

Diferencias farmacocinéticas entre rifaximina alfa y una rifaximina genérica

Pharmacokinetic differences between alpha rifaximin and a generic rifaximin.

Gabriela Alejandra Marzoli,¹ Mascia Federici,² Marco Mascagni,² Paola Maffei,² Fiorella Calanni,² Giuseppe Claudio Visconti²

Resumen

ANTECEDENTES: Los fármacos que tienen polimorfismo, como la rifaximina, pueden tener diferencias farmacocinéticas según el polimorfo. La rifaximina polimorfa- α (alfa) es un antibiótico no absorbible.

OBJETIVO: Investigar si la farmacocinética de la rifaximina de referencia (α) es distinta de la de una rifaximina genérica en el mercado mexicano.

MATERIAL Y MÉTODO: Estudio prospectivo experimental del polimorfo con difracción de rayos X, su perfil de solubilidad y la farmacocinética de una dosis única de 100 mg/kg de cada rifaximina administrada por vía oral en perros Beagle.

RESULTADOS: La rifaximina de referencia fue polimorfo- α (alfa) y la rifaximina genérica resultó polimorfo- κ (kappa). El perfil de solubilidad fue diferente porque el polimorfo- κ fue más soluble que el α . La concentración plasmática máxima (C_{\max}), la concentración durante 24 horas (AUC_{0-24}) y la biodisponibilidad relativa fueron 8 a 10 veces mayores con rifaximina genérica (κ) que con la de referencia (α).

CONCLUSIÓN: La rifaximina genérica estudiada tiene farmacocinética distinta del producto de referencia y no puede considerarse del todo un antibiótico no absorbible. Se discuten las posibles implicaciones terapéuticas, especialmente en la seguridad.

PALABRAS CLAVE: Rifaximina; genérica; biodisponibilidad.

Abstract

BACKGROUND: Drugs with polymorphism, as rifaximin, may have different pharmacokinetic depending on the polymorph. Rifaximin polymorph- α (alfa) is a non-absorbable antibiotic.

OBJECTIVE: To investigate if pharmacokinetic of reference rifaximin (α) is different from a generic rifaximin of the Mexican market.

MATERIAL AND METHOD: A prospective experimental study was done assessing polymorphism with X-ray diffraction, solubility test and pharmacokinetics in Beagle dogs after unique oral dose of 100 mg/kg of each rifaximin.

RESULTS: Reference rifaximin was a polymorph- α (alfa), while generic rifaximin resulted a polymorph- κ (kappa). Solubility profile of both was different, solubility of generic was major than reference rifaximin. Plasma peak concentration (C_{\max}), area under curve (AUC_{0-24}) and relative bioavailability were 8 to 10 folds higher with generic rifaximin (κ) than reference drug (α).

CONCLUSION: Generic rifaximin has a different pharmacokinetic from the reference rifaximin and the former cannot be considered a non-absorbable antibiotic.

KEYWORDS: Rifaximin; Generic; Bioavailability.

¹ Research Toxicology Centre SpA, Pomezia, Roma, Italia.

² Corporate R&D Department, Alfasigma SpA Bologna, Italia.

Recibido: 23 de enero 2019

Aceptado: 25 de enero 2019

Correspondencia

Fiorella Calanni

Fiorella.calanni@alfasigma.com

Este artículo debe citarse como

Marzoli GA, Federici M, Mascagni M, Maffei P y col. Diferencias farmacocinéticas entre rifaximina alfa y una rifaximina genérica. Med Int Méx. 2019 mayo-junio;35(3):370-378.

<https://doi.org/10.24245/mim.v35i3.2902>



ANTECEDENTES

Ciertos compuestos químicos pueden cristalizarse en formas diferentes, debido a que sus moléculas o átomos son capaces de agruparse en formas diversas. Esto se ilustra claramente con el ejemplo del carbono que puede cristalizarse en forma de diamante o como grafito dependiendo de la configuración de sus uniones atómicas, ambos con evidentes propiedades fisicoquímicas distintas. Esta capacidad de adoptar diferentes estructuras o configuraciones espaciales se ha llamado polimorfismo y cada forma resultante es un polimorfo. Existen varios fármacos que tienen polimorfos que a pesar de ser químicamente idénticos son físicamente distintos y exhiben propiedades fisicoquímicas diferentes, que incluyen estabilidad, reactividad, solubilidad y perfil de disolución que pueden afectar su farmacocinética y farmacodinamia.¹⁻³ Desde hace varias décadas se han informado diversos ejemplos del efecto del polimorfismo de los fármacos en la biodisponibilidad sistémica.⁴⁻⁶

La rifaximina es un antibiótico que tiene polimorfismo. En este fármaco se ha demostrado que los distintos polimorfos tienen propiedades farmacéuticas diferente entre sí, unos son mucho más absorbibles que otros.⁷ La rifaximina que se encuentra disponible para uso clínico desde hace décadas en el mundo y en México es un polimorfo α (rifaximina alfa) que es muy poco absorbible, no sólo en comparación con otros polimorfos, sino también con la rifaximina amorfá.^{8,9} La rifaximina- α actúa localmente en el tubo digestivo, por ello es importante que su absorción sea mínima y que su concentración en la luz intestinal sea alta. Se demostró que la absorción intestinal de una rifaximina genérica en otro país, compuesta de una mezcla de rifaximina- α y de rifaximina amorfá, fue significativamente mayor que la de la rifaximina- α .¹⁰ Las diferencias en la farmacocinética de un fármaco pueden repercutir en su seguridad y eficacia.

En México la rifaximina- α es el medicamento de referencia (Flonorm[®]). Recientemente apareció en este país una rifaximina genérica, sin especificar el polimorfismo. El propósito de este estudio es investigar, inicialmente en perros, el perfil farmacocinético de esta rifaximina genérica y compararla con la rifaximina- α .

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio prospectivo experimental en el que se analizaron tabletas disponibles comercialmente que contenían 200 mg de rifaximina genérica en México (Arfla[®], Laboratorios Senosiain SA de CV) y de rifaximina- α (Flonorm[®], Alfasigma SpA), cada una de un solo lote. Se analizó el contenido de rifaximina por tableta, se molieron suavemente en un mortero y después en un mezclador Turbula a 32 rpm por 30 minutos. Con el polvo resultante se llenaron cápsulas de gelatina tamaño 13, en la cantidad adecuada de rifaximina para cada animal (100 mg/kg).

Determinación del polimorfismo

Dos alícuotas del polvo obtenido del medicamento genérico y dos de la rifaximina de referencia se analizaron por difracción de rayos X. Para ello se utilizó un difractómetro automático Panalytical X'Pert en geometría de Bragg-Brentano equipado con un monocromador de grafito, con las especificaciones y la configuración adecuadas para estudiar el polimorfismo de la rifaximina publicadas previamente.^{7,9}

Pruebas de disolución

Se llevaron a cabo en 12 tabletas de cada producto, el de prueba (rifaximina genérica) y el de referencia (rifaximina- α), a dos diferentes pH (4.5 y 6.8) y con dos concentraciones diferentes de surfactante (SDS): 0.125 y 0.375%. Las pruebas se realizaron de acuerdo con la guía de la Dirección de Alimentos y Fármacos de

Estados Unidos (FDA Draft Guidance on Rifaximin, Rev Mar 2017). Los perfiles de disolución de las muestras estudiadas se compararon con la prueba de similitud f_2 (de acuerdo con los lineamientos en la investigación de bioequivalencia EMEA Jan 2010). El muestreo se realizó a los siguientes tiempos: 10, 20, 30, 45, 60, 90 y 120 minutos.

Cada muestra de 5 mL se colectó y filtró; 2 mL se diluyeron en 5 mL de solución de metanol/agua (40/60). Las muestras así diluidas se analizaron con HPLC-UV; los resultados de la rifaximina liberada se calcularon por estándares externos.

Animales

Los animales fueron cuatro perros Beagle hembras con peso de 8-11 kg que se identificaron con número. Todos recibieron ambos medicamentos de prueba, con una semana de intervalo entre sí. Se mantuvieron en ayuno la noche anterior al estudio, en la mañana se administró una dosis única por vía oral, de dos cápsulas que contenían 100 mg/kg de rifaximina, seguida de 10 mL de agua; se les permitió comer dos horas después de la dosis. Se obtuvieron muestras de sangre de la vena yugular antes de la dosis y 1, 2, 4, 8 y 24 horas después, se separó el plasma, se dividió en dos alícuotas y se almacenó a -80°C, hasta la determinación de rifaximina.

Se observó clínicamente a los perros durante el estudio y una semana después.

Determinación de rifaximina

La concentración de rifaximina en plasma se midió con cromatografía líquida acoplada con espectrometría de masas, como está publicado.^{7,10} El límite inferior de cuantificación (LLOQ) fue de 0.249 ng/mL. La selectividad se probó en plasma blanco de seis diferentes perros y no se encontraron picos de interferencia a los tiempos

de retención de rifaximina (ASTD) y 11-desmetil rifaximina (ISTD). La linealidad se evaluó en el intervalo de 0.2490 a 99.61 ng/mL en plasma de perro con pendiente media de 0.1188 mL·ng⁻¹. La exactitud y precisión de la medición de rifaximina se probaron a 0.7471 mg/mL (QCL), 19.92 ng/mL (QCM) y 79.69 mg/ml (QCH). Se encontraron aceptables con los siguientes valores: exactitud intralote: 96.4-103.5%, precisión intralote: ≤ 7.7%, exactitud interlote: 99.1%, precisión interlote: 6.7%. La exactitud y precisión para rifaximina a 0.2490 ng/mL se estableció respectivamente a 99 y 7%.

Parámetros farmacocinéticos

En un análisis no compartimental, se calcularon la concentración máxima ($C_{\text{máx}}$), el tiempo en el que apareció la máxima concentración ($t_{\text{máx}}$), el área bajo la curva concentración-tiempo (AUC_{0-t}) con el método trapezoidal de $t = 0$ a la última medición cuantificable, la concentración de $t = 0$ al infinito ($AUC_{0-\infty}$) y la vida media ($t_{1/2}$) asociada con la pendiente terminal (λZ) de una curva semilogarítmica de concentración-tiempo.

Cálculos estadísticos: los parámetros farmacocinéticos se estimaron o calcularon con el programa Kinetica™ versión 4.4.1 PK/PD Analysis (Thermo Electron Corporation Informatics, Philadelphia, Estados Unidos). Las medias, medianas, desviación estándar y coeficiente de variación se calcularon con Microsoft Excel.

Consideraciones éticas

El cuidado de los perros para el estudio se llevó a cabo en instalaciones apropiadas, con temperatura y luz controladas, cumpliendo con la regulación y normas para la protección de los animales sujetos a experimentación (2019/63/UE, RD 63/2013, BNV/JM/MONO [2000] 7) y las buenas prácticas de laboratorio (204/10/EC, RD 63/2013).

RESULTADOS

Análisis de los medicamentos

El peso promedio de las tabletas del producto genérico fue de 481.3 mg, mientras que el del medicamento de referencia fue de 362.4 mg. El contenido de rifaximina de las tabletas de ambos medicamentos fue uniforme de 200 ± 10 mg.

Determinación de los polimorfos

Con las dos muestras de la rifaximina genérica se observó un difractograma característico de rifaximina κ (kappa; **Figura 1A**), mientras que en ambas alícuotas de rifaximina de referencia se comprobó un patrón de rifaximina- α (alfa; **Figura 1B**). Estos resultados demostraron también que el proceso de reducir a polvo las tabletas no afectó las propiedades de los cristales.

Estudios de disolución

Las pruebas de disolución comparativas se condujeron aplicando la prueba f_2 . Debido a

que la rifaximina no se disuelve a los 15 minutos, se requirieron al menos tres mediciones a diferentes tiempos. La evaluación del factor de similitud se determinó con base en las siguientes condiciones:

- Un mínimo de tres puntos mediciones a diferentes intervalos (excluido cero).
- Los tiempos de medida deben ser los mismos en las dos formulaciones.
- Doce valores individuales en cada punto para cada formulación, no más de un valor medio $> 85\%$ disuelto para cualquiera de las dos formulaciones.
- La desviación estándar relativa o el coeficiente de variación para cualquiera de los productos probados debe ser menor de 20% en el primer punto y menor de 10% para el segundo y el último punto.
- Para concluir que los dos perfiles de disolución de ambas rifaximinas son similares, los valores f_2 deberían encontrarse entre 50 y 100.

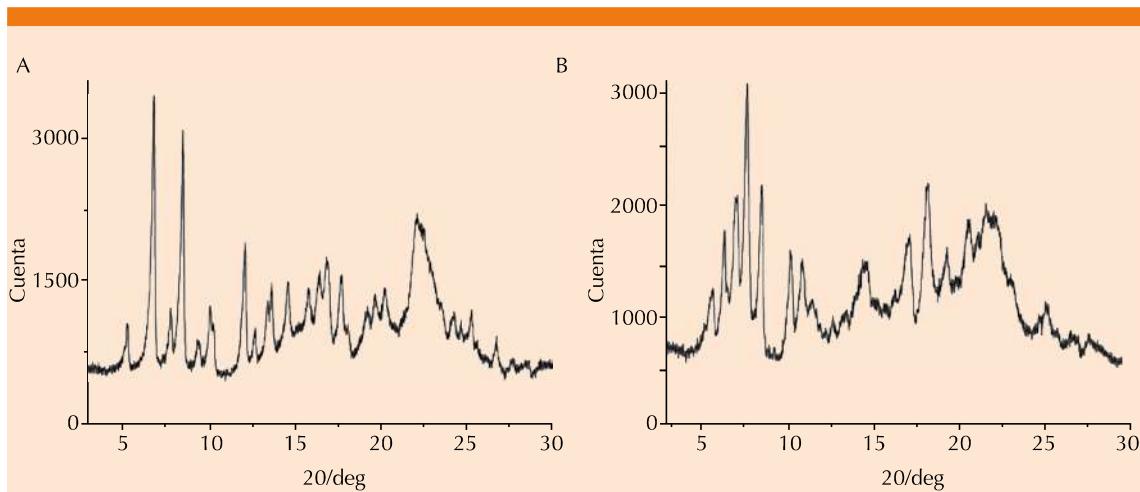


Figura 1. La difracción por rayos X de la rifaximina genérica (A) mostró un patrón de rifaximina κ (kappa) y el de la rifaximina de referencia (B) mostró un patrón α (alfa).

Los datos de los estudios de disolución a los dos valores de pH (4.5 y 6.8) y con las dos concentraciones de surfactante (SDS, 0.125 y 0.375%) se muestran en el **Cuadro 1**.

Cuadro 1. Pruebas de disolución comparativas de rifaximina genérica (G) y rifaximina de referencia (R)

A			
pH 4.5 SDS 0.125 %	Rifaximina genérica (% disuelta)	Rifaximina de referencia (% disuelta)	
Tiempo (min)	G (t)	R (t)	[R(t)-G(t)] ²
10	17.9	14.3	13.68
20	59.9	20.0	1592.65
30	75.1	23.6	2648.65
45	86.0	26.3	3554.54
B			
pH 4.5 SDS 0.375 %	Rifaximina genérica (% disuelta)	Rifaximina de referencia (% disuelta)	
Tiempo (min)	G (t)	R (t)	[R(t)-G(t)] ²
10	21.8	32.4	111.65
20	77.1	50.2	723.73
30	88.9	61.2	769.51
C			
pH 6.8 SDS 0.125 %	Rifaximina genérica (% disuelta)	Rifaximina de referencia (% disuelta)	
Tiempo (min)	G (t)	R (t)	[R(t)-G(t)] ²
10	26.9	14.3	159.33
20	64.6	20.6	1943.17
30	79.7	24.9	3009.04
45	88.0	28.9	3491.46
D			
pH 6.8 SDS 0.375 %	Rifaximina genérica (% disuelta)	Rifaximina de referencia (% disuelta)	
Tiempo (min)	G (t)	R (t)	[R(t)-G(t)] ²
10	29.4	27.9	2.41
20	75.7	44.7	964.14
30	87.3	54.7	1064.67

A: pH 4.5 y solución surfactante (SDS) a 0.125%; B: pH 4.5 y SDS a 0.375%; C: pH 6.8 y SDS 0.125; D: pH 6.8 y SDS 0.375. Los cálculos de f_2 fueron respectivamente: 17.7, 31.8, 22.3 y 29.2.

Los valores de f_2 fueron respectivamente: 17.7, 31.8, 22.3 y 29.2, es decir, en todos los casos $f_2 < 50$ por lo que se concluye que los perfiles de disolución de la rifaximina alfa y la rifaximina genérica son diferentes.

Parámetros farmacocinéticos

Las concentraciones plasmáticas de rifaximina con los dos productos se ilustran en la **Figura 2**. El perfil farmacocinético de la rifaximina genérica mostró que en todos los animales hubo exposición sistémica a la rifaximina. El pico máximo de concentración plasmática de esta rifaximina ($C_{\text{máx}} = 244 \pm 193 \text{ ng/mL}$) se obtuvo en 1.5 horas. La exposición sistémica total a la rifaximina medida con el área bajo la curva durante las 24 horas después de la administración del medicamento (AUC_{0-t}) fue de $835 \pm 594 \text{ ng/mL/h}$, con variabilidad importante porque en dos perros se observó un valor muy alto (media 1319 ng/mL/h) y en otros dos un valor menor (media 351 ng/mL/h). El fármaco se eliminó del cuerpo lentamente como se determinó en la vida media ($t_{1/2} 6.1 \pm 0.3 \text{ h}$), a las 24 horas se encontró mayor cantidad de rifaximina, que fue 4% de la concentración máxima.

La exposición sistémica a la rifaximina- α fue en todos los casos menor a la de la rifaximina genérica. El pico máximo ($C_{\text{máx}} = 30.5 \pm 17.1 \text{ ng/mL}$) ocurrió a la hora. El área bajo la curva (AUC_{0-t}) fue de $98 \pm 56 \text{ ng/mL/h}$. La eliminación fue lenta ($t_{1/2} 5.1 \pm 2.6 \text{ h}$), a las 24 horas la concentración se elevó ligeramente en 3 de los 4 animales. En el **Cuadro 2** se resumen los parámetros farmacocinéticos con ambos medicamentos de estudio.

Es evidente que la absorción de la rifaximina genérica fue mucho mayor que la de rifaximina alfa. Aunque hubo variabilidad en los valores de la rifaximina genérica, en cada perro hubo mayores concentraciones plasmáticas con rifaximina genérica que con rifaximina alfa, el pico

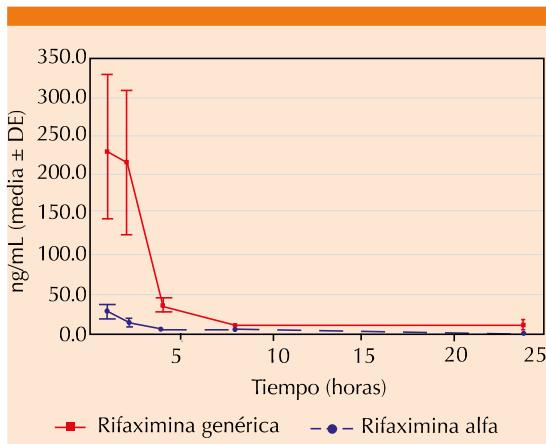


Figura 2. Concentraciones plasmáticas de rifaximina después de la administración de 100 mg/kg de rifaximina genérica y de rifaximina de referencia (alfa).

máximo con rifaximina genérica fue, en promedio, 212.9 ng/mL (intervalo: 59.2-423.2 ng/mL), mayor que con rifaximina alfa (Figura 3). El área bajo la curva durante 24 horas (AUC_{0-t}) con rifaximina genérica fue en promedio 8.5 veces la de rifaximina- α . La biodisponibilidad sistémica relativa (AUC_{0-t} alfa/ AUC_{0-t} genérica $\times 100$) fue 10.8 ± 13.1 .

No se observaron efectos adversos en los perros durante el tiempo de observación.

DISCUSIÓN

La prueba de disolución es una herramienta importante para caracterizar el comportamiento de las formas farmacéuticas de sólidos orales. De hecho, la disolución de un fármaco en su forma

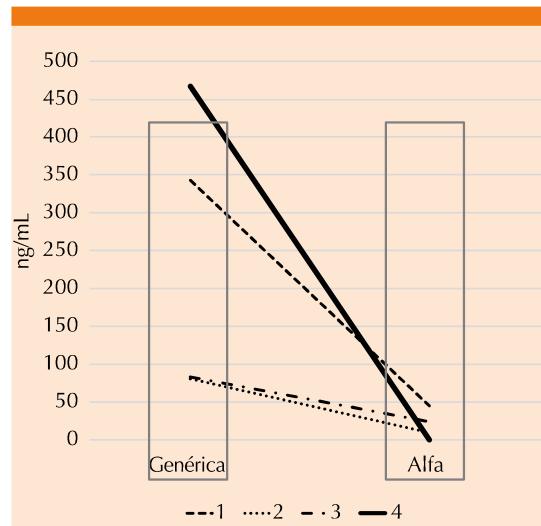


Figura 3. Concentración máxima ($C_{\text{máx}}$) individual con rifaximina genérica y con rifaximina de referencia (alfa). En todos los casos la $C_{\text{máx}}$ con rifaximina genérica fue más alta que con rifaximina α .

oral puede afectar su desempeño *in vivo*. Los perfiles de disolución *in vitro* de la rifaximina de referencia y la rifaximina genérica se investigaron a dos diferentes pH (4.5 y 6.8) y con dos concentraciones de surfactante (0.125 y 0.375%) de acuerdo con las guías aceptadas. Con base en los valores de la prueba $f2$, los resultados de este estudio evidenciaron que en cualquier condición probada, la rifaximina de referencia y la rifaximina genérica no son iguales en cuanto a sus perfiles de disolución.

Esta falta de similitud *in vitro* se confirmó también en los estudios de biodisponibilidad en perros. En estos estudios la rifaximina de referencia y la rifaximina genérica se administraron

Cuadro 2. Parámetros farmacocinéticos después de la administración de rifaximina genérica (100 g/kg) y rifaximina alfa (100 g/kg) por vía oral en perros Beagle

Medicamento	$C_{\text{máx}}$ (ng/mL)	$T_{\text{máx}}$ (h, mediana)	AUC (ng/mL/h)	AUC (ng/mL/h)	$T_{1/2}$ (h)	C_{24h} (ng/mL)
Rifaximina genérica	244 ± 193.3	1.5	835 ± 594	926 ± 658	6.1 ± 0.3	10.1 ± 8.2
Rifaximina alfa	30.5 ± 17.1	1	98 ± 56	106 ± 62	5.1 ± 2.6	0.85 ± 0.9

a perros a la misma dosis (100 mg/kg) en dosis única. Aunque se observó gran variabilidad inter-individual en la absorción sistémica de las dos formas de rifaximina, en todos los perros se apreció mayor exposición sistémica a la rifaximina genérica (kappa) que a la de referencia (alfa). De acuerdo con todos los parámetros farmacocinéticos, la absorción de esta rifaximina genérica identificada posteriormente como rifaximina kappa es al menos ocho veces superior a la de la rifaximina alfa.

La importancia de este hecho reside en la seguridad y en la eficacia. La mayor parte, si no es que todos, los estudios publicados que muestran que la rifaximina es segura, bien tolerada y eficaz en las distintas enfermedades gastrointestinales se han llevado a cabo con la rifaximina comercial en la mayor parte de los países occidentales, que es rifaximina alfa. Su seguridad, tolerabilidad y eficacia se han demostrado en la terapia aguda de la diarrea del viajero,^{11,12} en tratamientos a corto plazo únicos o repetidos en individuos con síndrome de intestino irritable,¹³⁻¹⁶ con tratamiento continuo a largo plazo en pacientes con cirrosis hepática,¹⁷⁻¹⁹ así como con la administración cíclica en sujetos con enfermedad diverticular del colon sintomática no complicada.²⁰⁻²²

En los pacientes con insuficiencia hepática, después de la administración de rifaximina alfa pueden observarse concentraciones plasmáticas varias veces mayores que en los individuos sanos, en relación con el grado de insuficiencia hepática.²³ Las concentraciones plasmáticas de rifaximina en estos pacientes siguen siendo bajas y seguras. Sin embargo, si se administrara una rifaximina cuya absorción es mayor, es posible que las concentraciones circulantes fueran mucho mayores, la seguridad en este caso no se ha demostrado.

La interacción con otros medicamentos de una rifaximina con mayor absorción podría ser otra

preocupación. La rifampicina induce varios citocromos P₄₅₀, incluyendo CYP3A4, por lo que puede incrementar el metabolismo de otros fármacos,²⁴ las investigaciones con rifaximina alfa a largo plazo en animales y a corto plazo en humanos no han mostrado alteraciones significativas de esta vía, probablemente por las insignificantes concentraciones sanguíneas.²⁵ Es otro aspecto desconocido con una rifaximina no alfa.

Una preocupación ha sido la inducción de cepas de *Mycobacterium tuberculosis* resistentes a la rifampicina en individuos con tuberculosis pulmonar o de otro órgano. Por un lado, se ha demostrado que esto no ocurre en presencia de concentraciones muy bajas de rifaximina,²⁶ por otro lado, una revisión de la susceptibilidad antimicrobiana de *M. tuberculosis* durante 10 años en Italia no mostró incremento en la resistencia a la rifampicina.²⁷ Podría ser un panorama distinto con una rifaximina de mayor absorción.

La eficacia del tratamiento con rifaximina alfa depende de su alta concentración en el lumen intestinal que alcanza alrededor de 8000 µg/mL después de tan sólo tres días de tratamiento con 800 mg/día de este fármaco.²⁶ Esta concentración es superior a la necesaria para obtener el efecto antimicrobiano de la mayor parte de las bacterias enteropatógenas.²⁸ El tratamiento del sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado es un ejemplo en el que la dosis mayor obtiene un mejor efecto terapéutico.²⁹ No hay datos de las concentraciones fecales de las rifaximinas no alfa.

En este estudio no se observaron efectos clínicos adversos en los animales estudiados, pero se les dio una dosis única.

En suma, se ignoran muchos aspectos de seguridad y de eficacia de otros polimorfos de rifaximina. Los datos obtenidos con rifaximina



alfa podrían no ser extrapolables a formas polimórficas diferentes.

Limitante del estudio. Esta investigación se hizo en perros y no en humanos. La farmacocinética no es necesariamente idéntica entre las diversas especies de animales y los humanos, sobre todo por su metabolismo,³⁰ aunque en este caso no haya razones de peso para pensar que el comportamiento farmacocinético de estos dos polimorfos de rifaximina sea muy diferente en los seres humanos. Los estudios farmacológicos en animales de experimentación son una práctica común en la investigación farmacológica y son elementos obligados en los estudios preclínicos.³¹

Financiamiento

La investigación fue financiada por Laboratorios Alfasigma SpA (Italia).

REFERENCIAS

1. Borka L, Halebian JK. Crystal polymorphism of pharmaceuticals. *Acta Pharm Jugosl* 1990;40:71-94.
2. Singhal D, Curatolo W. Drug polymorphism and dosage form design: a practical perspective. *Adv Drug Deliv Rev* 2004;56:335-347.
3. Peterson ML, Hickey MB, Zaworoto MJ, Almarsson O. Expanding the scope of crystal form evaluation in pharmaceutical science. *J Pharm Pharm Sci* 2006;9:317-326.
4. Aguiar AJ, Krc J, Kinkel AW, Samyn JC. Effect of polymorphism on the absorption of chloramphenicol palmitate. *J Pharm Sci* 1967;56:847-853.
5. Pandit JK, Gupta SK, Gode KD, Mishra B. Effect of crystal form on oral absorption of phenylbutazone. *J Int Pharm* 1984;21:129-132.
6. Bauer J, Spanton S, Henry R, Quich J, Dziki W, Porter W, et al. Ritonavir: an extraordinary example of conformational polymorphism. *Pharm Res* 2001;18:859-866.
7. Visconti GC, Campana M, Barbanti M, Grepioni F, Polito M, Confortini D, et al. Crystal forms of rifaximin and their effect on pharmaceutical properties. *Cryst Eng Comm* 2008;10:1074-1081.
8. Marzo A, Ismaili S. A randomised, crossover study to evaluate the safety and the pharmacokinetic profiles of a single dose (400 mg) of the amorphous rifaximin in comparison with a single dose (400 mg) of Normix® (rifaximin-polymorph- α) in healthy volunteers. *Dig Liver Dis* 2010;42S:S191-S192.
9. Blandizzi C, Visconti GC, Scarpignato C. Impact of crystal polymorphism on the systemic bioavailability of rifaximin, an antibiotic acting locally in the gastrointestinal tract, in healthy volunteers. *Drug Res* 2015;9:1-11.
10. Blandizzi C, Visconti GC, Marzo A, Scarpignato C. Is generic rifaximin still a poorly absorbed antibiotic? A comparison of branded and generic formulations in healthy volunteers. *Pharm Res* 2014;85:39-44.
11. Steffen R, Sack DA, Riopel L, Jiang ZD, Stürchler M, Ericsson CD et al. Therapy of travelers' diarrhea with rifaximin on various continents. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1073-1078.
12. Taylor D, Bourgeois A, Ericsson C, Steffen R, Jiang ZD, Halpern J et al. A randomized, double-blind, multicenter study of rifaximin compared with placebo and with ciprofloxacin in the treatment of travelers' diarrhea. *Am J Trop Med Hyg* 2006;74:1060-1066.
13. Pimentel M, Lembo A, Chey WD, Zakkos S, Ringel Y, Yu J, et al for the TARGET Study Group. Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation. *N Engl J Med* 2011;364:22-32.
14. Shah E, Kim S, Chong K, Lembo A, Pimentel M. Evaluation of harm in the pharmacotherapy of irritable bowel syndrome. *Am J Med* 2012;125:381-393.
15. Lembo AJ, Pimentel M, Rao SS, Schoenfeld D, Cash B, Weinstock B, et al. Efficacy and safety of repeat treatment with rifaximin for diarrhea-predominant irritable bowel syndrome (IBS). *Gastroenterology* 2016;151:1113-1121.
16. Cash BD, Pimentel M, Rao SSC, Weinstock L, Chang L, Heimanson Z, Lembo A. Repeat treatment with rifaximin improves irritable bowel syndrome-related quality of life; a secondary analysis of a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Ther Adv Gastroenterol* 2017;10:689-699.
17. Bass NM, Mullen KB, Sanyal A, Poordad F, Neff G, Leevy CP, et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med* 2010;362:1071-1081.
18. Mullen KD, Sanyal AJ, Bass NM, Poordad FE, 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;12:1390-1397.e2.
19. Bajaj JS, Barret 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.
20. Latella G, Pimpo MT, Sottile S, Zippi M, Viscido A, Chiaramonte M, et al. Rifaximin improves symptoms of acquired uncomplicated diverticular disease of the colon. *Int J Colorectal Dis* 2003;18:55-62.
21. Colecchia A, Vestito A, Pasqui F, Mazzella G, Roda E, Pistola F, et al. Efficacy of long term cyclic administration of the poorly absorbed antibiotic rifaximin in symptomatic

- uncomplicated colonic diverticular disease. *World J Gastroenterol* 2007;13:264-269.
22. Stallinger S, Eller N, Högenauer C. Non-interventional study evaluating efficacy and tolerability of rifaximin for treatment of uncomplicated diverticular disease. *Wien Klin Wochenschr* 2014;126:9-14.
23. Xifaxan® (rifaximin tablets 550 mg. NDA 22-554. Briefing document for Gastrointestinal Drugs Advisory Committee Meeting 23 February 2010. Available in https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2010/02255 Accessed on April 3rd, 2018
24. Gillum JG, Israel DS, Polk RE. Pharmacokinetic drug interactions with antimicrobial agents. *Clin Pharmacokinet* 1993;25:450-482.
25. Scarpignato C, Pelosini I. Experimental and clinical pharmacology of rifaximin, a gastrointestinal selective antibiotic. *Digestion* 2006;73(suppl 1):13-27.
26. Soro O, Pesce A, Raggi M, Debbia FA, Schito GC. Selection of rifampicin-resistant *Mycobacterium tuberculosis* does not occur in the presence of low concentration of rifaximin. *Clin Microbiol Infect* 1997;3:147-151.
27. Fietta A, Cascina A, Meloni F et al. A 10-year survey of *Mycobacterium tuberculosis* isolates in Pavia and their drug resistance: a comparison with other Italian reports. *J Chemother* 2002;14:33-40.
28. Novoa-Farías O, Frati-Munari AC, Peredo MA, Flores-Juárez S, Novoa-García O, Galicia-Tapia J, et al. Susceptibility to rifaximin and other antimicrobial agents of bacteria isolated from acute gastrointestinal infections in Mexico. *Rev Gastroenterol Mex* 2016;81:3-10.
29. Gatta L, Scarpignato C. Systematic review with meta-analysis: rifaximin is effective and safe for the treatment of small intestine bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45:604-616.
30. Lees P, Aliabadi FS. Rational dosing of antimicrobial drugs: animal versus humans. *Int J Antimicrob Agents* 2002;19:269-284.
31. Parvova I, Dauchev N, Hristov E. Animal models of human diseases and their significance for clinical studies of new drugs. *J Clin Med* 2011;4:19-29.

AVISO PARA LOS AUTORES

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

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