

# La rifaximina es una opción alternativa al norfloxacino en el control de los episodios de traslocación bacteriana en un modelo de rata cirrótica

Isabel Gómez-Hurtado<sup>1,2</sup>, Paula Giménez<sup>1,2</sup>, Irma García<sup>1,2</sup>, Pedro Zapater<sup>1,2,3</sup>, José M. González-Navajas<sup>1,2</sup>, Rubén Francés<sup>1,2,3</sup>, José Such<sup>1,2,3,4</sup>.

1-CIBERehd, Instituto de Salud Carlos III, Madrid | 2-Hospital General Universitario de Alicante - Unidad de Hepatología | 3-Universidad Miguel Hernández, Elche, Alicante | 4.- Digestive Disease Institute. Cleveland Clinic Abu Dhabi, UAE.

## INTRODUCCIÓN:

La descontaminación intestinal selectiva con Norfloxacino (Nfx) se utiliza en la prevención de infecciones bacterianas en pacientes cirróticos. La generación de resistencias en la flora intestinal obliga a la exploración de estrategias alternativas. La Rifaximina (RFX) es un antibiótico de amplio espectro frente a enteropatógenos que alcanza altas concentraciones en la luz intestinal sin generar resistencias apreciables en la flora intestinal.

## OBJETIVOS:

Comparar el efecto de Nfx y RFX en la mortalidad y el desarrollo de ascitis, la traslocación bacteriana (TB) y la respuesta inflamatoria en ratas con cirrosis inducida por CCl4.

## ANIMALES Y MÉTODOS:

Se indujo daño hepático crónico en ratas SD mediante la administración oral de CCl4. Tras ocho semanas los animales fueron divididos en 3 grupos: sólo CCl4 (grupo I, n=31); CCl4 + Nfx (5 mg/kg/día) (grupo II, n=20) y CCl4 + RFX (50 mg/kg/día) (grupo III, n=20). Se realizó laparotomías a los animales cuando su muerte era inminente, o cuando habían desarrollado ascitis. Se recogió muestras de tejido hepático, nódulos linfáticos mesentéricos, y sangre de la vena cava inferior. Se determinó la TB viable (cultivo +), la presencia de ADN bacteriano (ADNbact, TB no viable) en ganglios, y los niveles de citocinas en suero.

## RESULTADOS:

Debido a la mortalidad de la inducción, se incluyó finalmente 41 ratas en el estudio (GI n=10, GII n=17, GIII n=14) mas seis animales control, sacrificados en la semana cero. En el grupo I, 90% de los animales desarrolló ascitis vs 88,2% y 71,4% en los grupos II y III respectivamente (p<0,05 grupo I vs III). La ascitis fue evidente en la semana 11 en el grupo I, y en las semanas 14 y 15 en los grupos II y III (p = ns). La tasa de mortalidad desde el comienzo de los tratamientos y previa a la laparotomía fue 37,5% en el grupo I, 19,1% en el grupo II y 22,7% en el grupo III, p = ns. La tasa de TB fue mayor en animales sólo con CCl4 (60%), en comparación con los tratados con antibiótico (23,5% en grupo II, p<0,05; 28,6% en el grupo III, p=ns). Se detectó ADNbact en ganglios del 80% de los animales del grupo I (seis con cultivo positivo y dos negativo); en el 35,3% del grupo II (p<0,05), dos de ellos con cultivo negativo; y en el 50% del grupo III, tres de ellos con cultivo negativo (p=ns). Los niveles de TNF-α en suero disminuyeron de 34,9pg/uL en el grupo I, a 9,9pg/uL y 11,4pg/uL en los grupos II y III (p<0,05 en ambos casos). De manera similar, los niveles de IL-6 fueron significativamente más bajos en ratas tratadas con antibiótico (100,17pg/uL en el grupo I vs 42,11pg/uL y 32,53pg/uL en los grupos II y III, p<0,05 en ambos casos).

Tabla 1. Diseño del estudio e incidencia de Traslocación Bacteriana en los grupos.

	Grupo CONTROL	Grupo I CCl4	Grupo II Norfloxacino	Grupo III Rifaximina	Grupo Antibiotico
Ratas al comienzo (N)	6	21	29	30	59
Muerte temprana (< 8 semanas de inducción con CCl4)	0	5	8	8	16
Muerte tras el comienzo del tratamiento (> 8 semanas de inducción con CCl4)	0	6/16 (37.5%)	4/21 (19%)	5/22 (22.7%)	9/43 (20.9%)
Ratas incluidas en el estudio (N)	6	10	17	14	31
Incidencia de ascitis	0	9/10 (90%)	15/17 (88.2%)	10/14 (71.4%)	25/31 (80.6%)
Incidencia de Traslocación Bacteriana por cultivo, total	0	6/10 (60%)	4/17 (23.5%)	4/14 (28.6%)	8/31 (25.8%)
Incidencia de Traslocación Bacteriana por cultivo, Gram-positivo	0	2/6 (33.3%)	3/4 (75%)	3/4 (75%)	6/8 (75%)
Incidencia de Traslocación Bacteriana por cultivo, Gram-negativo	0	4/6 (66.6%)	1/4 (25%)	1/4 (25%)	2/8 (25%)
Presencia de ADNbact en ganglios, total	2/6 (33%)	8/10 (80%)	6/17 (35.3%)	7/14 (50%)	13/31 (41.9%)
Presencia de ADNbact en ganglios, Gram-positivo	0	2/8 (25%)	3/6 (50%)	3/7(42.8%)	6/13 (46.1%)
Presencia de ADNbact en ganglios, Gram-negativo	2/6 (33%)	6/8 (75%)	3/6 (50%)	4/7 (57.1%)	7/13 (53.8%)

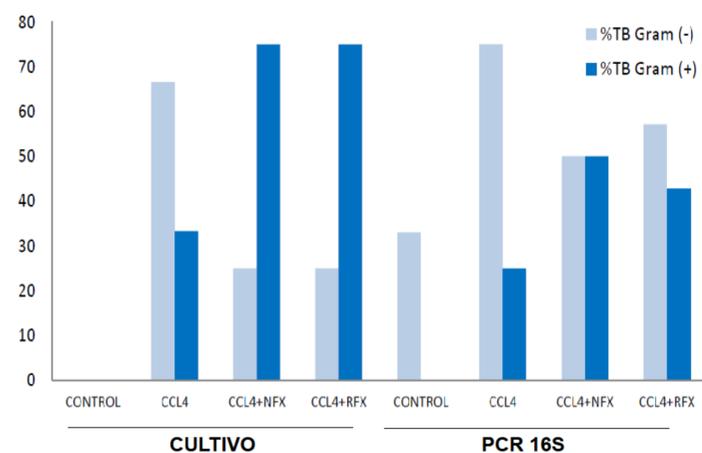


Figura 2: Porcentaje de animales con TB por Gram (+) o Gram (-), en GLMs según se haya detectado por CULTIVO o PCR 16S

## CONCENTRACIÓN CITOCINAS SUERO (pg/uL)

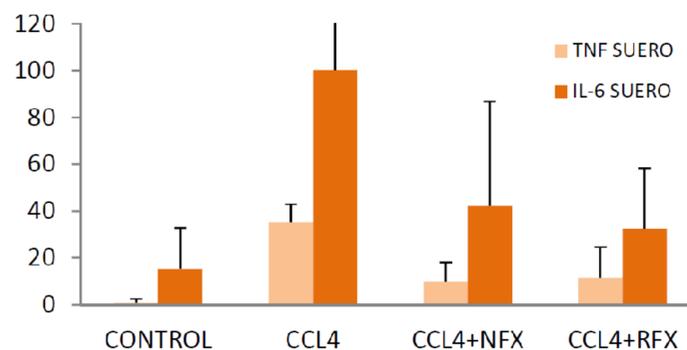


Figura 3: Concentración de citocinas en el suero de los animales en el momento del sacrificio. En el caso de la IL-6, p<0,05 grupo I vs resto de grupos)

## % TRASLOCACIÓN BACTERIANA

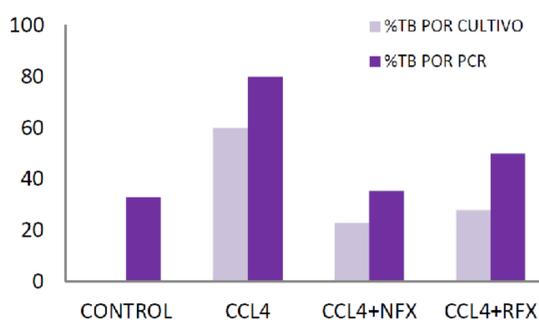


Figura 1: Porcentaje de animales con traslocación bacteriana (CULTIVO o PCR 16S) en cada uno de los grupos de estudio. (p<0,05 grupo I vs grupo II en ambos casos).

## CONCLUSIONES:

La administración de RFX y Nfx disminuye de manera similar la aparición de ascitis, la mortalidad y la incidencia de traslocación bacteriana viable y no viable en un modelo experimental de cirrosis en ratas, así como los niveles de citocinas inflamatorias en suero. Estos datos sugieren que RFX puede ser una buena alternativa a Nfx en la prevención de episodios de TB en pacientes cirróticos.

