



REVISIÓN

Papel de la rifaximina en el tratamiento de la encefalopatía hepática



Jordi Sanchez-Delgado^{a,b} y Mireia Miquel^{a,b,*}

^a Unitat d'Hepatology, Servei de l'Aparell Digestiu, Hopsital de Sabadell. Corporació Sanitària Parc Taulí. Universitat Autònoma de Barcelona, Sabadell, Barcelona, España

^b CIBERehd, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

Disponible en Internet el 3 de noviembre de 2015

PALABRAS CLAVE

Encefalopatía hepática;
Rifaximina

KEYWORDS

Hepatic encephalopathy;
Rifaximin

Resumen La encefalopatía hepática (EH) es una complicación grave y frecuente de la cirrosis hepática.

Además de corregir los factores precipitantes, los tratamientos más utilizados y con los que existe mayor experiencia son los disacáridos no absorbibles y la rifaximina. Muchas de las recomendaciones se basan en la práctica clínica con escasos estudios controlados y aleatorizados.

Actualmente, la rifaximina se debería iniciar durante un episodio de EH, si tras 24-48 horas con tratamiento con disacáridos no absorbibles no presenta mejoría clínica. En la EH recurrente es aconsejable añadir rifaximina si, el paciente estando en tratamiento con disacáridos no absorbibles, presenta clínica. Por el momento, no se recomienda el tratamiento habitual de la EH mínima con rifaximina.

La rifaximina ha demostrado que es eficaz en el tratamiento agudo de la EH así como en la prevención de recidivas.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. y AEEH y AEG. Todos los derechos reservados.

Role of rifaximin in the treatment of hepatic encephalopathy

Abstract Hepatic encephalopathy (HE) is a frequent and serious complication of liver cirrhosis.

In addition to correction of the precipitating factors, the most commonly used treatments are non-absorbable disaccharides and rifaximin. Many of the recommendations are based on current clinical practice and there are few randomized controlled trials.

Currently, rifaximin should be initiated during an episode of EH if, after 24-48 hours of non-absorbable disaccharide therapy, there is no clinical improvement. In recurrent EH, it is advisable to add rifaximin in patients under non-absorbable disaccharide therapy who develop a new episode. Currently, standard treatment with rifaximin for minimal EH is not recommended.

Rifaximin is effective in the acute treatment of overt encephalopathy and in preventing recurrence.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. and AEEH y AEG. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mmiquel@tauli.cat (M. Miquel).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.gastrohep.2015.08.003>

0210-5705/© 2015 Elsevier España, S.L.U. y AEEH y AEG. Todos los derechos reservados.

Introducción

La encefalopatía hepática (EH) es una complicación grave y frecuente de la insuficiencia hepática. Ocurre en el 30-45% de los pacientes con cirrosis hepática (CH)¹ y entre el 10 y el 50% de los pacientes con una derivación portosistémica percutánea intrahepática (DPPI)².

La EH se caracteriza por un amplio espectro de alteraciones neuropsiquiátricas y motoras que pueden producir desde una leve alteración cognitiva y de la función motora hasta el coma y la muerte^{3,4}. Es una de las manifestaciones más invalidantes de la enfermedad hepática y afecta de manera muy importante la calidad de vida de los pacientes y de sus cuidadores. Asimismo, conlleva una utilización de recursos mayor que otras manifestaciones de la CH^{2,5}.

La aparición de EH es un indicador de mal pronóstico, y se ha evidenciado que es un factor predictor independiente de mortalidad; la probabilidad de supervivencia libre de trasplante tras el primer episodio de EH aguda al año y al tercer año es de aproximadamente el 50 y el 25%, respectivamente^{1,5}.

La patogénesis subyacente de la EH es desconocida. Se han postulado varios factores tales como mercaptanos, ácidos grasos de cadena corta, ácido gamma-aminobutírico, endorfinas, glutamato, agonistas endógenos benzodiazepínicos, triptófano, deficiencia de zinc y el depósito de manganeso en los ganglios de la base⁶, aunque el factor clave más conocido y descrito desde hace años es el incremento del amonio plasmático^{5,7,8}. El amonio atraviesa la barrera hematoencefálica y entra en el sistema nervioso central produciendo edema astrocitario que afecta de forma directa a los neurotransmisores excitatorios e inhibitorios. Sin embargo, en los pacientes con cirrosis se ha evidenciado que no hay una correlación directa entre los niveles de amonio plasmático y el grado de EH, pero sí con la concentración de amonio cerebral⁹. De hecho, niveles altos de amonio por sí solos no aportan nada al diagnóstico ni valor pronóstico en pacientes con cirrosis y EH. No obstante, en caso de niveles normales de amonio en un paciente con EH clínica, se ha de cuestionar este diagnóstico².

Tratamiento de la encefalopatía hepática

Respecto al manejo de la EH, en primer lugar siempre hay que buscar posibles factores precipitantes (tabla 1). El hecho de tratar y controlar el factor precipitante es de suma importancia, pues en cerca del 90% de los pacientes esta se resuelve tratando dicho factor.

Tabla 1 Posibles factores desencadenantes de encefalopatía hepática clínica según las guías internacionales²:

EH episódica	EH recurrente
Infecciones	Trs. hidroelectrolíticos
Hemorragia digestiva	Infecciones
Dosis excesiva de diuréticos	No identificado
Trs. hidroelectrolítico	Estreñimiento
Estreñimiento	Dosis excesiva de diuréticos
No identificado	Hemorragia digestiva

Ordenado según la frecuencia en orden descendente.

Tras detectar y, si es posible, corregir el desencadenante, se debe realizar tratamiento de la EH. Se han propuesto muchos tratamientos, si bien hay pocos estudios controlados y aleatorizados, por lo que actualmente muchas de las recomendaciones se basan en la práctica clínica².

Los tratamientos más frecuentemente utilizados y con más experiencia son los disacáridos no absorbibles y los antibióticos orales no absorbibles o poco absorbibles, como la rifaximina. Sin embargo, se han descrito otras terapias, como los aminoácidos de cadena ramificada, probióticos y la L-ornitina-aspartato, entre otros.

La elección del tratamiento con disacáridos no absorbibles es por un doble motivo. Por un lado tiene un efecto catártico y, por otro lado, este tipo de laxante produce una acidificación del medio, generando un ambiente hostil para las bacterias productoras de ureasa (implicadas en la producción de amonio intestinal), por lo que se reduce la síntesis de amonio y, por tanto, su absorción. Las dosis habitualmente utilizadas son entre 30-60 mg/día. A estas dosis es un fármaco seguro, generalmente bien tolerado y efectivo tanto en el tratamiento como en la prevención de la EH, incluyendo la EH mínima¹⁰. En ocasiones, dosis altas pueden producir efectos secundarios como deshidratación e hiponatremia, que son factores que pueden precipitar o empeorar la sintomatología.

A pesar de que la lactulosa y el lactitol son ampliamente utilizados en la práctica clínica y en muchas guías actuales continúan estando recomendados², hay un metaanálisis del año 2004 donde no demuestra su efectividad de acuerdo con los criterios de medicina basada en la evidencia¹¹.

Los antibióticos orales como el metronidazol, la neomicina y la rifaximina suponen otra estrategia para disminuir la cantidad de amonio producido por las bacterias entéricas. No obstante, tanto el metronidazol como la neomicina utilizadas de forma continua pueden tener efectos secundarios. Con los aminoglucósidos (neomicina y paramomicina), pese a su mínima absorción, se han reportado casos de ototoxicidad y nefrotoxicidad.

La rifaximina es un antibiótico que fue sintetizado en Italia en 1982¹² y derivado de la rifamicina, de escasa absorción intestinal y cuya acción es bacteriostática. En los últimos años este fármaco ha ido adquiriendo una mayor relevancia para el tratamiento de la EH, convirtiéndose en el antibiótico de elección dada la buena tolerancia (escasos efectos adversos) y eficacia.

Se han realizado varios estudios comparando la rifaximina con placebo, con otros antibióticos y con laxantes disacáridos no absorbibles¹³. En estos estudios se ha demostrado que la rifaximina es igual o superior a los diferentes fármacos comparados con buena tolerancia. También se han realizado estudios a más largo plazo, como tratamiento de mantenimiento comparado con disacáridos no absorbibles o con neomicina. Recientemente se ha publicado un estudio en el que se administra tratamiento de mantenimiento con rifaximina vs. placebo con uso libre de disacáridos no absorbibles durante 2 años de seguimiento. En él se evidencia una tasa de recurrencia de la EH menor en los pacientes tratados con rifaximina de manera crónica, sin objetivar mayores efectos secundarios¹⁴. Además, en un metaanálisis de este año que compara la eficacia y la seguridad de los distintos tratamientos para la EH se evidencia que la rifaximina es el

fármaco que consigue una mayor reducción de los niveles de amonio plasmáticos¹⁵.

Base racional para la utilización de rifaximina

La rifaximina es un antibiótico con un amplio espectro de actividad contra bacterias, tanto grampositivas como gramnegativas, y sobre todo contra bacterias entéricas anaerobias¹⁶. Se une a la subunidad b de la ARN polimerasa dependiente del ADN e impide la síntesis del ARN.

La escasa absorción intestinal permite una concentración muy alta en el tracto gastrointestinal y, por tanto, una modificación de la flora bacteriana intestinal con niveles en sangre inferiores al 1% tras la administración oral, por lo que la rifaximina es segura en los pacientes sanos. Sin embargo, la CH altera la farmacocinética de este fármaco con un incremento marcado de la absorción sistémica de este comparado con los controles. Parece que existe una relación directa con el grado de insuficiencia hepática^{17,18}.

Los pacientes cirróticos presentan una microbiota intestinal alterada que podría influir en la capacidad cognitiva¹⁹. La administración de antibióticos en la EH se basa en alterar la flora bacteriana y conseguir una reducción de la endotoxemia mediante una disminución de la producción y la absorción de neurotoxinas derivadas del intestino. Al disminuir los niveles de amonio y endotoxemia podría producirse un impacto positivo sobre los episodios de EH aguda y crónica^{20,21}.

La administración de rifaximina a largo plazo parece tener un mínimo efecto sobre la flora intestinal normal, detectándose, cuando se utiliza a dosis altas, una disminución inicial de *Enterococcus*, *Escherichia coli*, *Lactobacillus* spp., *Bacteroides* spp., *Bifidobacterium* spp. y *Clostridium perfringens*, que regresan a sus concentraciones habituales tras una o 2 semanas¹² de su retirada²². En un estudio con 211 pacientes que recibieron rifaximina durante más de 6 meses no se describió ninguna infección por *Clostridium difficile*²³; sin embargo, se ha descrito algún caso de infección por esta bacteria en pacientes de riesgo tratados con rifaximina durante 6 meses²⁴. Finalmente, *Candida albicans*, implicada en algunos casos de diarrea asociada a tratamiento antibiótico, ha sido aislada en muestras fecales en un 20% de los pacientes en tratamiento con 1.200 mg/día de rifaximina¹².

Las resistencias a la rifaximina son muy infrecuentes²⁵. Se ha observado que tras pocos días de retirar el tratamiento con rifaximina desaparece la resistencia de las bacterias (5 días), pero no hay estudios a largo plazo¹⁸. Se cree que la selección de mutantes resistentes de bacterias, tanto gramnegativas como grampositivas, en el tracto gastrointestinal es bajo en condiciones anaeróbicas, pero no se puede descartar totalmente¹².

Tolerancia y efectos secundarios

La rifaximina tiene mínimos efectos secundarios. Se han descrito cefalea, flatulencias, dolor abdominal, estreñimiento, náuseas y vómitos. Estos efectos secundarios son menores a los que acontecen con los disacáridos no absorbibles e iguales a los que se presentan cuando se compara con placebo¹³.

En los estudios realizados con rifaximina con dosis de 550 mg cada 12 h durante 6 meses²⁴ y más de 2,5 años²⁶

mostraron que el antibiótico fue generalmente bien tolerado en todos los pacientes incluidos.

La marcada reducción de la población de *E. coli* fecal a largo plazo podría empeorar las pruebas de coagulación, dado que estas bacterias juegan un papel en la producción de vitamina K¹⁸.

De manera similar a la rifabutina, la rifampicina y la rifampentina, la alergia a la rifaximina también es posible; se han reportado casos de urticaria cutánea y un caso de edema angioneurótico¹⁸.

Finalmente, no se han reportado interacciones medicamentosas, por lo que se considera un fármaco muy seguro. Sin embargo, *in vitro* la rifaximina induce la enzima CYP3A4, aunque parece que no ocurre *in vivo* por su escasa biodisponibilidad oral, si bien se ha publicado algún caso de inducción de esta enzima en algún paciente tratado con rifaximina que presentaba sobrecrecimiento bacteriano intestinal²⁷. Esta interacción interfiere con la actividad de la warfarina. Dado que los pacientes con cirrosis tienen mayor absorción de rifaximina respecto a los controles, se ha de tener en cuenta para posibles interacciones¹⁸.

Rifaximina, ¿cuándo administrarla?

Rifaximina en el tratamiento de episodios de encefalopatía hepática

En un episodio de EH, el tratamiento más importante es corregir/tratar el factor precipitante, por lo que es muy importante investigar el posible desencadenante.

Además, se puede realizar tratamiento de la EH con disacáridos no absorbibles y/o rifaximina, dado que la gravedad puede ser desde leve (grado 1) a grave (grado 4 o coma) según la clasificación de West-Haven².

De los estudios de que se dispone para el tratamiento de la EH aguda, mencionar uno prospectivo, controlado y doble ciego, con 120 pacientes con EH que se aleatorizaron a recibir lactulosa junto a 1.200 mg de rifaximina vs. lactulosa y placebo²⁸. Muchos de estos pacientes se diagnosticaron de EH grado 2 a 4 por criterios de West Haven. Los pacientes incluidos presentaban de media un Child-Turcotte-Pugh de 9,7 puntos y un MELD de 24,6 puntos y una EH mayoritariamente grado 3 (33,3%) y 4 (48,3%). Todos los pacientes recibieron lactulosa y rifaximina o placebo por sonda nasogástrica y fueron monitorizados. El estudio confirmó que el grupo de rifaximina presentó una menor mortalidad y menor estancia media hospitalaria respecto a los pacientes que recibieron lactulosa junto a placebo. En este último grupo los fallecimientos fueron debidos a sepsis, por lo que añadir rifaximina en el tratamiento de un episodio de EH grave es más efectivo que la administración única de disacáridos no absorbibles.

Existen otros estudios aleatorizados en los que se valora el papel de la rifaximina, mostrándose esta más efectiva que los disacáridos no absorbibles y con una eficacia equivalente o mayor que la obtenida con otros antibióticos utilizados en pacientes con encefalopatía de leve a grave^{17,29-32}.

Muchos de los estudios publicados en los últimos años son favorables al uso de la rifaximina, tanto en episodios agudos de EH^{28,30,32-42} como en la prevención de la recurrencia^{14,24,26,31,43-48} y en la EH mínima^{25,39,50-55}; la mayoría de ellos asociados al uso libre de disacáridos no

absorbibles. Finalmente, se han publicado varios artículos de revisión o metaanálisis que indican que la rifaximina es, como mínimo, tan efectiva como los disacáridos no absorbibles, y esta es mejor tolerada^{56,57}. Sin embargo, estadísticamente no se ha objetivado que sea superior; por ello todavía no se aconseja en las guías internacionales su uso en monoterapia para el tratamiento y la prevención de episodios de EH recurrente, pero se considera una terapia efectiva como tratamiento coadyuvante a los disacáridos no absorbibles^{2,56} (tablas 2-4).

La recomendación actual para el tratamiento de un episodio de EH sería la lactulosa o lactitol de elección, y añadir rifaximina en aquellos pacientes que no presenten respuesta a los disacáridos no absorbibles a las 24-48 h², además de corregir posibles factores desencadenantes (tabla 5).

Rifaximina en la prevención de encefalopatía hepática recurrente

La EH recurrente se define como más de 2 episodios de EH en un año⁴.

Uno de los estudios pivotaes de este fármaco se realizó en pacientes con EH recurrente²⁴. Es un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo durante 6 meses en pacientes con CH con uso libre de disacáridos no absorbibles. En él se evidencia que la rifaximina redujo el riesgo de recurrencias de EH (22,1% vs. 45,9% en el grupo placebo) y de las hospitalizaciones relacionadas con esta descompensación, siendo un 13,6% en el grupo tratado con rifaximina frente a un 22,6% en el grupo placebo. Esta mejoría clínica también favoreció una mejor calidad de vida con un perfil de efectos secundarios comparable a placebo. Respecto al uso de disacáridos no absorbibles, prácticamente todos los pacientes, tanto en el grupo de rifaximina como en el grupo placebo, recibieron lactulosa (91,4% frente a 91,2%, respectivamente). Ahora bien, los pacientes en la práctica clínica habitualmente requieren tratamientos a más largo plazo (más allá de 6 meses). Tal y como se ha descrito anteriormente, hasta ahora no había ningún estudio que valorase la administración de rifaximina de manera continuada. Recientemente se ha publicado un estudio que valora la administración de rifaximina durante una media de 24 meses. En este estudio no solo se evidencia la seguridad de la administración de este fármaco (escasos efectos adversos) sino también su eficacia, valorada por el número de episodios de EH y la menor tasa de reingreso tanto por EH como por otras causas. Aunque no se mencionan los otros motivos de hospitalización (fuera de la EH), los autores postulan que el hecho de dar rifaximina y reducir la endotoxemia podría tener un papel en el descenso de las citoquinas tales como IL-6, TNF- α y óxido nítrico⁵⁸, lo que conllevaría una mejor evolución clínica.

Para valorar la reproducibilidad y, por tanto, la fiabilidad de los resultados de los estudios previos, se valoró la eficacia de la administración de rifaximina en aquellos pacientes que en el estudio de rifaximina vs. placebo durante 6 meses habían sido tratados con placebo. Los resultados evidenciaron que estos pacientes, al cambiar de placebo a rifaximina, presentaban un efecto protector contra la recurrencia de los episodios de EH en más del 65%¹⁴.

Una situación singular es la EH en pacientes portadores de derivación portosistémica percutánea intrahepática (DPPI).

Habitualmente se utiliza el tratamiento estándar para prevenir episodios de EH tras la colocación de la derivación. No obstante, un estudio demostró que ni la administración de lactulosa ni la de rifaximina prevenían los episodios de EH post-DPPI mejor que placebo⁴⁸. Desde que se realiza una mejor selección de pacientes candidatos a DPPI se ha reducido la incidencia de EH graves tras la derivación. Si esta ocurre, una opción que se ha de plantear es la reducción del diámetro del shunt, pues puede revertir la EH⁵⁹.

Así pues, en la EH recurrente las recomendaciones actuales serían tras un primer episodio de EH administrar lactulosa como profilaxis de un nuevo episodio. Si, estando con este tratamiento, presenta clínica de EH es aconsejable añadir rifaximina (dosis inicial de 1.200 mg/día, que se puede disminuir a 800 mg/día). La profilaxis rutinaria de la EH con lactulosa o rifaximina no se recomienda tras la colocación de una DPPI².

Rifaximina en la encefalopatía hepática mínima

La EH mínima es aquella que condiciona un déficit neurológico o cognitivo leve y que precisa tests neuropsicológicos avanzados para detectarlos. Los estudios con rifaximina y lactulosa también han demostrado eficacia en este tipo de encefalopatía y, por lo tanto, en la calidad de vida de los pacientes^{52,54}. Un estudio controlado aleatorizado demostró que la administración de rifaximina en pacientes con EH mejoraba de forma significativa la capacidad de conducción en un simulador cuando se comparaba con placebo⁵¹. En detalle, a las 8 semanas de iniciado el estudio los pacientes tratados con rifaximina mostraron una mejoría significativamente mayor que los que recibieron placebo en evitar los errores de conducción (76% vs. 31%, $p=0,013$), velocidad (81% vs. 33%, $p=0,005$) y giros ilegales (62% vs. 19%, $p=0,01$). Además, se observó una significativa mejoría tanto en el rendimiento cognitivo (91% vs. 61%, $p=0,01$) como en la calidad de vida ($p=0,04$) en los pacientes tratados con rifaximina en comparación con los controles.

Dada la variedad de métodos utilizados para definir la EH mínima, los objetivos y la corta duración de los estudios, de momento no se recomienda un tratamiento rutinario en la EH mínima.

Estudio económico sobre el uso de rifaximina

Los análisis farmacoeconómicos son siempre complejos y difíciles de evaluar, con muchas limitaciones, y además el resultado obtenido puede no ser válido en otras regiones geográficas por diferencias en el sistema sanitario, la práctica médica⁶⁰ y el coste del fármaco (variaciones de un país a otro).

Una manera pragmática de abordar el tema es incluir el coste de los fármacos como un ahorro si se evitan resultados negativos, como por ejemplo la reducción de las tasas de hospitalización¹³. En un estudio retrospectivo con 39 pacientes se evidenció que el coste por persona y año era menor en los pacientes si recibían tratamiento con rifaximina que si recibían lactulosa⁴⁶. Se ha publicado un estudio evaluando diferentes estrategias para valorar la opción más coste-eficaz en el tratamiento de la EH. Los brazos fueron: 1) no tratamiento para la EH; 2) lactulosa en monoterapia; 3) lactitol en monoterapia; 4) neomicina en monoterapia;

Tabla 2 Rifaximina en el tratamiento de episodios de encefalopatía hepática (EH)

Autor	País	Año	n	Rifaximina (n)	Control (n)	Duración tratamiento	Objetivos primarios	Resultados
Festi D ³⁹	Italia	1993	80	80 (1.200 mg/día)	No control	21 días	Disminución de signos clínicos de EH, de anormalidades en EEG y de amonio	Disminución de signos clínicos de EH, de anormalidades en EEG y de amonio
Festi D ³⁹	Italia	1993	35	20 (1.200 mg/día)	15 (neomicina 3 g/día)	21 días	Disminución de signos clínicos de EH, de anormalidades en EEG y de amonio	No diferencias significativas en la disminución de signos clínicos de EH, de anormalidades en EEG y de amonio. Mejoría más rápida en grupo rifaximina
Festi D ³⁹	Italia	1993	21	9 (1.200 mg/día)	12 (lactulosa 40 mg/día)	21 días	Disminución de signos clínicos de EH, de anormalidades en EEG y de amonio	No diferencias significativas en la disminución de signos clínicos de EH, de anormalidades en EEG y de amonio
Pedretti G ⁴²	Italia	1991	30	15 (1.200 mg/día)	15 (neomicina)	21 días	Disminución amonio	No diferencias significativas. Disminución de amonio más precoz en grupo rifaximina
Bucci L ³⁰	Italia	1991	58	30 (1.200 mg/día)	28 (lactulosa 30 ml)	15 días	Estado mental, disminución amonio, Reitan Test, asterixis	Igual eficacia. Mayor rapidez de acción y menores ES con rifaximina
Miglio F ⁴¹	Italia	1997	49	1.200 mg/día	Neomicina (1g/8 h)	6 meses	Alteraciones del habla, memoria, comportamiento, asterixis y deambulación	No diferencias significativas
Mas A ³²	España	2003	103	50 (1.200 mg/día)	53 (lactitol 60 mg/día)	5-10 días	Mejoría del índice de encefalopatía portosistémica	Mayor eficacia de rifaximina
De Marco F ³³	Italia	1991	32	18 (1.200 mg/día)	14 (paromomicina 1,5 g/día)	6-12 días	Grado de consciencia, comportamiento, síntomas neurológicos, niveles de amonio	No diferencias significativas

Tabla 2 (continuación)

Autor	País	Año	n	Rifaximina (n)	Control (n)	Duración tratamiento	Objetivos primarios	Resultados
Parini P ³⁴	Italia	1992	30	15 (1.200 mg/día)	15 (paromomicina 1,5 g/día)	10	Grado de EH, niveles de amonio	No diferencias significativas
Song H ³⁵	Corea	2000	64	39 (1.200 mg/día)	25 (lactulosa 90 ml/día)	7 días	Estado mental, niveles de amonio, grado de asterixis, test de conexión numérica	No diferencias significativas
Bass NM ³⁶	EE.UU.	2004	79	40 (1.200 mg/día)	39 (placebo)	14 días	Estado mental, test de conexión numérica, niveles de amonio, asterixis	Mejoría en ambos grupos en cuanto a estado mental, test de conexión numérica. Mejoría significativamente mayor de asterixis en grupo rifaximina
Paik YH ³⁷	Corea	2005	54	32 (1.200 mg/día)	22 (lactulosa 90 ml/día)	7 días	Disminución amonio, flapping, test de conexión numérica, estado mental	No diferencias significativas
Loguercio C. ⁴⁰	Italia	2003	40	(1.200 mg/día)	(lactulosa)	3 × 15 días	Disminución de amonio, estado mental, test de conexión numérica, asterixis	Mayor eficacia de rifaximina
Loguercio C. ⁴⁰	Italia	2003	40	(1.200 mg/día + lactulosa)	(lactulosa)	3 × 15 días	Disminución de amonio, estado mental, test de conexión numérica, asterixis	Mayor eficacia de rifaximina con lactulosa que lactulosa sola
Sharma BC ²⁸	India	2013	120	63 (1.200 mg/día + 30-60 ml lactulosa)	57 (30-60 ml lactulosa + placebo)	Máx. 10 días	Reversión de EH. Disminución de mortalidad y estancia media	Mayor reversión de la EH, menor mortalidad y menor estancia media en grupo de rifaximina
Courson A ³⁸	EE.UU.	2015	173	62 (1.100 mg/día) + lactulosa a demanda)	87 (lactulosa a demanda)	6-8 días	Reducción de días de hospitalización y disminución de recidiva de EH	Igual estancia media en ambos grupos. Disminución de la recidiva de EH en pacientes con tratamiento combinado

Tabla 3 Rifaximina en la prevención de recurrencia de encefalopatía hepática (EH)

Autor	País	Año	n	Rifaximina (n)	Control (n)	Duración tratamiento	Objetivos primarios	Resultados
Neff GW ⁴⁶	EE.UU.	2006	39	15 (1.200 mg/día)	24 (lactulosa)	23 meses	Hospitalizaciones por EH, coste económico global	Menor número de hospitalizaciones y menor coste económico global con rifaximina
Leevy CB ³¹	EE.UU.	2007	145	145 (1.200 mg/día)	145 (lactulosa 60 ml/día)	6 meses	Hospitalizaciones por EH, duración del ingreso, coste económico global, ES (análisis cruzado de los mismos pacientes)	Menor número de hospitalizaciones, días de ingreso y coste con rifaximina. Menor número de ES con rifaximina
Bass NM ²⁴	EE.UU.	2010	299	140 (1.100 mg/día)	159 (placebo)	6 meses	Tiempo hasta primer episodio de EH e ingreso por EH	Mayor tiempo hasta primer episodio. Menor número total de episodios en grupo de rifaximina
Neff GW ⁴⁷	EE.UU.	2012	203	149 (400-1.600 mg/día)	54 rifaximina (600-1.200 mg/día) y lactulosa 90 ml/día	5,5 años	Mantenimiento de remisión sin EH	Mayor tiempo en remisión en monoterapia con rifaximina
Irimia R ⁴⁴	Rumanía	2012	78	66 (1.200 mg/día × 15 días al mes o continuo)	12 (lactulosa)	6 meses	Mantenimiento de remisión sin EH Reducción de ingresos por EH	Igual de efectivos para mantener remisión. Mayor reducción de ingresos por E.H en grupo de rifaximina
Mullen KD ²⁶	EE.UU.	2014	551	392 (1.200 mg/día)	159 (placebo)	24 meses (6 meses grupo placebo)	Hospitalizaciones relacionadas con EH y otras complicaciones de la cirrosis	Disminución del número de episodios de EH y de ingresos por otras complicaciones
Ali B ⁴³	Pakistán	2014	126	63 (1.200 mg/día)	63 (placebo)	6 meses	Mantenimiento de remisión sin EH. Valoración de mortalidad y ES	Eficacia similar para mantener remisión con misma mortalidad y ES
Riggio O ⁴⁸	Italia	2005	75	25 (1.200 mg/día)	25 (lactitol 60 g/día) o 25 (placebo)	1 mes	Prevención de aparición de EH tras TIPS	Ni rifaximina ni lactitol son útiles respecto a placebo para la prevención de EH tras TIPS
Khokhar N ⁴⁵	Pakistán	2015	306	128 (550 mg/día)	178 (rifaximina 1.100 mg/día)	6 meses	Prevención de episodios de EH	Igual de eficaces
Maharshi S ⁴⁹	India	2014	120	60 (1.200 mg/día)	60 (lactulosa 90 ml/día)	5 días	Prevención de EH tras episodio de hemorragia por varices	No diferencias significativas
Bajaj JS ¹⁴	EE.UU.	2015	82	82 (1.100 mg/día)	82 (placebo)	6 meses	Prevención de episodios de EH (análisis cruzado con placebo)	Disminución de número de episodios de EH en pacientes con rifaximina

Tabla 4 Rifaximina en la encefalopatía hepática (EH) mínima

Autor	País	Año	n	Rifaximina (n)	Control (n)	Duración tratamiento	Objetivos primarios	Resultados
Bajaj JS ⁵¹	EE.UU.	2011	42	21 (1.100 mg/día)	21 (placebo)	8 semanas	Evitar errores de conducción, mejoría cognitiva, calidad de vida (SIP)	Menor número de errores de conducción, mejoría cognitiva y de calidad de vida con rifaximina
Sidhu SS ⁵⁴	India	2011	94	49 (1.100 mg/día)	45 (placebo)	8 semanas	Mejoría de EH mínima, de la calidad de vida y de los test de rendimiento psicométrico	Mejoría de EH mínima, calidad de vida y de test de rendimiento psicométrico con rifaximina
Sanyal A ⁵²	EE.UU.	2011	229	101 (1.200 mg/día)	118 (placebo)	6 meses	Mejoría de calidad de vida	Mejoría de calidad de vida con rifaximina
Bajaj JS ²⁵	EE.UU.	2013	20	20 (1.200 mg/día)	No control	8 semanas	Mejoría de test cognitivos, disminución endotoxemia	Mejoría de test cognitivos y disminución de endotoxemia
Ahluwalia V ⁴⁵	EE.UU.	2014	20	20 (1.100 mg/día)	No control	8 semanas	Mejoría cognitiva incluyendo la memoria y el control inhibitorio	Mejoría cognitiva incluyendo trabajos de memoria y control inhibitorio con rifaximina
Sharma K ⁴⁸	India	2014	62	31 (1.200 mg/día)	31 (L-ornitina-L-aspartato)	2 meses	Mejoría de test neuropsicométricos y frecuencia crítica de parpadeo	No diferencias significativas
Sharma K ⁴⁸	India	2014	63	31 (1.200 mg/día)	32 (probiótico)	2 meses	Mejoría de test neuropsicométricos y frecuencia crítica de parpadeo	No diferencias significativas
Sharma K ⁴⁸	India	2014	61	31 (1.200 mg/día)	30 (placebo)	2 meses	Mejoría de test neuropsicométricos y frecuencia crítica de parpadeo	Mejoría de test neuropsicométricos con rifaximina e igual eficacia en la frecuencia crítica de parpadeo
Zhang Y ⁵⁰	China	2015	26	26 (600 mg/día)	No control	7 días	Reducción de amonio y mejoría de test psicométricos en pacientes con sobrecrecimiento bacteriano	Reducción de amonio plasmático y mejoría de test psicométricos

Tabla 5 Recomendaciones actuales de tratamiento

Episodio agudo	<ul style="list-style-type: none"> • Corregir factores precipitantes • Tratamiento con disacáridos no absorbibles • Iniciar rifaximina si no mejora a las 48-72 h del inicio de tratamiento con lactulosa/lactitol • Si el paciente previamente ya estaba con este tratamiento, iniciar rifaximina desde su ingreso
EH recurrente	<ul style="list-style-type: none"> • La prevención tras un primer episodio de EH es administrar laxantes disacáridos no absorbibles • Si estando con tratamiento con lactulosa/lactitol presenta nuevo episodio, añadir rifaximina (dosis inicial 1.200 mg/día)
EH Mínima	<ul style="list-style-type: none"> • No se recomienda tratamiento actualmente
Colocación DPPI	<ul style="list-style-type: none"> • No se recomienda profilaxis de rutina

DPPI: derivación portosistémica percutánea intrahepática.

5) rifaximina en monoterapia, y 6) lactulosa y rifaximina de rescate si hay intolerancia o no respuesta al tratamiento. En él se demostró que la monoterapia con rifaximina no era coste-efectiva basándose en el precio. En cambio, la monoterapia con lactulosa y el tratamiento de rescate con rifaximina (administración de ambos conjuntamente) en los pacientes que no respondieron inicialmente a lactulosa se confirmó como coste-eficaz⁶¹.

Pese a que el precio de la rifaximina es mucho mayor que el de la lactulosa o el lactitol, existe evidencia que apoya el uso de rifaximina para prevenir nuevos ingresos por encefalopatía u otras complicaciones de la cirrosis. El uso de rifaximina podría suponer un ahorro en el coste sanitario de los pacientes⁶¹. Recientemente se ha publicado un análisis de coste-efectividad calculado en base al sistema sanitario de Reino Unido y utilizando un modelo de Markov; se estimó que el uso de rifaximina era coste-efectivo comparado con el tratamiento estándar a los 5 años, a los 10 años e incluso en caso de tratamiento de por vida⁶⁰.

En los casos de EH mínima, donde las hospitalizaciones son escasas y la terapia tiene que ser potencialmente prolongada, no parece que sea coste-efectiva.

Adherencia al tratamiento

Dos estudios han reportado una alta adherencia al tratamiento, entre el 84 y el 92%^{24,51}. Esta tasa se considera muy alta con relación a la descrita en algunos estudios con la utilización de lactulosa (adherencia del 54%)⁶². En un estudio retrospectivo en el que los pacientes recibieron rifaximina y lactulosa durante 6 meses se definió «cumplimiento» como la adherencia al tratamiento de al menos el 75% de la medicación. Los resultados mostraron que el 92% de los pacientes en el grupo de rifaximina y el 31% de los pacientes en el grupo de lactulosa fueron cumplidores del tratamiento³¹. Los factores que podrían intervenir en una menor adherencia al tratamiento podrían ser el menor nivel de alerta, confusión, la falta de soporte social, así como una dosificación compleja⁶³.

Conclusiones

Rifaximina ha demostrado que es eficaz en el tratamiento agudo de la EH así como en su prevención. Tiene una mejor tolerancia que los disacáridos no absorbibles. La rifaximina es más eficaz reduciendo los niveles de amonio en sangre,

lo que conlleva un menor número y duración de las hospitalizaciones y un mayor ahorro en gastos derivados de un ingreso hospitalario. El tratamiento con disacáridos no absorbibles de base y el tratamiento de rescate con rifaximina en aquellos pacientes que no responden inicialmente a lactulosa/lactitol se han confirmado como coste-eficaces, aunque todavía quedan algunos aspectos por dilucidar. Respecto al uso de rifaximina en el tratamiento de la EH mínima, no existe una clara evidencia que lo soporte.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Schiano TD. Clinical management of hepatic encephalopathy. *Pharmacotherapy*. 2010;30 5 Pt 2:10S–5S.
2. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, Cordoba J, Ferenci P, Mullen KD, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology*. 2014;60:715–35.
3. Cordoba J, Mur RE. Hepatic encephalopathy. *Gastroenterol Hepatol*. 2014;37 Suppl2:74–80.
4. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K, Blei AT. Hepatic encephalopathy — definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: Final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology*. 2002;35:716–21.
5. Prakash R, Mullen KD. Mechanisms, diagnosis and management of hepatic encephalopathy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;7:515–25.
6. Riggio O, Mannaioni G, Ridola L, Angeloni S, Merli M, Carla V, et al. Peripheral and splanchnic indole and oxindole levels in cirrhotic patients: A study on the pathophysiology of hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:1374–81.
7. Riordan SM, Williams R. Gut flora and hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *N Engl J Med*. 2010;362:1140–2.
8. Shwacross D, Jalan R. The pathophysiologic basis of hepatic encephalopathy: Central role for ammonia and inflammation. *Cell Mol Life Sci*. 2005;62:2295–304.
9. Lockwood AH. Blood ammonia levels and hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis*. 2004;19:345–9.
10. Prasad S, Dhiman RK, Duseja A, Chawla YK, Sharma A, Agarwal R. Lactulose improves cognitive functions and health-related quality of life in patients with cirrhosis who have minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology*. 2007;45:549–59.

11. Als-Nielsen B, Gluud LL, Gluud C. Non-absorbable disaccharides for hepatic encephalopathy: Systematic review of randomised trials. *BMJ*. 2004;328:1046–50.
12. Scarpignato C, Pelosini I. Experimental and clinical pharmacology of rifaximin, a gastrointestinal selective antibiotic. *Digestion*. 2006;73 Suppl 1:13–27.
13. Patidar KR, Bajaj JS. Antibiotics for the treatment of hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis*. 2013;28:307–12.
14. Bajaj JS, Barrett AC, Bortey E, Paterson C, Forbes WP. Prolonged remission from hepatic encephalopathy with rifaximin: Results of a placebo crossover analysis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41:39–45.
15. 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.
16. Jiang ZD, DuPont HL. Rifaximin: In vitro and in vivo antibacterial activity—a review. *Chemotherapy*. 2005;51 Suppl 1:67–72.
17. Bajaj JS, Riggio O. Drug therapy: Rifaximin. *Hepatology*. 2010;52:1484–8.
18. Zullo A, Hassan A, Ridola L, Lorenzetti R, Campo S, Riggio O. Rifaximin therapy and hepatic encephalopathy: Pros and cons. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2012;3:62–7.
19. Bajaj JS, Hylemon PB, Ridlon JM, Heuman DM, Daita K, White MB, et al. Colonic mucosal microbiome differs from stool microbiome in cirrhosis and hepatic encephalopathy and is linked to cognition and inflammation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2012;303:G675–85.
20. Jalan R. Rifaximin in hepatic encephalopathy: More than just a non-absorbable antibiotic? *J Hepatol*. 2010;53:580–2.
21. Kalambokis GN, Mouzaki A, Rodi M, Pappas K, Fotopoulos A, Xourgia X, et al. Rifaximin improves systemic hemodynamics and renal function in patients with alcohol-related cirrhosis and ascites. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10:815–8.
22. Brigidi P, Swennen E, Rizzello F, Bozzolascio M, Matteuzzi D. Effects of rifaximin administration on the intestinal microbiota in patients with ulcerative colitis. *J Chemother*. 2002;14:290–5.
23. Neff GW, Jones M, Jonas M, Ravinuthala R, Novick D, Kaiser TE, et al. Lack of *Clostridium difficile* infection in patients treated with rifaximin for hepatic encephalopathy: A retrospective analysis. *J Clin Gastroenterol*. 2013;47:188–92.
24. Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, Poordad F, Neff G, Leevy CB, et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med*. 2010;362:1071–81.
25. Bajaj JS, Heuman DM, Sanyal AJ, Hylemon PB, Sterling RK, Stravitz RT, et al. Modulation of the metabiome by rifaximin in patients with cirrhosis and minimal hepatic encephalopathy. *PLoS One*. 2013;8:e60042.
26. Mullen KD, Sanyal AJ, Bass NM, Poordad FF, Sheikh MY, Frederick RT, et al. Rifaximin is safe and well tolerated for long-term maintenance of remission from overt hepatic encephalopathy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12:1390–7.
27. Hoffman JT, Hartig C, Sonbol E, Lang M. Probable interaction between warfarin and rifaximin in a patient treated for small intestine bacterial overgrowth. *Ann Pharmacother*. 2011;45:e25.
28. Sharma BC, Sharma P, Lunia MK, Srivastava S, Goyal R, Sarin SK. A randomized, double-blind, controlled trial comparing rifaximin plus lactulose with lactulose alone in treatment of overt hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:1458–63.
29. Alcorn J. Review: Rifaximin is equally or more effective than other antibiotics and lactulose for hepatic encephalopathy. *ACP J Club*. 2008;149:11.
30. Bucci L, Palmieri GC. Double-blind, double-dummy comparison between treatment with rifaximin and lactulose in patients with medium to severe degree hepatic encephalopathy. *Curr Med Res Opin*. 1993;13:109–18.
31. Leevy CB, Phillips JA. Hospitalizations during the use of rifaximin versus lactulose for the treatment of hepatic encephalopathy. *Dig Dis Sci*. 2007;52:737–41.
32. Mas A, Rodes J, Sunyer L, Rodrigo L, Planas R, Vargas V, et al. 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;38:51–8.
33. De Marco F, Santamaria Amato P, d'Arienzo A. Rifaximina in collateral treatment of porto-systemic encephalopathy: A preliminary report. *Current Therapeutic Research*. 1984;36:668–74.
34. Parini P, Cipolla A, Ronchi M, Salzetta A, Mazzella G, Roda G. Effect of Rifaximin and Paramomycin in the treatment of portal-systemic encephalopathy. *Current Therapeutic Research*. 1992;52:34–9.
35. Song H, Lee KS, Kim MH, Paik YH, Moon BS, Yoon SH, et al. The clinical efficacy of rifaximin in the treatment of hepatic encephalopathy (comparison with lactulose). *Hepatology*. 2000;32:407A.
36. Bass NM, Ahmed A, Johnson L, Gardner JD. Rifaximin treatment is beneficial for mild hepatic encephalopathy. *Hepatology*. 2004;40:646A.
37. Paik YH, Lee KS, Han KH, Song KH, Kim MH, Moon BS, et al. Comparison of rifaximin and lactulose for the treatment of hepatic encephalopathy: A prospective randomized study. *Yonsei Med J*. 2005;46:399–407.
38. Courson A, Jones GM, Twilla JD. Treatment of acute hepatic encephalopathy: Comparing the effects of adding Rifaximin to Lactulose on patient outcomes. *J Pharm Pract*. 2015, PMID: 25586470, <http://dx.doi.org/10.1177/0897190014566312>.
39. Festi D, Mazella G, Orsini M, Sottili S, Sangermano A, Li Bassi S. Rifaximin in the treatment of chronic hepatic encephalopathy: Results of a multicenter study of efficacy and safety. *Curr Ther Res*. 1993;54:598–609.
40. Loguercio C, Federico A, De GV, Ferrieri A, del Vecchio BC. Cyclic treatment of chronic hepatic encephalopathy with rifaximin. Results of a double-blind clinical study. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2003;49:53–62.
41. Miglio F, Valpiani D, Rossellini SR, Ferrieri A. Rifaximin, a non-absorbable rifamycin, for the treatment of hepatic encephalopathy. A double-blind, randomised trial. *Curr Med Res Opin*. 1997;13:593–601.
42. Pedretti G, Calzetti C, Missale G, Fiaccadori F. Rifaximin versus neomycin on hyperammonemia in chronic portal systemic encephalopathy of cirrhotics. A double-blind, randomized trial. *Ital J Gastroenterol*. 1991;23:175–8.
43. Ali B, Zaidi YA, Alam A, Anjum HS. Efficacy of Rifaximin in prevention of recurrence of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis of liver. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2014;24:269–73.
44. Irimia R, Trifan A. Efficacy of rifaximin versus lactulose for reducing the recurrence of overt hepatic encephalopathy and hospitalizations in cirrhosis. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*. 2012;116:1021–7.
45. Khokhar N, Qureshi MO, Ahmad S, Ahmad A, Khan HH, Shafiqat F, et al. Comparison of once a day rifaximin to twice a day dosage in prevention of recurrence of hepatic encephalopathy in patients with chronic liver disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2015;30:1420–2.
46. Neff GW, Kemmer N, Zacharias VC, Kaiser T, Duncan C, McHenry R, et al. Analysis of hospitalizations comparing rifaximin versus lactulose in the management of hepatic encephalopathy. *Transplant Proc*. 2006;38:3552–5.
47. Neff GW, Jones M, Broda T, Jonas M, Ravi R, Novick D, et al. Durability of rifaximin response in hepatic encephalopathy. *J Clin Gastroenterol*. 2012;46:168–71.

48. Riggio O, Masini A, Efrati C, Nicolao F, Angeloni S, Salvatori FM, et al. Pharmacological prophylaxis of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: A randomized controlled study. *J Hepatol.* 2005;42:674–9.
49. Maharshi S, Sharma BC, Srivastava S, Jindal A. Randomised controlled trial of lactulose versus rifaximin for prophylaxis of hepatic encephalopathy in patients with acute variceal bleed. *Gut.* 2015;64:1341–2.
50. Ahluwalia V, Wade JB, Heuman DM, Hammeke TA, Sanyal AJ, Sterling RK, et al. Enhancement of functional connectivity, working memory and inhibitory control on multi-modal brain MR imaging with Rifaximin in cirrhosis: Implications for the gut-liver-brain axis. *Metab Brain Dis.* 2014;29:1017–25.
51. 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.
52. Sanyal A, Younossi ZM, Bass NM, Mullen KD, Poordad F, Brown RS, et al. Randomised clinical trial: Rifaximin improves health-related quality of life in cirrhotic patients with hepatic encephalopathy – a double-blind placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34:853–61.
53. Sharma K, Pant S, Misra S, Dwivedi M, Misra A, Narang S, et al. Effect of rifaximin, probiotics, and l-ornithine l-aspartate on minimal hepatic encephalopathy: A randomized controlled trial. *Saudi J Gastroenterol.* 2014;20:225–32.
54. Sidhu SS, Goyal O, Mishra BP, Sood A, Chhina RS, Soni RK. Rifaximin improves psychometric performance and health-related quality of life in patients with minimal hepatic encephalopathy (the RIME trial). *Am J Gastroenterol.* 2011;106:307–16.
55. Zhang Y, Feng Y, Cao B, Tian Q. Effects of SIBO and rifaximin therapy on MHE caused by hepatic cirrhosis. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8:2954–7.
56. Kimer N, Krag A, Moller S, Bendtsen F, Gluud LL. Systematic review with meta-analysis: The effects of rifaximin in hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;40:123–32.
57. Wu D, Wu SM, Lu J, Zhou YQ, Xu L, Guo CY. Rifaximin versus nonabsorbable disaccharides for the treatment of hepatic encephalopathy: A meta-analysis. *Gastroenterol Res Pract.* 2013;2013:236963.
58. Kalambokis GN, Mouzaki A, Rodi M, Pappas K, Fotopoulos A, Xourgia X, et al. Rifaximin improves systemic hemodynamics and renal function in patients with alcohol-related cirrhosis and ascites. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10:815–8.
59. Fanelli F, Salvatori FM, Rabuffi P, Boatta E, Riggio O, Lucatelli P, et al. Management of refractory hepatic encephalopathy after insertion of TIPS: Long-term results of shunt reduction with hourglass-shaped balloon-expandable stent-graft. *AJR Am J Roentgenol.* 2009;193:1696–702.
60. Scott LJ. Rifaximin: A review of its use in reducing recurrence of overt hepatic encephalopathy episodes. *Drugs.* 2014;74:2153–60.
61. Huang E, Esrailian E, Spiegel BM. The cost-effectiveness and budget impact of competing therapies in hepatic encephalopathy – a decision analysis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;26:1147–61.
62. Bajaj JS, Sanyal AJ, Bell D, Gilles H, Heuman DM. Predictors of the recurrence of hepatic encephalopathy in lactulose-treated patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;31:1012–7.
63. Neff G. Factors affecting compliance and persistence with treatment for hepatic encephalopathy. *Pharmacotherapy.* 2010;30 Pt 2:225–7S.