

Revisión

Rifaximina

M. Gobernado¹ y J. Ponce²

Servicios de ¹Microbiología y ²Medicina Digestiva, Hospital Universitario La Fe, Avda. Campanar 21, 46009 Valencia

INTRODUCCIÓN

La rifaximina es un antibiótico de la familia de las ansamicinas, semisintético, derivado de la rifamicina S, de amplio espectro, bactericida, que actúa inhibiendo la síntesis del RNA bacteriano, no absorbible por vía oral y que alcanza una concentración muy alta en la luz intestinal, con amplias indicaciones en las enfermedades o alteraciones del aparato gastrointestinal causadas por bacterias.

Las primeras publicaciones sobre la rifaximina datan de 1983-1985 (1-4). Comercializada inicialmente en Italia, en 1987, en la actualidad está disponible en 17 países y recientemente se ha comercializado en España y Estados Unidos.

ESTRUCTURA QUÍMICA

La rifaximina, polvo de aspecto nacarado, conocido inicialmente con las siglas L/105, es un derivado semisintético de la rifamicina S, de la familia de las ansamicinas, entre las que se encuentran también la rifocina, la rifampicina, la rifabutina y la rifapentina, compuestos con un grupo de naftoquinona cromogénico y una cadena alifática larga que une los dos finales del grupo aromático naftoquinónico. Las rifamicinas se obtuvieron inicialmente de la especie *Streptomyces mediterranei* (5), luego reconocido como *Nocardia asteroides*, posteriormente (en 1986) como *Amycolaptosis mediterranei* y recientemente bautizado (en 2004), según los nuevos criterios taxonómicos, como *Amycolap-*

tosis rifamycinica (6). El nombre químico de la rifaximina es 4-desoxi-4'-metil-pirido 1',2'-1,2 imidazol 5,4-c rifamicina S (3). La fórmula empírica es C₄₃H₅₁N₃O₁₁, tiene un peso molecular de 785,6 y su estructura química, determinada por cristalografía de rayos X, se puede ver en la Fig. 1, estructura que ha vuelto a ser dilucidada recientemente (7).

MICROBIOLOGÍA

Mecanismo de acción

La rifaximina actúa, como todas las rifamicinas, uniéndose a la subunidad beta de la haloenzima RNA polimerasa dependiente del DNA de las bacterias, en el lugar del híbrido DNA-RNA, compitiendo con ella, inhibiendo la unión fosfodiéster, con bloqueo de RNAr y RNAt, y por consiguiente de los procesos de iniciación, elongación y transcripción de la síntesis nucleica (8). No bloquea la RNA polimerasa de las células eucariotas y, por lo tanto, tampoco la humana. Este mecanismo de acción determina su actividad bactericida y amplio espectro antibacteriano.

Actividad antimicrobiana

La rifaximina, a semejanza de la rifampicina, tiene un espectro amplio, actuando sobre bacterias grampositivas y gramnegativas, tanto aerobias como anaerobias.

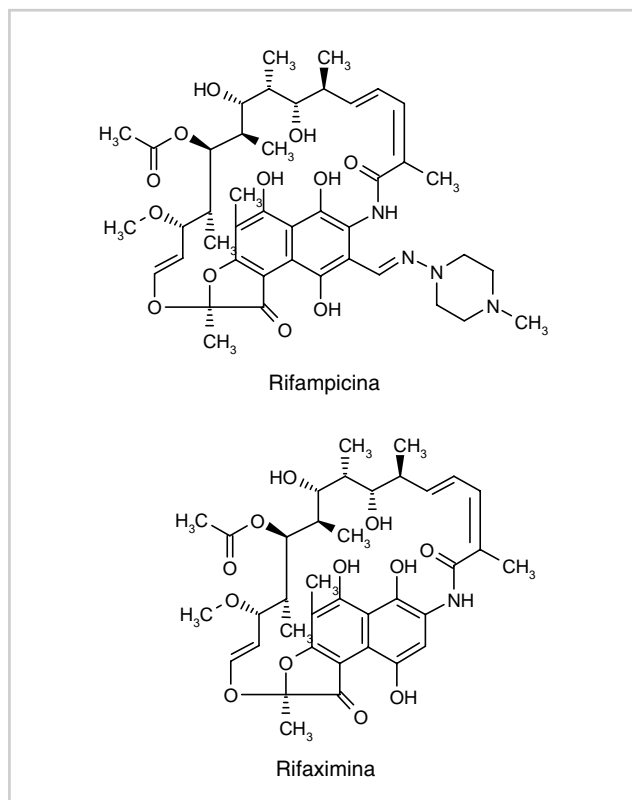


Figura 1. Estructura química de la rifampicina y la rifaximina.

Los puntos de corte aplicables a la rifampicina para determinar bacterias sensibles (≤ 1 mg/l) y resistentes (≥ 4 mg/l), *in vitro*, según los criterios del NCCLS (9), no son aplicables a la rifaximina, puesto que su mínima absorción intestinal, con concentraciones sistémicas prácticamente indetectables, no lo hace posible; no obstante, conocer las distintas concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) es útil para su aplicación en las bacterias que causan enfermedades o alteraciones localizadas en el intestino, donde la rifaximina, al no absorberse, alcanza concentraciones muy elevadas, como comentaremos más adelante (10-13).

Actividad sobre grampositivos aerobios

La sensibilidad de las bacterias grampositivas es mayor que la de las gramnegativas. La rifaximina posee buena actividad inhibitoria sobre especies de los géneros *Staphylococcus*, *Streptococcus* y *Enterococcus*, así como sobre *Bacillus cereus*. En general, las CMI₅₀ y CMI₉₀ para las bacterias grampositivas oscilan entre $\leq 0,01$ y 0,12 mg/l, salvo en el caso de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina, cuya CMI₉₀ sube a 8-16 mg/l, y *Enterococcus* spp., con CMI₅₀ y CMI₉₀ de 0,25-2 y 4-16 mg/l, respectivamente (10-14) (Tabla 1).

Tabla 1. Actividad de la rifaximina sobre microorganismos grampositivos.

	CMI ₅₀ (mg/l)	CMI ₉₀ (mg/l)
<i>Staphylococcus aureus</i>		
sensible penicilina	$\leq 0,01$	$\leq 0,01$
sesistente penicilina	$\leq 0,01$	$\leq 0,01$
resistente meticilina	$\leq 0,01$	8-16
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	$\leq 0,01$	$\leq 0,01$
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	$\leq 0,01$	$\leq 0,01$
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	$\leq 0,01$	0,06
Estreptococos grupos A, B, C, F, G	$\leq 0,12$	$\leq 0,25$
<i>Enterococcus faecalis</i>	0,25-2	4-8
<i>Enterococcus faecium</i>	0,25-2	4-16
<i>Bacillus cereus</i>	0,06	-
<i>Lactobacillus</i> spp.	0,12	0,5
<i>Mycobacterium avium</i> , complejo	0,5	1
<i>Mycobacterium fortuitum-chelonae</i>	8	-

Actividad sobre gramnegativos aerobios

La actividad de la rifaximina frente a *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* y *Neisseria gonorrhoeae* es elevada, con CMI₅₀ y CMI₉₀ de $\leq 0,03$ y 0,5 mg/l. La CMI₅₀ para *Haemophilus ducreyi* es de 0,25 mg/l (14, 15).

Sobre patógenos intestinales como *Escherichia coli* (enteropatógeno, enteroadherente, enterohemorrágico, enterotoxigénico o enteroinvasivo), *Shigella flexneri*, *S. sonnei* y *S. dysenteriae*, *Salmonella* spp., *Vibrio cholerae* y *Aeromonas hydrophila*, las CMI₅₀ están entre 0,5 y 8 mg/l, y las CMI₉₀ entre 4 y 16 mg/l. Frente a *Helicobacter pylori* estas concentraciones, CMI₅₀ y CMI₉₀, son de 4-8 y 4-16 mg/l. La CMI₅₀ para *Yersinia enterocolitica* oscila entre 2 y 8 mg/l y la CMI₉₀ entre 16 y 128 mg/l. *Campylobacter jejuni* necesita concentraciones más elevadas, 4 a 32 mg/l para la CMI₅₀ y >128 mg/l para la CMI₉₀. La actividad sobre enterobacterias habituales del tracto intestinal, como *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Proteus mirabilis*, *Proteus* spp., *Morganella* spp., *Providencia* spp. y *Citrobacter* spp. está en intervalos similares a los de los enteropatógenos, pero con CMI₉₀ más elevadas, entre 4 y 128 mg/l. Para los bacilos gramnegativos no fermentadores, como *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter* spp., las CMI₅₀ y CMI₉₀ son similares a las de las enterobacterias, 2 a 8 mg/l y 4 a 16 mg/l, respectivamente (10, 14, 16-22) (Tabla 2).

Actividad sobre bacterias anaerobias

La sensibilidad de *Bacteroides* a la rifaximina es variable; para *B. fragilis* las CMI₅₀ y CMI₉₀ se encuentran entre 0,12 y 8-16 mg/l, mientras que para otros *Bacteroides* la CMI₉₀ puede llegar a 36 mg/l, aunque hay especies muy

Tabla 2. Actividad de la rifaximina sobre microorganismos gramnegativos.

	CMI ₅₀ (mg/l)	CMI ₉₀ (mg/l)
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,25	2
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤0,03	0,06
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	0,25	8-16
<i>Haemophilus ducreyi</i>	0,25	0,5
<i>Escherichia coli</i>	2-4	4-16
enteropatógeno	4-8	4-16
enteroadherente	4-8	4-16
enterohemorrágico	4-8	4-16
enterotoxigénico	4-8	4-16
enteroinvasivo	4-8	4-16
<i>Shigella</i> spp.	4	8-16
<i>Shigella flexneri</i>	4-8	8-16
<i>Shigella sonnei</i>	4-8	16
<i>Shigella dysenteriae</i>	4	16
<i>Salmonella</i> spp.	1-2	4-16
<i>Vibrio cholerae</i>	0,5	1
<i>Aeromonas hydrophila</i>	8	8
<i>Klebsiella</i> spp.	16	16-32
<i>Enterobacter</i> spp.	4	16
<i>Enterobacter agglomerans</i>	4	8
<i>Proteus mirabilis</i>	4-8	4-32
<i>Proteus</i> spp.	2-4	4-128
<i>Morganella</i> spp.	16	128
<i>Providencia</i> spp.	16	128
<i>Citrobacter</i> spp.	16	32
<i>Helicobacter pylori</i>	4-8	8-16
<i>Campylobacter jejuni</i>	4-32	>128
<i>Yersinia enterocolitica</i>	2-8	16-128
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	8	16
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	8	8-16
<i>Acinetobacter</i> spp.	2	4

sensibles, como *B. biviaus-disiens*, *B. oralis*, *B. uniformis* y *B. eggerthii*, con CMI₉₀ alrededor de 2 mg/l. La actividad sobre *Prevotella melaninogenica* es también buena, con CMI₉₀ de 1 a 4 mg/l. Las especies de *Peptococcus* son más sensibles que las de *Peptostreptococcus* y *Fusobacterium*. Sobre la mayor parte de *Clostridium*, las CMI₅₀ y CMI₉₀ están entre 0,25 y 8-32 mg/l, siendo más sensible *C. difficile*, pero con intervalos de CMI más amplios: CMI₅₀ entre 0,004 y 0,25 mg/l, y CMI₉₀ entre 0,5 y 16 mg/l. *Gardnerella vaginalis* y *Mobiluncus* spp. son muy sensibles a la rifaximina, con CMI ≤1 mg/l (14, 16, 18, 23, 24) (Tabla 3).

Actividad sobre otros microorganismos

Estudios *in vitro* indican que la rifaximina tiene acción sobre *Chlamydia trachomatis* (15) y, por lo tanto, junto con la buena actividad sobre *B. biviaus-disiens* y *Mobiluncus*

Tabla 3. Actividad de la rifaximina sobre bacterias anaerobias.

	CMI ₅₀ (mg/l)	CMI ₉₀ (mg/l)
<i>Bacteroides fragilis</i>	0,12	8-16
<i>Bacteroides biviaus-disiens</i>	0,12	0,25
<i>Bacteroides</i> spp.	0,03-0,12	0,5-36
<i>Prevotella</i> spp.	0,06-0,12	1-4
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	0,25	16
<i>Peptococcus</i> spp.	0,12	2
<i>Fusobacterium</i> spp.	0,5-4	8-32
<i>Clostridium</i> spp.	0,25	32
<i>Clostridium difficile</i>	0,004-0,25	0,5-128
<i>Gardnerella vaginalis</i>	0,5	1
<i>Mobiluncus</i> spp.	≤0,03	≤0,03

spp., podría tener un uso para el tratamiento tópico de la vaginosis bacteriana, pero no tiene actividad sobre *Mycoplasma hominis* ni *Ureaplasma urealyticum*, con CMI ≥64 mg/l (14). *In vivo* ha demostrado eficacia sobre *Cryptosporidium parvum* y *Blastocystis hominis* en enfermos con infección por el VIH (25).

Otro tipo de actividad de la rifaximina

En la colitis experimental del ratón se ha visto que la rifaximina, administrada a dosis de 30-50 mg/kg/día, disminuye la mortalidad de los animales y la gravedad de la enfermedad, demostrado por la disminución de IL-2, IL-12 IFN-γ y TNF-α, con menos actividad de la MPO y menor traslado de bacterias a los nódulos linfáticos mesentéricos (26), lo que, de poderse extrapolar a los humanos, sería de ayuda para prevenir las infecciones en los enfermos con distintos tipos de colitis.

Ecología de la flora intestinal

Brigidi y cols. (27) estudiaron la ecología de la flora intestinal, bajo los efectos de la rifaximina, en enfermos con colitis ulcerosa a los que administraron 1800 mg/día, en tres periodos de tratamiento de 10 días, con un descanso de 25 días entre ellos. Hicieron el recuento en heces de seis microorganismos índice (*Enterococcus* spp., coliformes, *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp., *Bacteroides* spp. y *Clostridium perfringens*) y observaron que, después de un descenso global inicial significativo del número de bacterias, los valores finalmente volvían a la normalidad inicial. *Enterococcus* spp. descendieron una unidad logarítmica en la primera tanda de tratamiento, aumentando luego y manteniéndose hasta el final del estudio; los coliformes se afec-

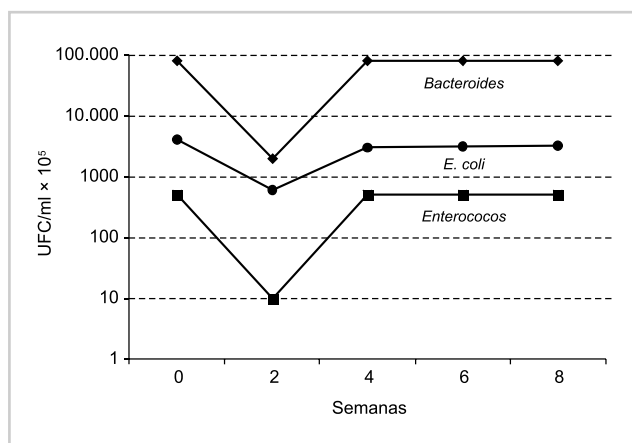


Figura 2. Recuperación de la flora intestinal después del tratamiento con rifaximina (28).

taron poco; *Lactobacillus* spp. disminuyeron un 99% durante el tratamiento, normalizándose una vez terminado; *Bifidobacterium* aumentaron inicialmente y se normalizaron en el control final; la evolución de *Bacteroides* spp. fue más variada e imprevisible; y *C. perfringens* tendió a aumentar inicialmente y a volver a valores normales una vez finalizado el tratamiento (Fig. 2). En el mismo estudio no se detectó sobrecrecimiento de *Candida albicans*.

Adquisición de resistencias

Considerando la gran concentración de bacterias en los distintos tramos intestinales, que en algunas zonas puede llegar a 10^{11} - 10^{12} por gramo, pertenecientes a más de 400 especies, la mayor parte anaerobias estrictas o facultativas, existe la posibilidad de mutaciones espontáneas en los genes de la RNA polimerasa de alguna de ellas que condicionen la resistencia a la rifaximina, como sucede con toda la familia de las ansamicinas, y la posterior selección de ellas por la presencia del antibiótico, que elimina a las sensibles (10, 14). Por ejemplo, se han descrito tasas de mutación variables: de 5×10^{-7} para *H. pylori*, 1×10^{-8} para *E. coli*, 1×10^{-7} a 3×10^{-8} para *Salmonella enteritidis*, 3×10^{-4} a 6×10^{-8} para *B. fragilis*, y 1×10^{-8} para *C. difficile* (18). Dependiendo de las distintas especies bacterianas, y de sus tasas de mutación, a los cinco días de tratamiento con 800 mg/día de rifaximina se han detectado índices de cepas resistentes del 30% al 90% en *Clostridium*, *Enterococcus* y enterobacterias, que disminuyen a menos del 20%, excepto en los *Bacteroides*, tras una a dos semanas de suspender el tratamiento, y no se detectan al cabo de mes y medio (27, 28) (Fig. 3). En el estudio de Brigidi y cols. (27) comentado anteriormente, también se detectó la aparición de cepas re-

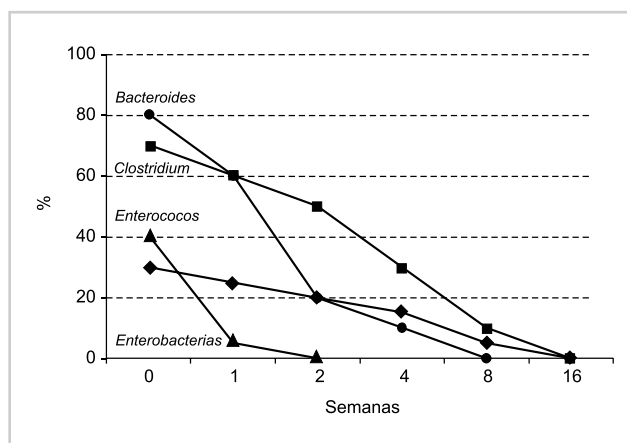


Figura 3. Reducción de cepas resistentes a la rifaximina en heces tras suspender la administración del antibiótico (28).

sistentes, sobre todo en el género *Bifidobacterium*, por lo que, desde este punto de vista, los tratamientos largos con el fármaco no son aconsejables y es preferible realizar tratamientos cortos e intermitentes, cuando el periodo de eliminación de bacterias lo requiera, a fin de dar tiempo a la normalización de la flora y a la desaparición de las cepas resistentes.

Una preocupación con el uso de rifaximina es la posibilidad de inducir resistencia de *Mycobacterium tuberculosis* a la rifampicina, cuya indicación principal actual es el tratamiento de las infecciones causadas por esta bacteria. En este sentido, Soro y cols. (29) plantearon un estudio para ver si la rifaximina podía seleccionar mutantes en cinco cepas de *M. tuberculosis* durante el tratamiento de infecciones entéricas en enfermos portadores de esta bacteria por padecer tuberculosis pulmonar o renal. Las CMI de la rifaximina y la rifampicina para inhibir la micobacteria fueron idénticas antes y después del tratamiento con rifaximina, confirmando los resultados de estudios previos que se habían realizado en cobayas infectados con cepas de *M. tuberculosis*, incluyendo uno de ellos la cepa patrón H 3 RV, que fueron tratados con los dos antibióticos (30, 31).

FARMACOCINÉTICA

La rifaximina no es inactivada por el jugo gástrico y se absorbe en mínimas cantidades después de su administración por vía oral, con una biodisponibilidad menor del 0,4%, sin que se afecte por los alimentos de manera significativa. Esta mínima absorción se mantiene incluso en enfermos con colitis ulcerativa moderada o grave. Según estudios realizados en 14 voluntarios sanos, después de una dosis oral de 400 mg la concentración máxima en plasma, que se al-

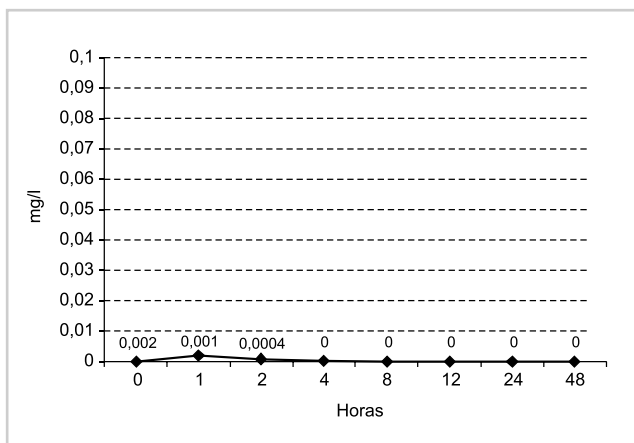


Figura 4. Concentraciones plasmáticas medias de rifaximina después de una dosis única de 400 mg, por vía oral, administrada a nueve voluntarios (11).

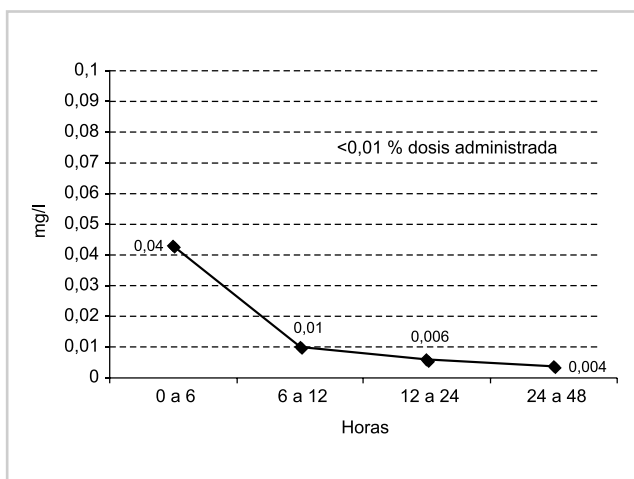


Figura 5. Concentración media de rifaximina en orina después de una dosis única de 400 mg, por vía oral, administrada a 18 voluntarios (11).

canza a las 1,2 horas, es de 3,8 ng/ml. En 13 enfermos con infección intestinal por *Shigella*, que recibieron 200 mg de rifaximina por vía oral, tres veces al día, los picos del fármaco al cabo de tres dosis oscilaron entre 0,81 y 3,4 ng/ml, y después de recibir nueve dosis entre 0,68 y 2,26 ng/ml. Transcurridas dos horas las concentraciones en plasma son indetectables (Fig. 4). El área media bajo la curva (AUC) con una dosis de 400 mg por vía oral administrada a voluntarios sanos fue de 18,35 ng × h/ml, y mayor (347 ng × h/ml) si el antibiótico se tomaba con alimentos. La semivida media de eliminación de la rifaximina, después de una dosis de 400 mg administrada por vía oral con alimentos a 14 voluntarios sanos, fue de 5,85 a 5,95 horas. Aproximadamente el 97% del antibiótico se recupera inalterado en las heces (comprobado con rifaximina radiomarcada con

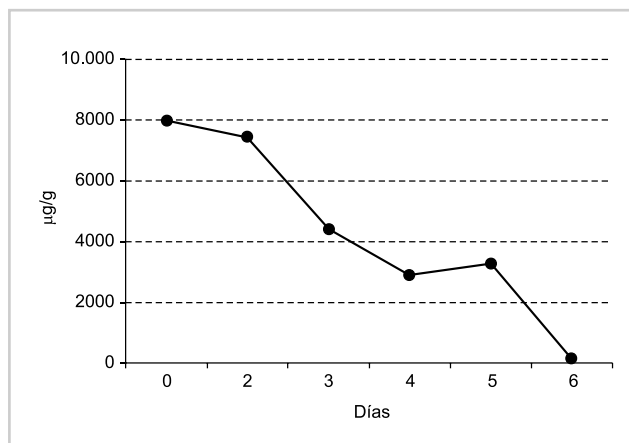


Figura 6. Concentraciones de rifaximina en heces después del tratamiento con 400 mg, dos veces al día, durante tres días (13).

¹⁴C), en la orina solamente se encuentra un 0,32%, y menos del 0,025% a las 48 horas (Fig. 5); no se detecta en la bilis ni en la leche. En las heces, con dosis de 800 mg administradas dos veces al día durante tres días, alcanza concentraciones de aproximadamente 8000 µg/g, que van descendiendo a unos 7500 µg/g a los dos días y 4500 µg/g al tercero, manteniéndose en 154 µg/g al sexto día de suspendido el fármaco (Fig. 6) (11-13, 32, 33). La aplicación tópica de 1 g de rifaximina en el antebrazo, en forma de crema al 5%, tampoco da concentraciones detectables en plasma (menos de 2,5 ng/ml) ni en orina (34).

Forma de presentación y posología

En España la rifaximina está asignada al grupo A074 de fármacos, se presenta en forma de comprimidos de 200 mg para administración por vía oral, estables a temperatura ambiente, y en forma de granulado para suspensión extemporánea (20 mg/ml).

La posología media recomendada en adultos es de 200 mg cada 6 horas hasta la remisión de los síntomas, dosis que, según los casos, se puede incrementar hasta 400 mg cada 8 horas. Es aconsejable que la duración del tratamiento no sobrepase los siete días. La farmacocinética de la rifaximina no se ha estudiado en enfermos con insuficiencia renal y, teniendo en cuenta su falta de absorción, no se requiere ajuste de dosis en caso de insuficiencia hepática (Tabla 4).

EFFECTOS ADVERSOS

Entre los principales efectos indeseables de la rifaximina, descritos durante las distintas fases de los ensayos clínicos iniciales en cerca de mil enfermos, se incluyen, en el

Tabla 4. Posología recomendada con rifaximina.

Situación	Dosis	Duración
Infección gastrointestinal	600-800 mg/día (adultos)	5-7 días
	600 mg/día (ancianos)	
	20-30 mg/día (adolescentes)	
	10-15 mg/día (niños)	
Diarrea del viajero	600 mg/día	3 días
Cirugía de colon	600-800 mg/día	3-4 días antes de la cirugía
Enfermedad diverticular	400 mg/día	7 días, cada mes, durante 12 meses
Encefalopatía hepática	1200 mg/día	15-21 días
Infecciones piógenas de la piel	Crema, 3 veces/día	4-10 días

aparato gastrointestinal, náuseas, distensión y dolor abdominal, flatulencia, vómitos, tenesmo rectal, diarrea y estreñimiento, algunos de ellos difíciles de atribuir al antibiótico teniendo en cuenta que los síntomas y signos son similares a los de la propia enfermedad tratada, caso de diarrea infecciosa o enfermedad diverticular; en el sistema urinario, hematuria, coluria, disuria, poliuria y proteinuria; en la piel, en los estudios de vigilancia poscomercialización, eritema urticarial, dermatitis alérgica, eritema, urticaria y prurito; en el sistema musculoesquelético, artralgia, espasmo muscular y mialgia; en el hematológico, linfocitosis, neutropenia y monocitosis; y en el neurológico, cefalea, mareos, pesadillas, insomnio y migraña. En algún caso se ha detectado aumento de la aspartato aminotransferasa hepática. Estos efectos secundarios, salvo los digestivos que pueden llegar al 5% a 11%, son siempre inferiores al 1% y en muchos casos anecdóticos, y siempre semejantes a los del placebo en los ensayos clínicos controlados (11, 35-41).

La rifaximina no inhibe las isoenzimas 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2F1 y 3A4 del citocromo hepático P450, y por tanto no tiene interacciones con fármacos que usan esa vía metabólica, como los anticonceptivos.

Desde el punto de vista de efectos teratogénos, la rifaximina está considerada como de categoría C. Los estudios en animales han puesto de manifiesto efectos teratogénicos en ratas y conejos a dosis hasta 33 veces la usada en clínica ajustada por el área de superficie corporal, incluyendo paladar hendido, osificación incompleta e incremento de vértebras toracolumbares. La rifaximina no ha mostrado actividad genotóxica ni teratogénica cuando se ha comparado con los patrones estándar de este tipo de estudios, aunque

no se recomienda su uso en la mujer embarazada hasta que se hayan realizado más estudios (42, 43).

CONTRAINDICACIONES

Las principales contraindicaciones de la rifaximina son hipersensibilidad al fármaco, a otras rifamicinas o a alguno de los componentes de su formulación. No debe administrarse a enfermos con lesiones ulcerativas intestinales graves u obstrucción intestinal. En el embarazo, como acabamos de indicar, aunque no se haya probado acción teratogénica, en caso de usarse debe hacerse con precaución y estricto control médico, lo mismo que durante la lactancia.

APLICACIONES CLÍNICAS

La acción antimicrobiana, el espectro de actividad, los datos farmacocinéticos, la acción local en el intestino y la seguridad de la rifaximina, han abierto muchas expectativas para una gran variedad de aplicaciones en el tratamiento y la prevención de enfermedades o alteraciones relacionadas con las bacterias intestinales. Realmente, la información que existe al respecto no es amplia, pero la disponible sugiere su posible uso clínico en diferentes indicaciones, unas ya aprobadas por las agencias reguladoras y otras evaluadas en diferentes estudios (Tabla 5). En la actualidad, sus principales indicaciones son la enterocolitis bacteriana y la diarrea del viajero en adultos y niños mayores de 12 años, la profilaxis de la cirugía de colon, la enfermedad diverticular, la colitis pseudomembranosa y el tratamiento de la encefalopatía hepática; también puede considerarse su empleo en la estenosis de colon, la enfermedad de Crohn,

Tabla 5. Posibles aplicaciones clínicas de la rifaximina.

- Diarrea del viajero*
- Enterocolitis bacteriana*
- Preparación cirugía colónica*
- Enfermedad diverticular*
- Encefalopatía hepática*
- Colitis pseudomembranosa*
- Enfermedad de Crohn
- Colitis por antibióticos
- Estenosis de colon
- Alteraciones motoras
- Insuficiencia pancreática
- Hipoclorhidria
- Aumento de gas intestinal

*Indicaciones aprobadas en ficha técnica por la Agencia Española del Medicamento.

alteraciones motoras, insuficiencia pancreática, hipoclorhidria, aumento de gas intestinal y otras indicaciones, es decir, en todas aquellas alteraciones intestinales relacionadas con la presencia de bacterias patógenas y sobrecrecimiento bacteriano. Algunos autores han usado rifaximina tópica, en forma de crema, por su buena actividad antiestafilocócica, para el tratamiento de las infecciones piógenas de la piel. Revisaremos sucintamente las indicaciones más significativas por su aplicación en la práctica clínica.

Enterocolitis

La actividad de la rifaximina sobre los patógenos intestinales y su alta concentración en la luz del tracto digestivo hacen que una de sus indicaciones sea la diarrea infecciosa. Hay ya una publicación de 1984 en la que se expone su uso, a dosis de 20-40 mg/kg/día, comparándola con placebo, en el tratamiento del síndrome diarreico en niños de 2 a 8 años de edad hospitalizados con enterocolitis aguda, con evolución favorable estadísticamente significativa ($p < 0.05$), para el grupo que recibió rifaximina (44). Estos resultados son semejantes a los obtenidos en otras publicaciones iniciales sobre el uso de rifaximina con este fin (37, 45, 46).

En un estudio abierto y controlado, los episodios de diarrea aguda grave de 49 niños fueron tratados comparando dos antibióticos por vía oral, rifaximina (400 mg/día) y paromomicina (500 mg/día), durante cuatro días, con resultados clínicos y microbiológicos similares, aunque con mayor rapidez de acción de la rifaximina (47).

De Castro y cols. (48) llevaron a cabo un estudio para averiguar la adecuación de la rifaximina, con posología corta, en el tratamiento de la diarrea bacteriana aguda en niños con edad media de 4,9 años que recibían profilaxis antibiótica de larga duración para prevenir infecciones urinarias. Usando una aleatorización 2:1, 46 niños recibieron rifaximina en suspensión oral, 400 g/día, durante cinco días, frente a sólo hidratación. En el grupo de niños que recibieron rifaximina detectaron disminución de la fiebre y mejoría clínica significativa en comparación con el grupo control.

En otro ensayo clínico controlado se trataron con rifaximina (20 mg/kg/día durante cinco días) 73 niños de 6 meses a 5 años de edad, con diagnóstico de diarrea aguda, comparando su evolución con otros 73 que recibieron sólo dieta astringente y rehidratación sin antibióticos. La duración del episodio diarreico fue significativamente menor en los niños tratados con rifaximina en comparación con el grupo control, y el fármaco fue bien tolerado (49).

Otros estudios (50, 51), también de la primera época de la rifaximina, mostraron resultados favorables en adultos con dosis de 600-1200 mg/día durante tres a cinco días.

En un estudio abierto, no controlado, 30 enfermos con enterocolitis grave y superinfección bacteriana causante de enfermedad inflamatoria intestinal fueron tratados con rifaximina, 400 mg suspendidos en 200-400 ml de agua, administrados por infusión durante dos horas usando un tubo nasogástrico. El tratamiento duró cinco días en los enfermos con enterocolitis y ocho a diez días en los afectados de encefalopatía. El fármaco fue eficaz y sin efectos secundarios locales ni sistémicos (52).

En otro estudio, doble ciego, aleatorio, controlado con placebo, en el cual participaron 121 ancianos con diarrea grave a los que se administraron 200 mg de rifaximina, tres veces al día, la evolución clínica del grupo que recibió rifaximina fue mejor que la de aquellos que recibieron placebo (100% frente a 79%), medida por el número de deposiciones y la gravedad y duración de los síntomas, con erradicación microbiológica del 41,1% frente al 21,3% (53).

Veinte enfermos con colitis ulcerosa y alteración de la microflora intestinal fueron tratados, en un estudio abierto, no aleatorizado y no controlado, con 800 mg de rifaximina, tres veces al día durante diez días, observándose mejoría significativa en cuanto a las características de las heces, dolor abdominal y meteorismo (54).

Diarrea del viajero

En este tipo de síndrome es donde más se ha estudiado la rifaximina y ha demostrado su utilidad. En un estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego, realizado en 72 adultos de Estados Unidos en México con diarrea aguda (tres o más deposiciones no formadas en 24 horas con un signo o síntoma de infección intestinal), se comparó el tratamiento durante cinco días con rifaximina (200, 400 y 600 mg tres veces al día) frente a cotrimoxazol (160/800 mg dos veces al día). La media y mediana de tiempo (horas) desde el inicio del tratamiento hasta la última deposición no formada fue similar en los cuatro grupos, así como la mejoría a las 24 y 48 horas. La tasa de fracaso fue menor, aunque no significativamente, en el grupo de pacientes tratado con rifaximina (11%) en comparación con los que recibieron cotrimoxazol (29%) (55).

En otro estudio posterior (56), aleatorizado y doble ciego, realizado por el mismo grupo, que incluyó 187 adultos de Estados Unidos en México y turistas internacionales en Jamaica, se comparó rifaximina (400 mg dos veces al día) con ciprofloxacino (500 mg dos veces al día) durante tres días, sin encontrar diferencias entre los dos tratamientos: 87% y 88% (mejoría en las primeras 24 y 48 horas, mediana de tiempo desde el inicio del tratamiento hasta la última deposición no formada y tasa de fracasos). La erradicación

bacteriológica fue del 74% en el grupo de rifaximina y del 88% en el de ciprofloxacino. Ambos fármacos fueron bien tolerados.

Un estudio más reciente (57), aleatorizado, doble ciego, paralelo y controlado con placebo, en el cual se incluyeron 380 enfermos, realizado en tres países (Guatemala, México y Kenya), ha comparado con placebo 600 mg (200 mg tres veces al día) y 1200 mg (400 mg tres veces al día) de rifaximina, durante tres días, con un seguimiento de cinco días. Fue criterio de inclusión la presencia de diarrea, tres o más deposiciones en 24 horas, y al menos un signo o síntoma de infección intestinal (dolor abdominal, retortijones, náuseas, vómitos, fiebre, sangre en heces, urgencia defecatoria, tenesmo, gas-flatulencia). El objetivo primario fue el tiempo desde la ingestión de la primera dosis de medicación hasta la última deposición no formada, considerando curación 48 horas sin deposición no formada y sin fiebre o 24 horas sin diarrea líquida, un máximo dos deposiciones blandas y sin síntomas. La curación con rifaximina (80,1%) fue superior al placebo (60,5%) ($p = 0.001$ para cada brazo de rifaximina en comparación con placebo), sin encontrar diferencias entre las dos dosis (79,2% la baja y 81% la alta). Los patógenos identificados en las heces fueron *E. coli*, *Cryptosporidium*, *Giardia lamblia*, *Salmonella* y *Shigella*. La tasa de curación microbiológica, basada en los pacientes con al menos un patógeno, no fue significativamente diferente entre los grupos, en opinión de los autores quizás por el bajo número de patógenos identificados durante el periodo previo al tratamiento en los pacientes de Latinoamérica.

En un estudio presentado recientemente, doble ciego y controlado con placebo, que incluía 220 americanos adultos que viajaron a México, la rifaximina fue más efectiva que el placebo para prevenir la diarrea del viajero. Durante las 72 primeras horas de su llegada a México, los sujetos fueron aleatorizados para recibir rifaximina, 200 mg una vez al día, 200 mg dos veces al día, 200 mg tres veces al día, o placebo, durante dos semanas, con seguimiento diario hasta una semana después de finalizar el tratamiento. La tasa de enfermos libres de diarrea fue del 82% para la primera pauta, del 75% para la segunda, del 85% para la tercera y del 42% para los que recibieron placebo ($p = 0.0001$, brazos de rifaximina en comparación con placebo) (58).

Infección por *Clostridium difficile*

La rifaximina podría ser una opción en este tipo de infección a tenor de los estudios *in vitro* que sugieren su potencial sobre este microorganismo (18), y por tanto para el tratamiento de la colitis pseudomembranosa; no obstante, la información existente es muy limitada. Se realizó un es-

tudio con 20 pacientes que fueron asignados de manera aleatoria para ser tratados, por vía oral durante diez días, con 500 mg de vancomicina dos veces al día o con 200 mg de rifaximina tres veces al día. La duración de la diarrea y la eficacia global del tratamiento fueron similares con los dos antibióticos, si bien la desaparición de la toxina fue significativamente más rápida con vancomicina (59).

Sobrecrecimiento bacteriano y gas intestinal

En esta situación patológica, que produce malabsorción de nutrientes debido a un excesivo número de bacterias, principalmente de tipo colónico, en el intestino delgado, el tratamiento con antibióticos es una opción que se aplica de forma empírica puesto que la elección del fármaco y la duración del tratamiento no están bien definidas, si bien es racional elegir antibióticos de amplio espectro con efecto sobre la flora intestinal. Tradicionalmente la tetraciclina es un antibiótico de elección. En un estudio aleatorizado, doble ciego, con un grupo reducido de pacientes, se comparó la rifaximina a dosis de 400 mg tres veces al día, con clortetraciclina a dosis de 333 mg tres veces al día, durante siete días, evaluando el efecto sobre el H_2 espirado (ayunas, pico y total) y sobre los síntomas. Se incluyeron 26 pacientes, de los que se pudo analizar a 21 (10 con rifaximina y 11 con clortetraciclina). La excreción de H_2 se redujo significativamente con rifaximina y no se modificó con clortetraciclina. Se observó mejoría sintomática con rifaximina, que fue significativa en una escala global de síntomas, en la evaluación aislada de la diarrea, el borborigmo y la astenia. En este estudio, la clortetraciclina no mejoró los síntomas (60).

El sobrecrecimiento bacteriano es frecuente en los enfermos con pancreatitis crónica; se estima que afecta a más de un tercio de los pacientes. Trespi y Ferrieri (61) investigaron el sobrecrecimiento bacteriano mediante la prueba de H_2 espirado tras la toma de glucosa en 35 pacientes con pancreatitis crónica, diagnosticándolo en 12 de ellos (34%). A todos los pacientes se les administró rifaximina, 400 mg tres veces al día, siete días de cada mes, durante tres meses. Presentaban diarrea 8 de los 12 pacientes con sobrecrecimiento bacteriano y sólo 2 de los 23 en los que no se evidenció. La rifaximina indujo la desaparición de la diarrea en todos los enfermos con sobrecrecimiento bacteriano y redujo la esteatorrea; en cambio, no tuvo efecto sobre la diarrea ni sobre la esteatorrea en los pacientes que no presentaban sobrecrecimiento bacteriano.

Los datos de estos estudios muestran, aunque sólo sea de forma indirecta, la posible utilidad de la rifaximina en el

tratamiento del sobrecrecimiento bacteriano. Su efecto puramente local podría ser una ventaja sustancial frente a otros antibióticos, dado que lo habitual es que se produzca recidiva después de un curso de tratamiento, haciendo pertinente indicar tratamiento cíclico.

La distensión abdominal, el meteorismo y el flato se atribuyen a un exceso de gas intestinal. La mayor fuente del gas es la actividad metabólica de la flora colónica que produce H_2 , CO_2 y CH_4 . Para su tratamiento se han intentado dietas de exclusión, simeticona y carbón activado, con resultados variables. Algo similar ha pasado con el uso de antibióticos dirigido a reducir la producción colónica de H_2 . La rifaximina, activa contra la flora colónica, por no absorberse podría ser una opción con ventaja sobre otros antibióticos. Se ha publicado un estudio (62) en el cual se determinaron el H_2 y el CH_4 mediante la prueba del aire espirado tras la administración de lactulosa en voluntarios y en pacientes que cumplían los criterios de Roma para trastorno funcional intestinal. La excreción de H_2 fue mayor en los enfermos que en los voluntarios. Además, se realizó un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado, con pacientes, comparando rifaximina (400 mg dos veces al día) con carbón activado (400 mg dos veces al día), administrados durante siete días, y se observó que la rifaximina, pero no el carbón activado, redujo la excreción de H_2 a la vez que mejoró los síntomas.

Enfermedad inflamatoria intestinal crónica

En 1992 se publicaron (54) los resultados de un primer estudio abierto con 12 pacientes con colitis ulcerosa en fase de remisión y síntomas intestinales atribuibles a alteraciones de la flora intestinal (dolor abdominal, meteorismo, heces blandas). El tratamiento con rifaximina, 800 mg tres veces al día, durante diez días, consiguió mejorar los síntomas y mayor consistencia de las heces.

Un estudio más reciente (63), aleatorio y doble ciego, evaluó el efecto de rifaximina, a dosis de 1200 mg tres veces al día, durante siete días, frente a placebo, en pacientes con enfermedad de Crohn ileal inactiva y sobrecrecimiento bacteriano. Se valoró la excreción de H_2 a los 14 días de terminado el tratamiento, observando que se había normalizado (valor pico y excreción total) en todos los pacientes tratados y en algunos del grupo placebo, lo que expresaba el control de la flora intestinal. En un grupo de los pacientes se repitió la prueba del H_2 espirado a los 30 días, observando que se había positivamente, lo cual sugiere la transitoriedad del efecto de la rifaximina y por ende su efectividad previa.

En otro estudio (64), abierto y sin control, se evaluó la eficacia de la rifaximina en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal crónica refractaria al tratamiento (40-60 mg/día de prednisona durante 12-15 días, tratamiento tópico, o ambos) que tenían coprocultivo positivo (*E. coli*, *S. aureus*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp.). Se asoció rifaximina, 400 mg dos veces al día durante cinco días, al tratamiento que llevaban, y se valoró el efecto en términos de mejoría (cuando el número de deposiciones era menor de tres al día sin sangre) y de remisión (determinada según el índice de actividad de la enfermedad). Se observaron efectos positivos en todos los casos, con remisión en algunos de los pacientes.

En un estudio posterior, doble ciego, controlado con placebo, publicado como carta al editor (65), se investigó la eficacia de la rifaximina, 400 mg dos veces al día, durante diez días, en pacientes con colitis ulcerosa moderada a grave refractaria al tratamiento con esteroides (metilprednisolona 1 mg/kg durante 7-10 días). Se observó mejoría clínica en el 64% del grupo de rifaximina y en el 42% del grupo placebo, sin que las diferencias fueran significativas, si bien la muestra era muy pequeña.

Por otra parte, el hecho de que el tratamiento antibiótico, en particular el metronidazol, haya mostrado eficacia en la "reservoritis", dio base para ensayar el tratamiento con rifaximina asociada a ciprofloxacino en pacientes con *pouchitis* crónica resistente al tratamiento (falta de respuesta a metronidazol, ciprofloxacino o amoxicilina-ácido clavulánico, administrados al menos durante cuatro semanas). La mayoría de los pacientes (89%) mejoraron o entraron en remisión a los 15 días de tratamiento y, además, disminuyó el número total de bacterias aerobias y anaerobias (33).

Enfermedad relacionada con diverticulosis del colon

La diverticulosis del colon es una situación patológica de impacto clínico dada su frecuencia, relativamente alta, sobre todo en la población adulta. Se estima que existe en casi un tercio de los mayores de 40 años y en dos tercios de los mayores de 65 años. La mayoría cursan de forma asintomática, pero en un 20% de los casos producen síntomas (enfermedad diverticular), que se tratan habitualmente con dieta rica en fibra y espasmolíticos, aunque la eficacia está cuestionada. Un 10% a 25% de los pacientes desarrollan diverticulitis aguda no complicada que se ha relacionado con microperforación del colon y que se trata con antibióticos. Unos pocos (menos del 5%) desarrollan perforación, fístula y absceso, lo que constituye la diverticulitis aguda complicada que puede requerir tratamiento quirúrgico (Tabla 6).

Tabla 6. Prevalencia y manifestaciones clínicas de la diverticulosis de colon.

– Prevalencia:	
> 40 años	30%
> 80 años	65%
– Sintomática:	
Tratamiento: fibra, espasmolíticos (?)	
– Diverticulitis aguda (10% a 25%)	
Tratamiento: antibióticos	
Recidiva:	
Primer episodio	20-30%
Segundo episodio	>50%
– Diverticulitis complicada (<5%)	
Tratamiento: antibióticos, cirugía	

En 1992 Papi cols. (66) comunicaron su experiencia con rifaximina en el tratamiento de la enfermedad diverticular no complicada. Realmente no existe argumento para el tratamiento antibiótico en estos casos, dado que no se entiende que exista infección; no obstante, se ha propuesto un posible papel de la microflora intestinal en la génesis de los síntomas por degradación de la fibra y producción de gas. En este estudio piloto, aleatorizado y abierto, los autores compararon la eficacia de la administración cíclica de fibra frente a ésta asociada a rifaximina sobre los síntomas de forma individual y mediante el cálculo de una puntuación. El grupo con rifaximina obtuvo mayor mejoría sintomática global. El análisis individual de los síntomas mostró que con los dos tratamientos se conseguía mejoría, pero fue significativamente mayor cuando se incluía rifaximina. En un estudio posterior (67), doble ciego, aleatorizado y controlado, los mismos autores confirmaron la ventaja de la rifaximina asociada a la fibra midiendo la puntuación global de síntomas. También fue superior para aliviar el dolor abdominal y la distensión. Recientemente (68) se ha reafirmado que la rifaximina asociada a fibra es mejor que sólo fibra para el alivio de los síntomas, con una tasa de complicaciones significativamente menor.

En otro estudio, 28 enfermos tratados con 400 mg de rifaximina, dos veces al día, durante seis meses, mostraron mejoría sintomática y prevención de las complicaciones intestinales (69). La misma dosis de rifaximina, 400 mg dos veces al día, durante una semana cada mes, a lo largo de un año, suplementada con *Lactobacillus*, fue beneficiosa en el tratamiento de la enfermedad diverticular de 79 enfermos y para evitar complicaciones (70).

El tratamiento antibiótico es pertinente en la diverticulitis aguda. La posibilidad de recidiva después del primer

Tabla 7. Impacto del tratamiento antibiótico en la prevención de la recidiva y necesidad de tratamiento quirúrgico preventivo en pacientes con diverticulitis complicada (72).

	Antibioticoterapia		Reducción riesgo absoluto	Reducción riesgo relativo
	Sí (350)	No (155)		
Reingreso (≥ 2)	22 (6,3%)	19 (12,3%)	6%	50%
Cirugía	3/22 (14%)	10/19 (53%)	39%	73%

episodio se estima en un 20% a 30% de los pacientes y en más del 50% después del segundo episodio, en cualquier caso con riesgo de diverticulitis complicada. Por tanto, también es racional plantear un tratamiento que disminuya la recidiva. En este sentido, Tursi y cols. (71) han informado de su experiencia en diverticulitis con 218 pacientes considerados de riesgo porque habían sufrido más de dos episodios en el año previo. Valoraron la eficacia del tratamiento cíclico (siete días al mes durante un año) con rifaximina asociada a mesalazina frente a rifaximina sola en la prevención de la recidiva. La asociación fue significativamente mejor en la resolución de los síntomas, en la regulación del hábito intestinal y en la tasa de recidiva de la diverticulitis.

El impacto positivo del tratamiento antibiótico preventivo se puso de manifiesto en un estudio retrospectivo (72) que revisó, entre 1967 y 1991, los ingresos en cirugía por complicación de enfermedad diverticular (oclusión, perforación, fístula, hemorragia). Se investigó la evolución clínica de los pacientes que no fueron intervenidos, diferenciando dos grupos según se indicase tratamiento antibiótico oral al ser dados de alta (ciclos de una semana cada mes) o no. Los antibióticos indicados fueron neomicina más bacitracina, paromomicina y, desde 1989, rifaximina. Se observó ventaja en los pacientes que recibieron tratamiento antibiótico en cuanto a la tasa de reingresos (dos veces o más), en la necesidad de tratamiento quirúrgico al reingresar y en la reducción del riesgo absoluto y relativo (Tabla 7).

Encefalopatía hepática

La propuesta de antibioticoterapia para la encefalopatía hepática se argumenta con el efecto beneficioso que tendría la inhibición de la flora bacteriana intestinal en la producción de compuestos nitrogenados, a los que se atribuye papel patogénico neurotóxico, especialmente al amonio.

En un primer estudio (23) se sugirió el potencial terapéutico de la rifaximina en la encefalopatía hepática por su perfil de actividad antimicrobiana (especies aerobias y

anaerobias), similar al de la rifampicina. Con posterioridad se desarrollaron diversos estudios clínicos que compararon la rifaximina, siempre a dosis de 1200 mg al día, con lactulosa, neomicina y paromomicina.

En dos estudios a doble ciego se han comparado la rifaximina y la lactulosa, a dosis de 30 g/día (39) y 60 g/día (73), administradas durante 15 días junto a una dieta baja en proteínas. La mejoría progresiva, respecto a la situación inicial, fue patente en todos los grupos; algunos pacientes con rifaximina respondieron más rápido, con diferencia significativa, a los 9-12 días. En otro estudio (74) se compararon la rifaximina y la lactulosa, 120 ml al día, 15 días de cada mes, durante tres meses, y también hubo tendencia a una mayor mejoría del estado mental a los 60-90 días en los pacientes que recibieron rifaximina.

Existen tres estudios que han comparado rifaximina con neomicina. En uno abierto (75) y en otro doble ciego (40) la neomicina se administró a dosis de 3000 mg al día, durante 21 días, asociada a dieta baja en proteínas, y se observó un descenso de la amoniemia respecto a los valores iniciales, significativamente mayor con rifaximina, y una tendencia a más mejoría en varios parámetros clínicos. En otro estudio (76) en que la neomicina se administró a dosis de 4500 mg al día no se encontraron diferencias con la rifaximina asociadas a lactulosa (10-60 g/día).

Varios estudios (35) muestran una disminución de la amoniemia con rifaximina en comparación con paromomicina (1500 mg/día) durante 5-15 días, con mejoría de parámetros clínicos, pero sin diferencias significativas entre ambos tratamientos.

Se han publicado los resultados de un estudio prospectivo, doble ciego, aleatorizado y de grupos paralelos, para búsqueda de dosis adecuada, en 54 enfermos con cirrosis probada por biopsia, en el cual se evaluó el tratamiento durante siete días con tres dosis de rifaximina (600, 1200 y 2400 mg/día) repartidas en tres tomas diarias. Se valoraron los cambios en el índice de encefalopatía portosistémica, que se calcula con cinco componentes (estado mental, presencia e intensidad de asterixis, prueba de conexión numérica, amoniemia y alteraciones del electroencefalograma), observando una mejoría significativa de dicho índice con las dosis de 1200 mg al día (-10,7%) y 2400 mg al día (-10,7%), sin diferencias entre ellas. El pH fecal no se vio alterado por el antibiótico. Los principales efectos secundarios fueron náuseas y trastornos gastrointestinales. Se concluye que la rifaximina, a dosis de 1200 mg al día, puede ser una alternativa terapéutica en pacientes con cirrosis hepática y encefalopatía de grado I-III (77).

Recientemente, bajo el auspicio de la Asociación Española para el Estudio del Hígado, se desarrolló un estudio

prospectivo, aleatorizado, doble ciego y multicéntrico, que comparó el tratamiento con rifaximina (1200 mg/día) o con lactilol (60 g/día) en pacientes con cirrosis hepática y encefalopatía de grado I-III. La eficacia global fue similar, con una tendencia a ser mayor en el grupo tratado con rifaximina y con diferencias significativas en la amoniemia y en los parámetros electroencefalográficos (78).

Profilaxis antibiótica preoperatoria

Se ha visto, en un estudio aleatorizado (79), que la rifaximina oral, 1200 mg al día durante cinco días, administrada junto con 3 g de cefotaxima, antes de la cirugía de colon, aumenta la actividad antibacteriana de esta última en la prevención de la infección bacteriana, teniendo en cuenta la reducción de la carga bacteriana, la aparición de patógenos y la evolución clínica.

En otro estudio (80), doble ciego, controlado con placebo, aleatorizado, de 20 meses de duración, 41 enfermos recibieron 600 mg de rifaximina por vía oral junto con placebo intravenoso, durante tres días antes de la intervención quirúrgica, frente a 39 enfermos a los que se administró placebo oral más gentamicina intravenosa, 80 mg en 100 ml de solución glucosada al 5%, y a otro grupo de 38 que recibió rifaximina oral y gentamicina intravenosa. Se observó un menor número de complicaciones, infección de herida, abscesos intraabdominales y dehiscencia de anastomosis en el grupo que recibió rifaximina junto con gentamicina.

BIBLIOGRAFÍA

1. Marchi, E., Montecchi, L. *New imidazoryfamycin derivatives with antibacterial utility*. US Patent 1983; 3: 341-785.
2. Marchi, E., Mascillani, G., Montecchi, L., Brufani, M., Cellai, L. *L105, a new semisynthetic derivative of rifamycin SV, synthesis and structure-activity relationship*. *Chemioterapia* 1983; 2 (Suppl. 5): 38-50.
3. Brufani, M., Cellai, L., Cerrini, S. y cols. *X-ray crystal structure of 4-deoxy-3'-bromopirido 1',2'-1,2 imidazol 5,4-c rifamycin S*. *J Antibiot* (Tokyo) 1984; 37: 1623-1627.
4. Marchi, E., Montecchi, L., Mascillani, G., Brufani, M., Cellai, L. *4-deoxy-3'-bromopirido 1',2'-1,2 imidazol 5,4-c rifamycin SV derivatives. A new series of semisynthetic rifamycins with antibacterial activity and low gastroenteric absorption*. *J Med Chem* 1985; 28: 960-963.
5. Sensi, P., Margalith, P.C., Timbalt, M.T. *Rifamycin, a new antibiotic - Preliminary report*. *Farmaco Ed Sci* 1959; 14: 146-147.
6. Bala, S., Khanna, R., Dadhval, M. y cols. *Reclassification of *Amycolaptosis mediterranei* DSM 46095 as *Amycolaptosis rifamycinica* sp. nov.* *Inter J Syst Evol Microbiol* 2004; 54: 1151-1157.
7. Martini, S., Bonechi, C., Carboni, G., Donati, A., Rossi, C. *Solution structure of rifaximin and its synthetic derivative rifaximin OR determined by experimental NMR and theoretical simulation methods*. *Bioorg Med Chem* 2004; 12: 2163-2172.

8. Hartmann, G., Honikel, K.O., Knusel, F., Nuesch, J. *The specific inhibition of the DNA-directed RNA synthesis by rifamycin*. Biochim Biophys Acta 1967; 145: 843-844.
9. NCCLS. Documentos aprobados como estándares M7-A6 (2003), M11-A6 (1004) y M24 (2003). National Committee for Clinical and Laboratory Standards, Wayne, Pennsylvania, USA.
10. Venturini, A.P., Marchi, E. *In vitro and in vivo evaluation of L/105, a new topical intestinal rifamycin*. Chemioterapia 1986; 5: 257-262.
11. Descombe, J.J., Dubourg, D., Picard, M. y cols. *Pharmacokinetic study of rifaximin after oral administration in healthy volunteers*. Int J Clin Pharm Res 1994; 2: 51-56.
12. Verardi, E., Verardi, V. *Bile rifaximin concentration after oral administration in patients undergoing cholecystectomy*. Farmaco 1990; 45: 131-135.
13. Jiang, Z., Ke, S., Palazzini, E., Riopel, L., Dupont, H. *In vitro activity and fecal concentration of rifaximin after oral administration*. Antimicrob Agents Chemother 2000; 44: 2205-2206.
14. Hoover, W.W., Gerlach, E.H., Hoban, D.J., Eliopoulos, G.M., Pfaller, M.A., Jones, R.N. *Antimicrobial activity and spectrum of rifaximin, a new topical rifamycin derivative*. Diagn Microbiol Infect Dis 1993; 16: 111-118.
15. Prasad, E.S., Wenman, W.M. *In vitro activity of rifaximin, a topical rifamycin derivative, against Chlamydia trachomatis*. Diagn Microbiol Infect Dis 1993; 16: 135-136.
16. Ripa, S., Mignini, F., Prenna, M., Falcioni, E. *In vitro antibacterial activity of rifaximin against Clostridium difficile, Campylobacter jejuni and Yersinia spp.* Drugs Exp Clin Res 1987; 13: 483-488.
17. Holtron, J., Vaira, D., Menegatti, M., Barbara, J. *The susceptibility of Helicobacter pylori to the rifamycin, rifaximin*. J Antimicrob Chemother 1995; 35: 545-549.
18. Marchese, A., Salerno, A., Pesce, A., Debbia, E.A., Schito, G.C. *In vitro activity of rifaximin, metronidazole and vancomycin against Clostridium difficile and the rate of selection of spontaneously resistant mutants against representative anaerobic and aerobic bacteria, including ammonia-producing species*. Chemotherapy 2000; 46: 253-266.
19. Gomi, H., Jiang, Z.D., Adachi, J. y cols. *In vitro antimicrobial susceptibility testing of bacterial enteropathogens causing traveller's diarrhoea in four geographic regions*. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45: 212-216.
20. Sierra, J.M., Navia, M.M., Vargas, M. y cols. *In vitro antibacterial activity of rifaximin against bacterial enteropathogens causing diarrhoea in children under 5 years of age in Ifakara, Tanzania*. J Antimicrob Chemother 2001; 47: 904-905.
21. Sierra, J.M., Ruiz, J., Navia, M.M., Vargas, M., Gascón, J., Vila, J. *In vitro antibacterial activity of rifaximin against enteropathogens producing travellers' diarrhea*. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45: 643-644.
22. Scarscia, M., Forcillo, M., Maimone, F., Pazzani, C. *Susceptibility to rifaximin of Vibrio cholerae strains from different geographical areas*. J Antimicrob Chemother 2003; 52: 303-305.
23. Eftimiadi, C., DeLeo, C., Schito, G.C. *Treatment of hepatic encephalopathy with L/105, a new non-absorbable rifamycin*. Drugs Exp Clin Res 1984; 10: 691-696.
24. Lamanna, A., Orsi, A. *In vitro activity of rifaximin and rifampicin against some anaerobic bacteria*. Chemioterapia 1984; 11: 365-367.
25. Amenta, M., Dalle-Nogare, E.R., Colomba, C. y cols. *Intestinal protozoa in HIV-infected patients: Effect of rifaximin in Cryptosporidium parvum and Blastocystis hominis infection*. J Chemother 1999; 11: 391-395.
26. Fiorucci, S., Distrutti, E., Mencarelli, A., Barbanti, M., Palazzini, Morelli, A. *Inhibition of intestinal bacterial translocation with rifaximin modulates lamina propria monocytic cells reactivity and protects against inflammation in a rodent model of colitis*. Digestion 2002; 66: 246-256.
27. Brigidi, P., Swennen, E., Rizzello, F., Bozzolasco, M., Matteuzzi, D. *Effects of rifaximin administration on the intestinal microbiota in patients with ulcerative colitis*. J Chemother 2002; 14: 290-295.
28. De Leo, C., Eftimiadi, C., Schito, G.C. *Rapid disappearance from the intestinal tract of bacteria resistant to rifaximin*. Drugs Exp Clin Res 1986; 12: 979-981.
29. Soro, O., Pesce, A., Raggi, M., Debbia, E.A., Schito, G.C. *Selection of rifampicin-resistant Mycobacterium tuberculosis does not occur in the presence of low concentrations of rifaximin*. Clin Microbiol Infect 1997; 3: 147-151.
30. Malvisi-Stracciari, J.M., Venturini, A.P., Anfossi, P., Marchi, E., Stracciari, G.L. *Sensitivity of rifaximin and rifampicin of Mycobacterium tuberculosis isolated from guinea pigs treated orally with rifaximin*. Chemioterapia 1987; 6: 82-84.
31. Lucchesi, M., Marchi, E., Venturini, A.P. *Antimycobacterial activity of rifaximin (L/105) in experimental tuberculosis in the guinea pig*. Chemioterapia 1984; 3: 371-372.
32. Rizzello, F., Giochetti, P., Venturi, A. y cols. *Rifaximin systemic absorption in patients with ulcerative colitis*. Eur J Clin Pharmacol 1998; 54: 91-93.
33. Gionchetti, P., Rizzello, F., Venturi, A. y cols. *Antibiotic combination therapy in patients with chronic, treatment-resistant pouchitis*. Aliment Pharmacol Ther 1999; 13: 713-718.
34. Berlo, J.A., Debruyne, H.J., Gortz, J.P. *A prospective study in healthy volunteers of the topical absorption of a 5% rifaximin cream*. Drugs Exptl Clin Res 1994; 5: 205-208.
35. Gillis, J.C., Brogden, R.N. *Rifaximin. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential in conditions mediated by gastrointestinal bacteria*. Drugs 1995; 49: 467-484.
36. Salcuni, P.F., Palazzini, E. *An evaluation of the therapeutic activity and tolerance of rifaximin, administered by stomach probe in patients after colorectal surgery*. Aggiornamenti Med Chir 1988; 6: 1-7.
37. Ambrosioni, G., Giovanini, G., Lambertini, A., Dalloso, T., Degli Espost, A. *Activity and tolerance evaluation in children of a new anti-diarrhoeal drug: Rifaximin*. Clin Ped 1984; 66: 1-10.
38. Palermo, G., di Gregorio, P., Coffa, G. *Effectiveness of the L 105 compound in the treatment of acute diarrhoeal diseases. A short-term controlled study*. Med Praxis 1984; 5: 147-152.
39. Bucci, L., Palmieri, G.C. *Double-blind, double-dummy comparison between treatment with rifaximin and lactulose in patients with medium to severe degree hepatic encephalopathy*. Curr Med Res Opin 1992; 13: 109-118.
40. Pedretti, G., Calzetti, C., Missale, G. y cols. *Rifaximin versus neomycin on hyperammoniemia in chronic portal systemic encephalopathy of cirrhotics. A double-blind, randomized trial*. Ital J Gastroenterol 1991; 23: 175-178.
41. Ambrosioni, G., Giovannini, G., Lambertini, A. y cols. *Activity and tolerance evaluation in children of a new anti-diarrhoeal drug-rifaximin*. Aggiornamenti Med Chir 1988; 6: 1-7.
42. Bertoli, D., Borrelli, G. *Azione teratogena del rifaximin nel ratto e nel coniglio e sua influenza sullo sviluppo perinatale del ratto*. Soc It Biol Sper 1984; 60: 1079-1085.
43. Borrelli, G., Bertoli, D. *Acute, subacute, chronic toxicity and mutagenicity studies of rifaximin (L/105) in rats*. Chemioterapia 1986; 4: 263-267.

44. Sanfilippo, A., Raciti Longo, G., Raciti Longo, A. *Clinical experience with rifaximin in pediatric diarrhoeal syndrome*. Med Praxis 1984; 5: 375-383.
45. Lombardo, S., Santangelo, G. *Therapeutical effectiveness of L 105 given in three paediatric formulations, as an intestinal antibacterial agent*. Farmaco 1984; 39: 170-175.
46. Vinci, M., Gatto, A., Giglio, A. y cols. *Double-blind clinical trial on infection diarrhoea therapy: Rifaximin versus placebo*. Curr Ther Res 1984; 92-99.
47. Frisari, L., Vigiano, V., Pelagalli, M. *An open, controlled study of two non-absorbable antibiotics for the oral treatment of paediatric infectious diarrhoea*. Curr Med Res Opin 1987; 14: 39-45.
48. De Castro, R., Domenicheli, V., Di Lorenzo, F.P., Prestipino, M., Perrota, M.L. *Rifaximin treatment for acute recurrent diarrhoea in children with genitourinary disorders*. Curr Ther Res 1998; 59: 746-752.
49. Macias, M., González, N., Ramírez, P. y cols. *Eficacia y seguridad de rifaximina en el tratamiento del episodio diarreico agudo en niños de seis meses a cinco años*. Rev Enferm Infecc Pediatr 2002; 16: 23-28.
50. Luticha, U., Arcangeli, P., Sinapi, S. *The use of rifaximin in the treatment of acute diarrhoeal enteritis: Open study*. Panminerva Med 1985; 27: 129-132.
51. Fiorentino, F., Simioli, F., Conte, M. y cols. *Open study on the anti-diarrhoeal effectiveness of the L 105 compound*. Chemioterapia 1984; 3: 132-135.
52. Alvisi, V., D'Ambrosi, A., Loponte, A. y cols. *Rifaximin, a rifamycin derivative for use in the treatment of intestinal bacterial infections in seriously disabled patients*. J Int Med Res 1987; 15: 49-56.
53. Della Marchina, M., Renzi, G., Palazzini, E. *Infectious diarrhoea in the aged: Controlled clinical trial of rifaximin*. Chemioterapia 1988; 7: 336-340.
54. Riegler, G., Russo, M.I., Carratù, R. y cols. *Considerazioni clinico-terapeutiche sul trattamento di disturbi addominali aspecifici in pazienti affetti da rettocolite ulcerosa in fase di quiescenza: Note preliminari della terapia con rifaximina*. Eur Rev Med Pharmacol Sci 1992; 14: 9-14.
55. DuPont, H.L., Ericsson, C.D., Mathewson, J.J. y cols. *Rifaximin: A nonabsorbed antimicrobial in the therapy of travellers' diarrhoea*. Digestion 1998; 59: 708-714.
56. DuPont, H.L., Jiang, Z.D., Ericsson, C.D. y cols. *Rifaximin versus ciprofloxacin for the treatment of traveller's diarrhoea: A randomized, double-blind clinical trial*. Clin Infect Dis 2001; 33: 1807-1815.
57. Steffen, R., Sack, D.A., Riopel, L. y cols. *Therapy of travellers' diarrhoea with rifaximin on various continents*. Am J Gastroenterol 2003; 98: 1073-1078.
58. DuPont, H., Jiang, Z., Ericsson, C. *Rifaximin, a non-absorbed (<0.5%) antibiotic, prevents traveller's diarrhoea*. Digestive Disease Week 2004, New Orleans, LA, USA 2004.
59. Boero, M. *Treatment of colitis caused by Clostridium difficile: Results of an open random study between rifaximin and vancomycin*. Microbiol Med 1990; 5: 74-77.
60. Di Stefano, M., Malservisi, S., Veneto, G. y cols. *Rifaximin versus chlortetracycline in the short-term treatment of small intestinal bacterial overgrowth*. Aliment Pharmacol Ther 2000; 14: 551-556.
61. Trespi, E., Ferrieri, A. *Intestinal bacterial overgrowth during chronic pancreatitis*. Curr Med Res Opin 1999; 15: 47-52.
62. Di Stefano, M., Strocchi, A., Malservisi, S. y cols. *Rifaximin versus chlortetracycline in the short-term treatment of small intestinal bacterial overgrowth*. Aliment Pharmacol Ther 2000; 14: 1001-1008.
63. Biancone, L., Vernia, P., Agostini, D. y cols. *Effect of rifaximin on intestinal bacterial overgrowth in Crohn's disease as assessed by the H2-glucose breath test*. Curr Med Res Opin 2000; 16: 14-20.
64. Pinto, A., Borruto, G., Dell'Anna, A. y cols. *An open, uncontrolled trial of oral rifaximin, a non-absorbable antibiotic, in inflammatory bowel disease refractory to conventional therapy*. Eur Clin Res 1997; 9: 217-224.
65. Gionchetti, P., Rizzello, F., Ferrieri, A. y cols. *Rifaximin in patients with moderate or severe ulcerative colitis refractory to steroid-treatment: A double-blind, placebo-controlled trial*. Dig Dis Sci 1999; 44: 1220-1221.
66. Papi, C., Ciaco, A., Koch, M. y cols. *Efficacy of rifaximin on symptoms of uncomplicated diverticular disease of the colon. A pilot multicenter open trial*. Ital J Gastroenterol 1992; 24: 452-456.
67. Papi, C., Ciaco, A., Koch, M. y cols. *Efficacy of rifaximin in the treatment of symptomatic diverticular disease of the colon. A multicentre, double-blind-placebo, controlled trial*. Aliment Pharmacol Ther 1995; 9: 33-39.
68. Latella, G., Pimpo, M.T., Sottili, S. y cols. *Rifaximin improves symptoms of acquired uncomplicated diverticular disease of the colon*. Ital J Colorectal Dis 2003; 18: 55-62.
69. Iosca, N., Ferrari, A. *Terapia e profilassi con rifaximina degli episodi di diverticolite acuta*. Recent Progress Med 1993; 84: 49-53.
70. Giaccari, S., Tronci, S., Falconieri, M. y cols. *Long-term treatment with rifaximin and lactobacilli in post-diverticulitic stenoses of the colon*. Eur Rev Med Pharmacol Sci 1993; 15: 29-34.
71. Tursi, A., Brandimarte, G., Daffinà, R. *Long-term treatment with mesalazine and rifaximin versus rifaximin alone for patients with recurrent attacks of acute diverticulitis of colon*. Digest Liver Dis 2002; 34: 510-515.
72. Porta, E., Germano, A., Ferrieri, A. y cols. *The natural history of diverticular disease of the colon: A role for antibiotics in preventing complications? A retrospective study*. Eur Rev Med Pharmacol Sci 1994; 16: 33-39.
73. Massa, P., Vallerino, E., Dodero, M. *Treatment of hepatic encephalopathy with rifaximin: Double-blind, double-dummy study versus lactulose*. Eur J Clin Res 1993; 4: 7-18.
74. Fera, G., Agostinacchio, F., Nigro, M. y cols. *Rifaximin in the treatment of hepatic encephalopathy*. Eur J Clin Res 1993; 4: 57-66.
75. Festi, D., Mazzella, G., Orsini, M. y cols. *Rifaximin in the treatment of chronic hepatic encephalopathy: Results of a multicenter study of efficacy and safety*. Curr Ther Res 1993; 54: 598-609.
76. Di Piazza, S., Filipazzo, M.G., Valenzam L.M. y cols. *Rifaximin versus neomycin in the treatment of porto-systemic encephalopathy*. Ital J Gastroenterol 1991; 23: 403-407.
77. Williams, R., James, O.F.W., Warnes, T.W. y cols. *Evaluation of the efficacy and safety of rifaximin in the treatment of hepatic encephalopathy: A double-blind, randomized, dose-finding multi-centre study*. Eur J Gastroenterol Hepatol 2000; 12: 203-208.
78. Mas, A., Rodés, J., Sunyer, L. y cols. *Comparison of rifaximin and lactitol in the treatment of acute hepatic encephalopathy: Results of a randomized, double-blind, double-dummy, controlled clinical trial*. J Hepatol 2003; 38: 51-58.
79. Bresadola, F., Intini, S., Anania, L. y cols. *Profilassi chemioterapica nella preparazione del grosso intestino agli interventi chirurgici: Rifaximina p.o. vs cefalosporina e.v*. Ann Ital Chir 1992; 2: 201-207.
80. Gruttaduria, G., Barbera, L., Cutaia, G. y cols. *Prevention of infection in colonic surgery by rifaximin. A controlled, prospective, randomized trial*. Eur Rev Med Pharmacol Sci 1987; 9: 101-105.