 1): 190-92.
4. D'Amico G, García-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. J Hepatol 2006; 44: 217-231. doi: 10.1016/j.jhep.2005.10.013.
5. Roggeri DP, Roggeri P, Rossi E, Cinconze E, Gasbarrini A, Monici Preti PA, De Rosa M. Overt hepatic encephalopathy in Italy: clinical outcomes and healthcare costs. Hepatic Med: Evidence Res 2015; 7: 37-42. doi: 10.2147/HMER.S87594
6. Saab S. Evaluation of the impact of rehospitalization in the management of hepatic encephalopathy. Int J Gen Med 2015; 8: 165-173. doi: 10.2147/IJGM.S81878
7. Bajaj JS, O'Leary JG, Tandon P, Wong F, García-Tsao G, Kmath PS, et al. Hepatic encephalopathy is associated with mortality in patients with cirrhosis independent of other extrahepatic organ failures. Clin Gastroenterol Hepatol 2017; 15: 565-74. doi: 10.1016/j.cgh.2016.09.157
8. Bajaj JS, Schubert CM, Heuman DM, Wade JB, Gibson DP, Tpaz A, et al. Persistence of cognitive impairment after resolution of overt hepatic encephalopathy. Gastroenterol 2010; 138: 2332-40. doi: 10.1053/j.gastro.2010.02.015
9. Patidar K, Thacker L, White N, Noble N, Sterling NK, Stravitz R, et al. Minimal hepatic encephalopathy is independently associated with poor survival and increased rate of hospitalization: a prospective study of 170 patients. J Hepatol 2014; 60 (suppl): S236
10. Bajaj JS, Saeian K, Schubert CM, Hafezullah M, Franco J, Varma RR et al. Minimal hepatic encephalopathy is associated with motor vehicle crashes: the reality beyond the driving test. Hepatology 2009; 50: 1175-83.
11. Diario Oficial de la Federación. ACDO.AS3.HCT.291117/275.P.DF. 28 diciembre 2017
12. Torre A. Conceptos actuales sobre fisiopatología y diagnóstico de la encefalopatía hepática. Rev Invest Clin 2008; 60: 321-331.
13. Guías de Práctica Clínica. Diagnóstico y tratamiento de la encefalopatía hepática en el adulto. Secretaría de Salud 2013. http://www.cenetec.salud.gob.mx/interior/catalogoMaestroGPC.htlm
14. Scarpignato C, Pelosini I. Experimental and clinical pharmacology of rifaximin, a gastrointestinal selective antibiotic. Digestion 2006; 73 (suppl 1): 13-27. doi: 10.1159/000089776
15. Blandizzi C, Viscomi GC, Marzo A, Scarpignato C. Is generic rifaximin still a poorly absorbed antibiotic? A comparison of branded and generic formulations in healthy volunteers. Pharm Res 2014; 85: 39-44. doi: 10.1016/j.phrs.2014.05.001
16. Calanni F, Renzulli C, Barbanti M, Viscomi GC. Rifaximin: beyond the traditional antibiotic activity. J Antibiot 2014; 67: 667-70.
17. Kimer N, Krag A, Maller S, Bendtsen F, Gluud LL. Systematic review with meta-analysis: the effects of rifaximin in hepatic encephalopathy. Aliment Pharmacol Ther 2014; 40: 123-32. doi: 10.1111/apt.12803
18. 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 the treatment of overt hepatic encephalopathy. Am J Gastroenterol 2013; 108: 1458-63. doi: 10.1038/ajg.2013.219
19. 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 2019; 13: 1-11. DOI https://doi.org/10.2147/DDDT.S172324
20. Leevy C, Phillips JA. Hospitalizations during the use of rifaximin versus lactulose for the treatment of hepatic encephalopathy. Dig Dis Sci 2007; 52: 737-41. DOI: 10.1007/s10620-006-9442-4
21. Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, Poordad F, Neff G, Leevy CB, et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. New Eng J Med 2010, 362: 1071-81. doi: 10.1056/NEJMoa0907893
22. Mullen KD, Sanyal AJ, Bass NM, Poordad FF, Sheikh MY, Frederick T, et al. Rifaximin is safe and well tolerated for long-term mantainance of remission from overt hepatic encephalopathy. Clin Gastroenterol Hepatol 2014; 12: 1390-7. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.12.021
23. Kimer N, Krag A, Gluud LL. Safety, efficacy, and patient acceptability of rifaximin for hepatic encephalopathy. Patient Pref Adherence 2014; 8: 331-8. doi: 10.2147/PPA.S41565
24. Bajaj JS, Barrett C, Bortey E, Paterson C, Forbes WR. Prolonged remission from hepatic encephalopathy with rifaximin: results of a placebo crossover analysis. Aliment Pharmacol Ther 2015; 41: 39-45. doi: 10.1111/apt.12993
25. Hudson M, Radwan A, Di Maggio P, Cipelli R, Ryder SD, Dillon JF et al. The impact of rifaximin-α on the hospital resource use associated with the management of patients with hepatic encephalopathy: a retrospective observational study (IMPRESS). Frontine Gastroenterol 2017; 8: 243-51. doi: 10.1136/flgastro-2016-100792
26. Bajaj JS, Heuman DM, Wade JB, Gibson DP, Saeian K, Wegelin JA, et al. Rifaximin improves driving simulator performance in a randomized trial of patients with minimal hepatic encephalopathy. Gastroenterology 2011; 140: 478-87. doi: 10.1053/j.gastro.2010.08.061
27. Sidhu SS, Goyal O, Mishra BP, Sood A, Chhina RS, Soni RK. Rifaximin improves psychometric performance and health-related quality of life of patients with minimal hepatic

https://doi.org/10.24245/mim.v36i5.3409

encephalopathy (the RIME trial). Am J Gastroenterol 2011; 106: 307-16. doi: 10.1038/ajg.2010.455

28. Sloan F. Valuing health care. Cost, benefits and effectiveness of pharmaceuticals and other medical technologies. New York: Cambridge University Press, 1998.
29. Abdo-Francis JM, Pérez-Hernández JL, Hinojosa-Ruiz A, Hernández-Vásquez JF. Disminución de la estancia hospitalaria con el uso de L-ornitina L-aspartato (LOLA) en pacientes con encefalopatía hepática. Rev Gastroenterol Mex 2010; 75: 135-41.
30. Goh E, Stokes CS, Sidhu SS, Vistrup H, Gluud L. Morgan MY. L-ornithine L-aspartate for the prevention and treatment of hepatic encephalopathy in people with cirrhosis. Cochrane Database Systematic Reviews 2018; Issue 5. Ast N° CD012410. DOI: 10.002/14651858.CD0124 10.pub2
31. Sidhu SS, Goyal O, Parker RA, Kishorel T, Sood A. Rifaximin *vs* lactulose in treatment of minimal hepatic encephalopathy. Liver Int 2016; 36: 378-85. https://doi.org/10.1111/liv.12921
32. Rathi S, Chopra M, Chouduri G, Sharma P, Madan K, Chhabra M, et al. Prevalence of minimal hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis: a cross-sectional, clinic-epidemiological, multicenter, nationwide study in India: the predict study. J Clin Exper Hepatol 2019. doi: 10.1016/j.jceh.2018.09.009
33. Bai M, Yang Z, QiX, Fan D, Han G. L-ornithine-L-aspartate for hepatic encephalopathy in patients with cirrosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Gastroenterol Hepatol 2013; 28: 783-92. doi: 10.1111/jgh.12142
34. Goyal O, Sidhu SS, Kishore N. Minimal hepatic encephalopathy in cirrhosis. How long to treat? Ann Hepatol 2017; 16: 115-22. DOI: 10.5604/16652681.1226822
35. Berger M, Bingefors K, Hedblom E, Smith MD, Pashos C, Torrance G. Health care cost, quality and outcomes. New Jersey, ISPOR Book of Terms, 2003.
36. Coronel-Castillo CE, Contreras-Carmona J, Frati-Munari AC, Ménez-Sánchez N. Eficacia de la rifaximina en los diferentes escenarios clínicos de la encefalopatía hepática. Rev Gastroenterol Mex 2020. https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2019.09.001
37. Morgan MH, Read AE, Speller DC. Treatment of hepatic encephalopathy with metronidazole. Gut 1982; 23: 1-7. doi: 10.1136/gut.23.1.1
38. Mekky MA, Riad AR, Gaber MA, Abdel-Malek MO, Swifee YM. Rifaximin versus metronidazole in management of acute episode of hepatic encephalopathy: an open labeled randomized clinical trial. Arab J Gastroenterol 2018; 19: 76-9. doi: 10.1016/j.ajg.2018.06.001
39. Phillips MA, Stanley SL. Quimioterapia de infecciones por protozoos. En: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. Goodman & Gilman Las bases farmacológicas de la terapéutica. 11ª ed. McGraw Hill, 2008; 1049-1071.
40. Strauss F, Tramote R, Silva EP, Caly WR, Honain NZ, Maffei RA, et al. Double-blind, randomized clinical trial comparing neomycin and placebo in the treatment of exogenous hepatic hencephalopathy. Hepatogastroenterology 1992; 39: 542-45.
41. Curioso WH, Mokemuller KE. Neomycin should not be used to treat hepatic encephalopathy. BMJ 2001; 323: 233.
42. Chambers HE. Aminoglucósidos. En: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. Goodman & Gilman Las bases farmacológicas de la terapéutica. 11ª ed. McGraw Hill, 2008; 1155-72.
43. Zhu GQ, Shi KQ, Huang S, Wang LR, Lin YQ, Huang GQ, et al. Systematic review with network meta-analysis. The comparative effectiveness and safety of interventions in patients with overt hepatic encephalopathy. Aliment Pharmacol Ther 2015; 41: 624-35. doi: 10.1111/apt.13122
44. Sidhu SS, Sharma BC, Goyal O, Kishore H, Kaur N. L-ornithine-L-aspartate in bouts of overt hepatic encephalopathy. Hepatology 2018; 67: 700-10. doi: 10.1002/hep.29410
45. Varakanahalli S, Sharma BC, Srivastava S, Sachdeva S, Dahale AC. Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy in cirrhosis of the liver: a double-blind randomized controlled trial of L-ornithine-L-aspartate *versus* placebo. Eur J Gastroenterol Hepatol 2018; 30: 951-8. doi: 10.1097/MEG.0000000000001137
46. Higuera de la Tijera F, Servín-Caamaño A, Salas-Gordillo F, Pérez-Hernández JL, Abdo-Francis JM, Camacho Aguilera J, et al. Primary prophylaxis to prevent hepatic encephalopathy in cirrhotic patients with acute variceal bleeding. Can J Gastroenterol Hepatol 2018; 2018: 3015891. doi: 10.1155/2018/3015891
47. Hanouneh MA, Hanouneh IA, Hashash IG, Law R, Modaresi Esfeh J, Lopez R, et al. The role of rifaximin in the primary prophilaxis of spontaneous bacterial peritonitis in patients with liver cirrhosis. J Clin Gastroenterol 2012; 46: 709-715. DOI: 10.1097/MCG.0b013e3182506dbb
48. Shokoohi S, Zivony A, Le TD, Zaman A, Jou J. Rifaximin is associated with decreased incidence of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic with ascites. Hepatology 2013; 58 (suppl): 858A Abst 1337.
49. Kamal F, Kahn MA, Kahn Z, Cholankeril G, Hammad TA, Lee WM et al. Rifaximin for the prevention of spontaneous bacterial peritonitis and hepatorenal syndrome in cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. Eur J Gastroenterol Hepatol 2017; 29: 1109-17. doi: 10.1097/MEG.0000000000000940
50. Ibrahim ES, Alsebaey A, Zaghla H, Abdelmageed SM, Gameel K, Abdelsameea E. Long-term rifaximin therapy as a primary prevention of hepatorenal syndrome. Eur J Gastroenterol Hepatol 2017; 29: 1247-50. doi: 10.1097/MEG.0000000000000967
51. Kang SH, Lee YB, Lee JH, Nam JY, Chang Y, Cho H et al. Rifaximin treatment is associated with reduced risk of cirrhotic complications and prolonged overall survival in patients experiencing hepatic encephalopathy. Aliment Pharmacol Ther 2017; 46: 845-55. doi: 10.1111/apt.14275

52. Arieira C, Cúrdia Goncalves C, Dias de Castro F, Maghaläes J, Marinho C, Cotter J. Hospital readmission rates in hepatic cirrhosis: which patients present higher risk? UEG journal 2018; 6 (8S): A347.

53. Berni E, Poole CD, Conway P, Radwan A, Currie CJ. Cost-effectiveness of rifaximin-A 550 mg (Xifaxan/Tagaxan) in the reduction of recurrence of overt hepatic encephalopathy. UEG journal 2015; 3 (5S): A510.

54. Berni E, Murphy D, Whitehouse J, Conway P, Di Maggio P, Currie CJ, et al. Evaluation of the cost-effectiveness of rifaximina-α for the management of patients with hepatic encephalopathy in the United Kingdom. Curr Med Res Opin 2018; 34: 2001-2008. doi: 10.1080/03007995.2018.1499506

55. Kabeshova A, Hariz S, Tsakeu E, Benamouzig R, Launois R. Cost-effectiveness analysis of rifaximin-α administration for the reduction of episodes of overt hepatic encephalopathy in recurrence compared with standard treatment in France. Therap Adv Gastroenterol 2016; 9141: 473-82. doi: 10.1177/1756283X16644249

56. Roggeri DP, Roggeri A. Economic impact of the use of rifaximin 550 mg twice daily for the treatment of overt hepatic encephalopathy. Hepat Med 2017; 9: 37-43. doi: 10.2147/HMER.S146438

AVISO PARA LOS AUTORES

Medicina Interna de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: **www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login** podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.

https://doi.org/10.24245/mim.v36i5.3409