

Serie **Parasitosis**

Nitazoxanida



«El águila y la serpiente», tanka tibetano, colección privada.

- Clínica y Tratamiento de las Infecciones Intestinales por Protozoos**
St George's, University of London, Londres, Reino Unido. Pág. 3
- Nitazoxanida: un Fármaco de Amplio Espectro...**
Unidad de Medicina Familiar y Preventiva, Hospital Italiano, Buenos Aires, Argentina. Pág. 5
- Utilidad de la Nitazoxanida, Tizoxanida y Otros Tiazóolidos...**
Departments of Pathology, Hershey Medical Center, Hershey, EE.UU. Pág. 6
- La Nitazoxanida en Infecciones del Tracto Gastrointestinal...**
Case Western Reserve University School of Medicine, Cleveland, EE.UU. Pág. 7
- Efectividad de la Nitazoxanida para el Tratamiento de la Diarrea por *Cryptosporidium* spp. en Adultos Inmunocompetentes**
The Romark Institute for Medical Research, Tampa, EE.UU. Pág. 9
- Menor Duración de la Diarrea por Rotavirus en Niños...**
University of Cairo Children Hospital, El Cairo, Egipto. Pág. 11
- Infecciones Parasitarias Intestinales en Niños: Tratamiento...**
Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima. Pág. 13
- La Nitazoxanida en el Tratamiento de la Diarrea Persistente en Niños**
Children's Center for Digestive Health Care, Atlanta, EE.UU. Pág. 14
- Beneficios de la Nitazoxanida en la Diarrea Persistente y Enteritis por *Blastocystis hominis***
University of Zagazig, Benha Faculty of Medicine, Benha, Egipto. Pág. 16
- Usos de la Nitazoxanida, un Agente Tiazóolido Antiparasitario**
Children's Hospital, Boston, EE.UU. Pág. 18
- Tratamiento de Infecciones Parasitarias en Niños y Adultos...**
Department of Pediatrics, Maulana Azad Medical College, Nueva Delhi, India. Pág. 20
- Efectos de Nitazoxanida, Metronidazol y Albendazol sobre la Viabilidad y Estructura de Quistes de *Giardia lamblia***
Children's Hospital of Mexico "Federico Gómez", México DF, México. Pág. 22
- Evalúan la Eficacia de la Nitazoxanida, Antiparasitario de Amplio Espectro**
American College of Physicians and Infectious Disease Section, Houston, EE.UU. Pág. 23
- Importancia de la Nitazoxanida en la Terapéutica Antiparasitaria**
Baylor College of Medicine, Houston, EE.UU. Pág. 25
- Perspectiva de las Infecciones Parasitarias Intestinales...**
Liverpool School of Tropical Medicine, Liverpool, Reino Unido. Pág. 26
- Giardiasis y Criptosporidiosis en Niños: Tratamiento con Nitazoxanida**
College of Pharmacy, Idaho State University, Pocatello, EE.UU. Pág. 27
- Comparan la Eficacia de Nitazoxanida con Quinfamida, Mebendazol o Ambas en el Tratamiento de Parasitosis Intestinales en Pacientes Pediátricos**
Hospital «Dr. Leonel Ramírez García»; Colima, México. Pág. 28
- Giardiasis Sintomática: Comparación entre la Nitazoxanida y el Metronidazol en Niños del Norte del Perú**
Hospital General Cajamarca, Cajamarca, Perú. Pág. 29
- Estrategia de Erradicación de *Helicobacter Pylori* con la Combinación de Nitazoxanida, Subcitrato de Bismuto y Lansoprazol**
Hospital Español de México; México, DF, México. Pág. 31
- Eficacia y Seguridad de la Nitazoxanida en el Tratamiento de las Infecciones Parasitarias**
Faculty of Medicine, University of Alexandria, Alejandría, Egipto. Pág. 32
- Tratamiento de la Diarrea Causada por *Cryptosporidium parvum* con Nitazoxanida**
Benha Faculty of Medicine, Benha, Egipto. Pág. 33
- La Nitazoxanida es una Buena Alternativa de Tratamiento en la Infección por *Helicobacter pylori***
Laboratoire de Bactériologie, Hôpital Pellegrin, Bordeaux, Francia. Pág. 35
- Infecciones por Protozoos y Helmintos Tratadas con Nitazoxanida...**
Faculty of Medicine, National Autonomous University of Mexico, México DF, México. Pág. 36
- Analizan la Eficacia de Nitazoxanida para el Tratamiento de la Diarrea por *Cryptosporidium* en Pacientes con Sida**
The Romark Institute for Medical Research, Tampa, EE.UU. Pág. 37

NIXORAN®

Nitazoxanida

El antiparasitario de mayor espectro

1 *Fármaco* **2** *Tomas* **3** *Días de tratamiento*



¡¡ Todo bicho que camina va a morir con NIXORAN !!

Tolerancia superior a otros antiparasitarios

- Mayor efectividad que el metronidazol y el albendazol para el tratamiento de las giardiasis
- Eficacia similar al mebendazol para el tratamiento de las ascariasis
- Perfil de seguridad que justifica su utilización como terapéutica inicial



VALE+
SALUD



ROEMMERS

CONCIENCIA POR LA VIDA

www.roemmers.com.ar

Clínica y Tratamiento de las Infecciones Intestinales por Protozoos

Resumen objetivo elaborado
por el Comité de Redacción Científica de SIIC en base al artículo
Treatment Options for the Eradication of Intestinal Protozoa

del autor
Farthing MJG
integrante del
St George's, University of London, Londres, Reino Unido

El artículo original, compuesto por 10 páginas, fue editado por
Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology
3(8):436-445, Ago 2006

La nitazoxanida es útil para el tratamiento de la criptosporidiosis; el cotrimoxazol, contra *Cyclospora cayetanensis* e *Isoospora belli*; y el albendazol y la fumagilina, para tratar la microsporidiosis.

Los protozoos intestinales patógenos colonizan el intestino delgado o grueso de seres humanos y producen diarrea y otros síntomas. *Giardia intestinalis* y *Cryptosporidium parvum* colonizan el intestino delgado y tienen mayor impacto en los niños. *Entamoeba histolytica* es un patógeno del intestino grueso que afecta a todos los grupos de edad, pero con efectos más importantes en los adultos. Estos parásitos –principalmente *C. parvum* e *Isoospora belli*– producen efectos más graves en los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

Aún no existen vacunas para ninguna de las infecciones intestinales por protozoos. Por lo tanto, actualmente el manejo de estas patologías depende del empleo de antimicrobianos y de una adecuada respuesta inmunológica. Los protozoos intestinales de relevancia clínica incluyen *Entamoeba histolytica*, *Giardia intestinalis*, *Balantidium coli*, *Cryptosporidium parvum*, *Isoospora belli*, *Cyclospora cayetanensis*, *Sarcocystis* spp., *Enterocytozoon bieneusi* y *Encephalitozoon intestinalis*.

Giardia intestinalis

Este patógeno no invasivo (también llamado *G. lamblia* o *G. duodenalis*) produce infecciones agudas y crónicas. Las infecciones crónicas se asocian con síndrome de malabsorción, lo que en los niños puede conducir a retraso del crecimiento y del desarrollo; no obstante, lo más frecuente es la portación asintomática del parásito, común en áreas endémicas. En individuos inmunocompetentes, la erradicación de *G. intestinalis* depende de los mecanismos de defensa y de la administración de fármacos antiparasitarios con actividad frente a *Giardia*, lo que reduce la gravedad de los síntomas y la duración de la enfermedad. El tratamiento de pacientes asintomáticos es discutido.

Un metaanálisis reciente mostró que el esquema terapéutico de preferencia es un curso corto de un derivado nitroimidazólico como metronidazol (2 g/d por 3 días; eficacia 60% a 100%), tinidazol (2 g/d, única dosis), ornidazol o secnidazol. Los nitrofuranos (furazolidona) tienen menor eficacia que los nitroimidazoles, pero son útiles para el tratamiento de la giardiasis en los niños por los relativamente escasos efectos adversos y su disponibilidad como suspensión, aunque deben administrarse por 7 días. El albendazol también es eficaz para tratar la giardiasis en adultos (400 mg/d por 5 d) y niños.

La nitazoxanida tiene actividad antiparasitaria de amplio espectro, con eficacia contra giardiasis similar a la de nitroimidazoles; 100 a 200 mg 2 veces/d de nitazoxanida son tan efectivos como el esquema de metronidazol por 5 días en niños y adultos. La nitazoxanida es efectiva en la giardiasis resistente a metronidazol y

albendazol. Durante el embarazo, la droga de elección es la paromomicina (500 mg 3 v/d por 5 a 10 días).

Cryptosporidium spp.

Los pacientes con infección por VIH presentan un riesgo de infección por *C. parvum* del 10%. No obstante, este protozoo también produce brotes de diarrea transmitidos por el agua en individuos inmunocompetentes y diarrea en viajeros y niños. El principal avance en el tratamiento de la criptosporidiosis se produjo con la introducción de esquemas combinados para reducir la carga viral en pacientes con infección por VIH, que también alcanzaron la resolución de la diarrea por *C. parvum*. Las únicas drogas que mostraron beneficio clínico contra *Cryptosporidium* son la paromomicina y la nitazoxanida. La paromomicina se administra en esquemas de 500 mg 4 v/d por 7 a 14 días; algunos autores recomiendan una terapia de mantenimiento de 500 mg 2 v/d.

Un estudio aleatorizado y controlado con placebo confirmó la actividad de la nitazoxanida contra la criptosporidiosis en pacientes con sida: 500 mg 2 v/d y 1 g 2 v/d lograron la erradicación del parásito en el 63% y 67% de los pacientes, respectivamente. Otros estudios clínicos confirmaron la eficacia de la nitazoxanida contra esta infección parasitaria. La actividad antiparasitaria de amplio espectro de este fármaco permite su empleo empírico en lugares del mundo con dificultades para realizar estudios de laboratorio.

Los datos de un estudio, aleatorizado y controlado, efectuado en Zambia en pacientes con diarrea persistente asociada con VIH refieren que la administración de 800 mg de albendazol 2 v/d por 14 días redujo significativamente el número de días con diarrea durante un seguimiento de 6 meses, con remisión completa en el 26% de los pacientes. Además, el albendazol sería activo para la diarrea por *C. parvum* en pacientes con infección por VIH; en algunos pacientes permite erradicar la infección por completo.

Isoospora belli

Este protozoo coloniza el intestino delgado. Su importancia como patógeno en seres humanos se confirmó por su papel como agente oportunista en pacientes con sida. La isosporosis provoca diarrea autolimitada en pacientes inmunocompetentes y crónica en pacientes inmunocomprometidos.

La administración de cotrimoxazol (160 mg de trimetoprima y 800 mg de sulfametoxazol) 4 v/d durante 1 semana disminuye la diarrea y elimina el parásito en un gran número de pacientes. No obstante, el 50% de los pacientes presenta recaída, generalmente después de 12 semanas. Si bien el retratamiento suele ser efectivo, puede ser necesaria la administración profiláctica de cotri-

moxazol. La combinación de 25 mg de pirimetamina y 500 mg de sulfadoxina y la ciprofloxacina también han resultado eficaces.

Sarcocystis spp.

La infección por el coccidio *Sarcocystis hominis* es infrecuente. La biología de *Sarcocystis* es similar a la de *Isospora belli*. No obstante, su ciclo de vida requiere la infección de huéspedes intermedios (cerdos, ganado) y de huéspedes definitivos (seres humanos).

Los bradizoítos intracelulares de *Sarcocystis* spp. no pueden infectar nuevas células humanas, por lo que no existe riesgo de recrudescimiento. Por ello, la terapia específica es innecesaria. Los corticoides pueden ser útiles para el tratamiento de la reacción de hipersensibilidad tras la ruptura del quiste.

Cyclospora cayetanensis

Este parásito fue identificado por primera vez en la década del ochenta en personas con infección por VIH con diarrea persistente y antecedente de viajes al extranjero. En Nepal, se han descrito brotes estacionales en residentes extranjeros y viajeros. *C. cayetanensis* también puede transmitirse a través de comida contaminada, como las frambuesas. Provoca diarrea persistente tanto en personas inmunocompetentes como en aquellas con compromiso del sistema inmunitario. La diarrea puede persistir durante 1 a 8 días y asociarse con dolor abdominal, náuseas, vómitos y anorexia.

El cotrimoxazol administrado 2 v/d durante 7 días constituye el tratamiento de elección para la infección por *C. cayetanensis*. Este esquema erradica la infección en más del 90% de los individuos. En el resto de los pacientes, la curación se logra con 3 días adicionales de tratamiento. En pacientes que no pueden tolerar el cotrimoxazol, es adecuado el tratamiento con ciprofloxacina, aunque puede ser menos eficaz. La quimioprofilaxis con cotrimoxazol está indicada en pacientes inmunocomprometidos que sufren reinfecciones frecuentes con *Cyclospora* spp., o en aquellos que no obtienen curación de la infección con los esquemas de tratamiento estándar.

Enterocytozoon bieneusi

Se trata de organismos intracelulares pertenecientes a la clase Microspora, obligados formadores de esporas. La infección se limita al intestino delgado, principalmente al duodeno distal o al íleon; y raramente se produce fuera del contexto de la diarrea asociada con el sida. El albendazol constituye el tratamiento de elección, con un régimen de 400 mg 2 v/d durante 4 semanas; se obtiene mejoría de los síntomas y reducción de la carga parasitaria en las heces, pero no hay erradicación; en pacientes que alcanzan respuesta clínica, la recaída es frecuente un mes después de la interrupción del tratamiento. La fumagilina inhibe la angiogénesis y el crecimiento de microsporidiosis *in vitro*; un estudio aleatorizado y controlado con placebo en pacientes con sida e infección con *E. bieneusi* mostró mejoría sintomática y depuración del parásito con el tratamiento con 60 mg/d de fumagilina durante 14 días.

Encephalitozoon intestinalis

Pertenece a la clase Microspora. En pacientes con infección por VIH, el albendazol en dosis de 400 mg 2 v/d durante 4 semanas puede aliviar los síntomas y erradicar el parásito.

Entamoeba histolytica

La amebiasis o entamoebiasis afecta a aproximadamente 500 millones de personas en todo el mundo y se asocia con una mortalidad anual de 40 000 a 110 000 personas. La infección por *Entamoeba histolytica* puede variar desde la portación asintomática hasta enfermedad invasiva grave. En la mayoría de las personas infectadas por *E. histolytica* la infección se resuelve espontáneamente; y sólo el 10% presenta colitis, que puede ser leve a grave, incluso fulminante con perforación colónica. La forma más común de amebiasis invasiva es el absceso amebiano hepático; desde allí puede extenderse a la cavidad pleuropulmonar y pericárdica. En pacientes inmunocomprometidos, puede diseminarse y afectar incluso los huesos y el cerebro.

El tratamiento de los parásitos localizados en la luz intestinal incluye paromomicina, furoato de diloxanida y yodoquinol. Los nitroimidazoles (metronidazol) tienen eficacia en el tratamiento de la enfermedad invasiva, pero la efectividad es menor en las formas intestinales o lumbinales. Estos fármacos son de elección para el tratamiento de la colitis (750 a 800 mg de metronidazol 3 v/d por 5 a 10 días o 2 g/d de tinidazol durante 3 días; seguidos por un amebicida luminal) y del absceso hepático (750 a 800 mg de metronidazol 3 v/d por 10 días o tinidazol seguido de un amebicida luminal). La cirugía está indicada en pacientes con ruptura del absceso, sobreinfección bacteriana o inaccesibilidad por vía percutánea.

Balantidium coli

Produce infecciones similares a las amebianas, incluso colitis grave. El principal reservorio animal son los cerdos. Para su tratamiento se emplea tetraciclina en dosis de 500 mg 4 v/d por 10 días.

Blastocystis hominis

Este parásito puede coexistir con su huésped sin producir diarrea, o causar diarrea aguda o crónica. Parece ser más prevalente en pacientes inmunocomprometidos. La vía de transmisión es fecal-oral. El cotrimoxazol 2 v/d durante 7 días logra erradicar el parásito en más del 90% de los pacientes sintomáticos. Una nueva droga promisoriosa para su tratamiento es la nitazoxanida. El metronidazol es efectivo en algunos pacientes.

Conclusiones

Las infecciones por parásitos intestinales pueden ser graves en personas con deterioro de la inmunidad celular, como sucede en los pacientes con VIH. Sin embargo, el impacto clínico de estas infecciones se ha reducido con el empleo de la terapia antirretroviral de gran actividad. La nitazoxanida es eficaz para el tratamiento de la criptosporidiosis y efectiva y segura en niños. El cotrimoxazol es útil para tratar las infecciones por *C. cayetanensis* e *I. belli*. Para el tratamiento de la microsporidiosis se pueden utilizar el albendazol y la fumagilina.

Utilidad de la Nitazoxanida, Tizoxanida y Otros Tiazólidos contra Bacterias Anaerobias

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIC en base al artículo

Activities of Tizoxanide and Nitazoxanide Compared to Those of Five Other Thiazolides and Three Other Agents Against Anaerobic Species

de los autores

Pankuch GA y Appelbaum PC

integrantes del

Departments of Pathology, Hershey Medical Center, Hershey, EE.UU.

El artículo original, compuesto por 6 páginas, fue editado por

Antimicrobial Agents and Chemotherapy

50 (3):1112-1117, Mar 2006

Los resultados de este estudio *in vitro* sugieren que nitazoxanida, tizoxanida, RM 4807 y RM 4809 son potencialmente útiles para el tratamiento de las infecciones por clostridium, particularmente de la colitis pseudomembranosa.

Durante varias décadas, el metronidazol fue utilizado en el tratamiento de infecciones por gérmenes anaerobios –con excepción de infecciones por patógenos grampositivos no formadores de esporas (habitualmente microaerófilos), amebiasis y giardiasis–. Asimismo, este agente se utiliza ampliamente en pacientes con colitis pseudomembranosa, aunque en estos casos se han referido altas tasas de recidiva. El prospecto del metronidazol advierte sobre el efecto carcinogénico en animales, sobre interacciones farmacológicas (con warfarina, fenitoína, fenobarbital, cimetidina y litio) y efectos adversos considerables (náuseas, neuropatía periférica, leucopenia, convulsiones y candidiasis vaginal, entre otros).

Los antibacterianos del grupo de los tiazólidos son conocidos desde hace varios años; entre ellos se encuentra la nitazoxanida, que se absorbe moderadamente a nivel del tracto digestivo (el 33% se elimina por orina y el 67% por heces). Se trata de fármacos con mayor espectro de actividad en comparación con el metronidazol; por ejemplo, son eficaces frente a bacterias anaerobias, contra *Helicobacter pylori* y contra todos los protozoarios intestinales. La nitazoxanida está aprobada para pacientes mayores de 1 año con diarrea por *Giardia lamblia* y *Cryptosporidium parvum*.

En este estudio se compara la actividad *in vitro* contra 412 especies de bacterias anaerobias de la nitazoxanida, tizoxanida (Tx) y otros 5 tiazólidos –denitrotizoxanida (DNx), RM 4803, RM 4807, RM 4809 y RM 4819– con la de amoxicilina-clavulánico (A/C; 1:2), clindamicina y metronidazol. Los 7 tiazólidos se disolvieron en dimetilsulfóxido. Los gérmenes anaerobios eran cepas clínicas aisladas entre 2002 y 2005 de muestras de infecciones de heridas, sangre, tracto respiratorio inferior e infecciones del tracto genital femenino. Las bacterias (también *Clostridium difficile*) se aislaron de 4 centros médicos diferentes y fueron, por lo tanto, clones distintos. En todos los casos la identificación de las bacterias se realizó por procedimientos convencionales; después de la dilución en agar se efectuó prueba de susceptibilidad según el último procedimiento recomendado por el CLSI (antes conocido como el *National Committee for Clinical Laboratory Standards*). Las cepas utilizadas para control de calidad incluyeron *Bacteroides fragilis* ATCC 25285, *B. thetaiotamicron* ATCC 29741 y *Eubacterium lentum* 43055.

La nitazoxanida, Tx, RM 4807 y RM 4809 fueron igualmente eficaces contra todos los grupos de anaerobios, con excepción de bacilos grampositivos no formadores de esporas (en realidad, por lo general microaerófilos). La concentración inhibitoria mínima (CIM) de los 4 agentes frente a *B. fragilis* estuvo entre los 0.12

y 4 µg/ml, mientras que fue mayor contra *Prevotella bivia*, *P. disiens*, *P. intermedia*, *P. buccalis* y *P. corporis* (0.5 a 16 µg/ml) en comparación con *P. melaninogenica* (0.12 a 5 µg/ml) y otras prevotelas (0.12 a 4 µg/ml). Estos agentes fueron más eficaces contra *Fusobacterium nucleatum* y *F. necrophorum* (0.06 a 2 µg/ml) respecto de *F. mortiferum* y *F. varium* (0.5 a 16 µg/ml); y fueron eficaces contra cocos grampositivos anaerobios (0.12 a 2 µg/ml) y cocos gramnegativos (2 a 8 µg/ml). En cambio, la eficacia fue baja contra todas las bacterias anaerobias grampositivas no formadoras de esporas (con excepción de cepas de *Eubacterium*). Los 4 agentes mostraron eficacia frente a cepas de *Clostridium*; la CIM contra los 10 tipos de *C. difficile* evaluados fue inferior (0.015 y 0.5 µg/ml).

Por lo general, la CIM de metronidazol contra *B. fragilis* estuvo 1 a 2 diluciones por debajo, mientras que para la mayoría de las cepas de *Prevotella* la CIM estuvo 1 a más de 3 diluciones por debajo. En cambio, la CIM de metronidazol fue semejante a la de los tiazólidos contra *F. nucleatum* y *F. necrophorum*. La CIM también fue similar en el caso de cocos anaerobios grampositivos y *C. perfringens*. No obstante, los tiazólidos tuvieron CIM más baja que metronidazol contra las 10 cepas de *C. difficile* evaluadas.

DNx, RM 4803 y RM 4819 no resultaron significativamente útiles contra el grupo anaerobio; en cambio, A/C fue eficaz contra todos estos gérmenes. Se observó resistencia contra clindamicina entre *B. fragilis* y *Clostridium*; en cambio, metronidazol tuvo eficacia contra todas las cepas, con excepción de bacilos grampositivos no formadores de esporas. La CIM de los 4 tiazólidos activos fue mayor contra el grupo de anaerobios gramnegativos no bacteroides respecto de miembros del grupo de *Bacteroides fragilis*.

La nitazoxanida, Tx, RM 4807 y RM 4809 son integrantes del grupo de los agentes tiazólidos con actividad *in vitro* e *in vivo* contra microorganismos anaerobios, entre ellos protozoarios. En una investigación anterior se comprobó que todas las bacterias anaerobias inhibidas por nitazoxanida mostraban CIM_{90%} de 0.06 a 4 µg/ml; la única excepción fue *Propionibacterium*, con una CIM_{90%} de 16 µg/ml. La CIM_{90%} de nitazoxanida fue de 0.5 µg/ml contra *B. fragilis*, de 0.06 µg/ml contra *C. difficile* y de 0.5 µg/ml contra *C. perfringens*. La actividad de metronidazol fue comparable a la de nitazoxanida, con excepción de las especies de *Bifidobacterium* –frente a las cuales fue muy poco eficaz– y *Propionibacterium* –resistentes a metronidazol–. La Tx fue menos útil que nitazoxanida, con excepción del grupo *B. fragilis*.

Los hallazgos de la presente investigación sugieren que la nitazoxanida, Tx, RM 4807 y RM 4809 podrían ser útiles en el trata-

miento de infecciones por *Clostridium*, especialmente en pacientes con colitis pseudomembranosa causada por la toxina de *C. difficile*. Sin embargo, se requieren más investigaciones para confirmar los resultados observados en esta oportunidad; asimismo, son necesarios mayores datos sobre las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas e información experimental para

establecer con precisión el papel de estos agentes en el tratamiento de infecciones por gérmenes anaerobios.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2007
www.siicsalud.com

Nitazoxanida: un Fármaco de Amplio Espectro para el Tratamiento de Parasitosis Intestinales

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIC en base al artículo

Nitazoxanida: Antiparasitario de Amplio Espectro para las Parasitosis Intestinales

del autor

Baran P

integrante de la

Unidad de Medicina Familiar y Preventiva, Hospital Italiano, Buenos Aires, Argentina

El artículo fue consultado en la página web

www.foroaps.org

La nitazoxanida es un antiparasitario de amplio espectro, útil para tratar la mayoría de las parasitosis intestinales en Sudamérica.

La nitazoxanida es un antiparasitario de uso casi universal que cubre la mayoría de las parasitosis intestinales prevalentes en Sudamérica. Los autores resumen y comentan las novedades provenientes de artículos recientes publicados en *The Lancet* y *Current Infectious Disease*. La Universidad de Buenos Aires realizó un estudio multidisciplinario que evaluó la portación de parasitosis en niños de barrios de escasos recursos de esa ciudad argentina. El 83% de los niños está parasitado y el 53% tiene poliparasitosis. Uno de cada 4 niños tiene simultáneamente 3 o más parásitos. Estos datos son similares a los de estudios anteriores (1998) realizados en zonas menos urbanas, los cuales informaron que el 40% de los niños estaba afectado por más de 1 parásito. Las parasitosis de mayor prevalencia en estos estudios son ascariidiosis, oxiuriasis y giardiasis.

Los médicos suelen efectuar tratamiento empírico de las parasitosis debido a que no cuentan con exámenes de laboratorio parasitológicos o ni siquiera los solicitan. La única forma de detectar correctamente *Giardia* es mediante la técnica de concentración. El tratamiento empírico de elección es el mebendazol durante 3 días, con lo que quedan excluidas las giardiasis, que constituyen el 15% a 20% de las parasitosis en los menores de 10 años.

La nitazoxanida, del grupo de los nitrozoles, es un antiparasitario de amplio espectro que se introdujo en el mercado en la década del setenta. Este fármaco es activo frente a la mayoría de los helmintos (*Ascaris*, oxiuros y *Giardia*), diversos protozoos y amebas. Desde comienzos de los años noventa se la

utiliza en América Central y del Sur. En los EE.UU., fue aprobada por la *Food and Drug Administration* para el tratamiento de la diarrea por *Cryptosporidium* en niños y por *Giardia* en niños y adultos.

Entre 1998 y 2003 se realizaron 7 estudios sobre el tratamiento de *Giardia* con nitazoxanida, obteniéndose una respuesta global del 84% y una eficacia equivalente a la del mebendazol y el metronidazol. Otra ventaja del uso de nitazoxanida reside en su bajo costo. Un tratamiento antiparasitario con marcas conocidas de metronidazol y mebendazol cuesta 59 pesos argentinos, en tanto que el tratamiento con nitazoxanida tiene un costo de 19 pesos argentinos. Por lo tanto, las ventajas de la nitazoxanida consisten en la cobertura frente a giardiasis, oxiuriasis y ascariidiasis—las tres parasitosis más frecuentes encontradas en Sudamérica—, los escasos efectos colaterales y su precio económico.

En conclusión, el esquema ideal de seguimiento de una parasitosis debe basarse en la sospecha clínica. En primer lugar, se debe solicitar un estudio parasitológico seriado con técnica de concentración y prueba de Graham. El tratamiento se adecua al germen encontrado. El tratamiento empírico con mebendazol no protege contra ciertos parásitos presentes en la zona de estudio. Posiblemente, la nitazoxanida represente un paso adelante por su amplio espectro y su bajo costo.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2007
www.siicsalud.com

La Nitazoxanida en Infecciones del Tracto Gastrointestinal por Protozoos, Helmintos y Bacterias

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIC en base al artículo

Use of Nitazoxanide for Gastrointestinal Tract Infections: Treatment of Protozoan Parasitic Infection and Beyond

Del autor

Bobak DA

integrante de la

Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, Case Western Reserve University School of Medicine, Case Medical Center, Cleveland, EE.UU.

El artículo original, compuesto por 5 páginas, fue editado por

Current Infectious Disease Reports

8(2):91-95, Mar 2006

El tratamiento con nitazoxanida podría reducir el impacto de las infecciones gastrointestinales causadas por protozoos y helmintos –especialmente en niños– y por bacterias como *Helicobacter pylori* y *Clostridium difficile*.

Las infecciones entéricas por protozoos, como la giardiasis y la criptosporidiosis, constituyen las formas más comunes y prevalentes de las infecciones gastrointestinales parasitarias en todo el mundo. Sin embargo, las terapias efectivas disponibles para estas parasitosis son escasas y suelen tener un perfil de efectos colaterales poco adecuado para la dosis y duración requeridas para su actividad óptima. En los años setenta, se introdujo un nuevo grupo de compuestos antiparasitarios: los nitrotriazoles. Uno de ellos, la nitazoxanida, tiene un amplio espectro de actividad frente a diversos parásitos protozoarios y metazoarios (helmintos). La droga fue aprobada en los EE.UU. para tratar infecciones por parásitos de los géneros *Cryptosporidium* y *Giardia*. Además, tiene significativa actividad *in vitro* e *in vivo* contra ciertos patógenos bacterianos (*Bacteroides*, *Clostridium*, *Helicobacter pylori*), protozoos (*Balantidium coli*, *Blastocystis hominis*, *Cyclospora cayetanensis*, *Entamoeba histolytica/dispar*, *Enterocytozoon bieneusi*, *Isospora belli*), nematodos (*Ancylostoma duodenale*, *Ascaris lumbricoides*, *Enterobius vermicularis*, *Strongyloides stercoralis*, *Trichuris trichiura*) y cestodos y trematodos (*Echinococcus granulosus/multilocularis*, *Fasciola hepatica*, *Hymenolepis nana*, *Taenia saginata*). Desde principios de los años noventa, la nitazoxanida se utiliza en América Central y del Sur. En los EE.UU. fue aprobada por la *Food and Drug Administration* (FDA) para el tratamiento de la diarrea provocada por *Cryptosporidium* en niños y por *Giardia* en niños y adultos. Además, los datos preliminares de algunos estudios indican que es efectiva para el tratamiento de la diarrea por *Clostridium difficile*.

Farmacología de la nitazoxanida

La nitazoxanida se presenta en comprimidos de 500 mg y en suspensión de 100 mg/5 ml para su administración oral. Una vez ingerida es hidrolizada a tizoxanida (su metabolito activo), que luego es glucuronizada. La dosis recomendada de nitazoxanida, cada 12 horas y por 3 días, es de 100 mg en suspensión oral para niños entre 1 y 3 años, de 200 mg en suspensión oral para los de 4 a 11 años, de 500 mg en suspensión oral o comprimidos para niños \geq 12 años y de 500 mg para adultos.

La suspensión oral y los comprimidos de nitazoxanida deben ser ingeridos con las comidas para optimizar la absorción y la biodisponibilidad (que varía entre el 50% y 70%). Las concentraciones plasmáticas máximas de tizoxanida y del glucurónido de tizoxanida se alcanzan entre 1 y 4 horas luego de la ingestión. Los metabolitos activos presentan 99% de unión a proteínas y no parecen tener interacción con las vías enzimáticas del sistema citocromo P450. Las vías de eliminación son fecal (66%)

y renal (33%). El principal mecanismo de acción parece involucrar la inhibición de la vía energética anaeróbica del patógeno.

La nitazoxanida suele ser bien tolerada y presenta un perfil de efectos adversos leve. Los efectos adversos habituales, con una incidencia de 1% a 10%, son los gastrointestinales (dolor abdominal, diarrea, náuseas) y del sistema nervioso central (cefaleas). Los efectos adversos, con una incidencia $<$ 1%, comprenden: fiebre, escalofríos, diaforesis; hipoestesia, mareos; taquicardia, síncope; faringitis, epistaxis, rinitis; anorexia, elevación de los niveles de ALAT, vómitos, dispepsia; disuria, aumento de la creatinina sérica; mialgias, artralgias; anemia y leucocitosis.

No se conocen interacciones con otras drogas y no se han realizado estudios en pacientes con alteraciones de las funciones renal o hepática. La nitazoxanida no tuvo efectos significativos sobre la fertilidad o mutagénesis en trabajos con animales o *in vitro*, pero no se realizaron estudios clínicos en seres humanos. Sobre la base de los estudios en animales, la nitazoxanida fue clasificada dentro de la categoría B para el riesgo teratogénico durante el embarazo. No se han efectuado estudios controlados o a gran escala en mujeres embarazadas y tampoco se sabe si se excreta algún metabolito activo con la leche materna. No se efectuaron estudios de eficacia y seguridad en niños menores de 1 año o en pacientes mayores de 65 años. La nitazoxanida tiene una amplia ventana terapéutica (DL50 $>$ 10 g/kg en animales).

Tratamiento de las infecciones gastrointestinales por protozoarios

La infección por *Giardia lamblia* o *intestinalis*, un parásito del tracto intestinal, es una de las más prevalentes a nivel mundial entre las producidas por protozoarios en los seres humanos. Este parásito infecta a niños y adultos tanto inmunocompetentes como inmunocomprometidos. *Giardia* suele ser hallada en la mayoría de las fuentes de agua dulce y provoca enfermedad diarreica endémica y epidémica. Las infecciones por *Giardia* pueden ser asintomáticas, con resolución espontánea; sin embargo, cuando se trata de procesos crónicos pueden causar náuseas, anorexia, diarrea, malabsorción y pérdida de peso. La base del tratamiento para esta infección ha sido por décadas el metronidazol. No obstante, entre 1998 y 2003 se han publicado 7 informes sobre los efectos del tratamiento de *Giardia* con nitazoxanida. La mayoría de los estudios se realizaron en niños y la tasa de respuesta global –determinada por la eliminación de los parásitos– resultó aproximadamente del 84% (entre 64% y 94%). La eficacia de la nitazoxanida ha sido equivalente a la del mebendazol o la quinifamida. Sólo se

publicó un estudio comparativo entre nitazoxanida y metronidazol realizado en 110 niños peruanos con edades comprendidas entre los 2 y 11 años; las tasas de curación no fueron significativamente diferentes entre ambos agentes. Los datos preliminares sugieren que la nitazoxanida podría tener actividad frente a la cepa de *Giardia* resistente al metronidazol, la cual es poco común.

La criptosporidiosis es otra infección parasitaria intestinal adquirida por el agua. La mayoría de los casos en huéspedes normales son asintomáticos o leves y generalmente autolimitados. Sin embargo, se trata de una causa significativa de diarrea grave en pacientes inmunocomprometidos, especialmente en aquellos con enfermedad por VIH avanzada o inmunodeficiencias congénitas o adquiridas. La mayoría de los casos de criptosporidiosis se deben a *Cryptosporidium parvum*, aunque se han informado al menos otras 5 especies como causa de enfermedad en los seres humanos. Los agentes terapéuticos empleados hasta la fecha para tratar la infección en pacientes inmunocomprometidos incluyen azitromicina, claritromicina, rifabutina, praziquantel, diclazuril y paromomicina. Sin embargo, no existen pruebas convincentes respecto de su eficacia, con excepción probablemente de la paromomicina. La experiencia prometedora, aunque limitada, con nitazoxanida condujo a la aprobación de esta droga por la FDA en los EE.UU. para el tratamiento de la criptosporidiosis en niños inmunocompetentes de entre 1 y 11 años. Por otra parte, si bien existe un gran número de informes y experiencias que sugieren que la nitazoxanida, especialmente en altas dosis, podría mejorar la evolución de la criptosporidiosis en pacientes con infección por VIH, no hay pruebas suficientes que permitan aprobar su uso para esta indicación. La droga sólo fue aprobada para tratar la criptosporidiosis y la giardiasis. No obstante, en otras partes del mundo, la nitazoxanida es utilizada ampliamente para una gran variedad de infecciones parasitarias gastrointestinales.

Actividad contra helmintos gastrointestinales

La nitazoxanida muestra una significativa actividad parasiticida *in vitro*, tanto contra helmintos como contra protozoarios; asimismo, hay experiencia a escala mundial en el tratamiento de infecciones por nematodos. Los resultados de estudios con nitazoxanida en el tratamiento de niños y adultos con infección por *Ascaris lumbricoides* en Perú, México y Egipto muestran tasas de eliminación parasitaria (50% a 100%) y de mejoría clínica comparables con los agentes estándar como el albendazol. Estudios similares en estos mismos países informaron tasas de respuesta equivalentes o superiores en pacientes con infecciones por *Trichuris trichiura*.

Varios trabajos sugieren que la nitazoxanida podría constituir una opción terapéutica para ciertas infecciones por cestodos y trematodos. Los datos de los estudios citados previamente mostraron tasas de eliminación parasitaria relativamente altas para

el tratamiento de infecciones por *Hymenolepis nana* y *Taenia saginata*. Los resultados de estudios *in vitro* con especies de *Echinococcus* indican un papel clínico futuro también para este tipo de infecciones.

La infección por *Fasciola* es difícil de tratar y actualmente no existen terapias efectivas. Los resultados de 3 estudios en niños y adultos con esquemas terapéuticos de 6 o 7 días con nitazoxanida son promisorios, con altas tasas de eliminación de parásitos.

Tratamiento de infecciones gastrointestinales bacterianas: *H. pylori* y *C. difficile*

La nitazoxanida es un agente antiparasitario inusual, dado que presenta a su vez un amplio espectro de actividad antibacteriana, especialmente contra *H. Pylori*, y una gran variedad de bacterias anaerobias, incluida *C. difficile*. Megraud y colaboradores hallaron que la nitazoxanida y sus metabolitos presentaban concentraciones inhibitorias mínimas equivalentes al metronidazol contra la mayoría de las cepas de *H. Pylori*, sin resistencia cruzada con aquél. Los resultados de estudios clínicos mostraron buena tolerabilidad de la nitazoxanida en pacientes con infección resistente por *H. pylori*; sin embargo, como agente único no logró erradicar la portación de la bacteria en estos sujetos. Actualmente se evalúa su empleo en protocolos de terapia combinada.

Un estudio clínico aleatorizado a doble ciego evaluó la utilidad de la nitazoxanida como opción alternativa para el tratamiento de la infección por *C. difficile*. Se comparó el efecto de metronidazol (250 mg, 4 veces por día durante 10 días) con nitazoxanida (500 mg 2 veces por día durante 7 o 10 días); la tasa de respuesta clínica fue equivalente en los dos tratamientos (82.5% y 89.5%, respectivamente).

Conclusiones

La nitazoxanida constituye un paso adelante en el tratamiento de las infecciones gastrointestinales debido a su eficacia contra organismos de difícil tratamiento, como *Cryptosporidium*, y a su amplio espectro de actividad, incluidos los principales tipos de parásitos gastrointestinales. El empleo de este agente antiparasitario relativamente poco costoso en todo el mundo puede ser útil para reducir el impacto de las infecciones gastrointestinales por protozoarios y helmintos, especialmente en niños. Además, podría ser útil para el tratamiento de infecciones gastrointestinales por bacterias como *H. pylori* y *C. difficile*.

Efectividad de la Nitazoxanida para el Tratamiento de la Diarrea por *Cryptosporidium* spp. en Adultos Inmunocompetentes

Resumen objetivo elaborado
por el Comité de Redacción Científica de SIIC en base al artículo

Effect of Nitazoxanide in Diarrhea and Enteritis Caused by *Cryptosporidium* Species

de los autores

Rossignol J, Kabil SM, El-Gohary Y, Younis AM

integrantes del

The Romark Institute for Medical Research, Tampa, EE.UU.; University of Zagazig, Benha, Egipto; University of Alexandria, Alejandría, Egipto; University of Cairo, El Cairo, Egipto

El artículo original, compuesto por 5 páginas, fue editado por

Clinical Gastroenterology and Hepatology

4(3):320-324, Mar 2006

La nitazoxanida administrada durante 3 días es efectiva para el tratamiento de la diarrea por *Cryptosporidium* spp. en pacientes mayores de 12 años sin inmunodeficiencias.

El protozoo intracelular *Cryptosporidium* es un coccidio que con frecuencia provoca diarrea y enteritis crónicas; no obstante, es subdiagnosticado. Si bien en principio la infección por *Cryptosporidium* fue considerada una enfermedad limitada a pacientes con sida, actualmente en los EE.UU. es endémica, con presencia de anticuerpos en 20% a 65% de la población, lo que sugiere exposición reciente. La vía de transmisión de este parásito es fecal-oral, igual que con otras infecciones entéricas por protozoos, por contacto interpersonal o ingestión de agua o alimentos contaminados. La dosis infectante es baja; además, los ovoquistes de este parásito son muy resistentes a la cloración. La transmisión por alimentos o entre personas parece asociarse con mayores dosis de exposición.

Los síntomas de infección por *Cryptosporidium* incluyen diarrea, fiebre, cólicos abdominales, náuseas, vómitos y pérdida de peso, y son más graves en pacientes con compromiso del sistema inmunitario. Otros factores que influyen en la mayor gravedad del cuadro son la virulencia de la cepa, el número de parásitos ingeridos y el nivel inmunitario. El subdiagnóstico de la infección por *Cryptosporidium* se atribuye, en parte, a la dificultad para identificar ovoquistes en las muestras de materia fecal; a esto se suma la ausencia de un tratamiento efectivo, dado que las drogas antiprotozoos tradicionales –como el metronidazol– no han resultado eficaces para tratar esta infección.

La nitazoxanida es un tiazólido de amplio espectro contra patógenos entéricos como protozoos, bacterias anaerobias y virus. En los EE.UU. se comercializa para tratar la diarrea provocada por *Giardia lamblia* y *Cryptosporidium* spp. Actualmente se evalúa su utilidad para el tratamiento de la diarrea por rotavirus y *Clostridium difficile* y la enfermedad de Crohn. Los resultados de estudios clínicos a doble ciego y controlados con placebo demostraron que un esquema de 3 días de nitazoxanida es efectivo para el tratamiento de la diarrea y de la enteritis por protozoos como *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica* y *Blastocystis hominis*, y en la diarrea por *Cryptosporidium* en niños no inmunodeficientes.

Los autores realizaron un estudio a doble ciego y controlado con placebo para evaluar la efectividad de las tabletas y la suspensión oral de nitazoxanida en el tratamiento de la diarrea por *Cryptosporidium* spp. en adultos.

Pacientes y métodos

Participaron pacientes no inmunodeficientes mayores de 12 años que consultaron por diarrea en la Clínica Ambulatoria del Departamento de Hepatología, Gastroenterología y Enfermedades Infecciosas del Hospital Universitario de Benha y de Alejandría en la región del delta del Nilo, Egipto. Los participantes fueron

asignados al azar a una tableta de 500 mg o 25 ml de suspensión oral 100 mg/5 ml de nitazoxanida (500 mg), o una tableta de placebo, 2 veces por día, durante 3 días. El criterio de valoración principal fue la respuesta clínica al séptimo día de seguimiento. La respuesta clínica fue buena si se verificó la ausencia de síntomas, deposiciones acuosas, hematoquecia, y heces no formadas en las últimas 48 horas y la presencia ≤ 2 deposiciones blandas en las últimas 24 horas. El criterio de valoración secundario consistió en la respuesta microbiológica definida como erradicación –ausencia de ovoquistes de *Cryptosporidium* en una de 2 muestras de materia fecal recolectadas entre los días 7 y 10 del estudio– o persistencia.

Fueron incluidos los pacientes con diarrea (≥ 3 deposiciones/día) y ovoquistes de *Cryptosporidium* en la muestra de heces. Los criterios de exclusión comprendieron presencia de otros patógenos, embarazo, lactancia, empleo de drogas con actividad antiprotozoo dentro de las 2 semanas de ingreso al estudio y deficiencias inmunológicas. Las muestras de materia fecal fueron evaluadas mediante examen directo, posconcentración, con tinción de Ziehl-Neelsen e inmunofluorescencia para determinar causas parasitarias de diarrea y enteritis. También se realizó cultivo de heces para identificar causas bacterianas de diarrea que incluyeran *E. coli* adherente y toxigénica. Los pacientes debían ingerir la medicación junto con los alimentos y llevar un registro diario de las deposiciones y síntomas. Además de los fármacos, recibieron terapia de reemplazo hídrico y manejo nutricional y metabólico de la diarrea. A la semana de inicio del tratamiento, los participantes fueron evaluados clínicamente.

Resultados

Fueron incluidos 90 pacientes de ambos centros de estudios entre febrero de 2003 y octubre de 2004, de los cuales 4 fueron excluidos del análisis de eficacia debido a la ausencia de ovoquistes de *Cryptosporidium* en la muestra de materia fecal inicial. Los 86 pacientes incorporados en los análisis de eficacia presentaban *Cryptosporidium* como única causa de diarrea; no se hallaron otros patógenos bacterianos o parasitarios en las muestras de heces iniciales.

Los participantes asignados a ambos grupos de tratamiento no presentaron diferencias respecto de la edad, el sexo, la frecuencia de deposiciones, la consistencia de las heces, la duración de la diarrea o en el examen físico. Los síntomas referidos por los pacientes abarcaron dolor o cólicos abdominales (69%), moco en las heces (15%), náuseas (7%), vómitos (3%), tenesmo (3%), fiebre (2%) y distensión abdominal (2%). No se observaron diferencias significativas respecto de las tasas de respuesta entre los sujetos que recibieron tabletas y aquellos tratados con la suspensión de nitazoxanida. La diferencia en la tasa de respuesta clínica (tabletas activas/

suspensión activa) fue +9% y la diferencia en la tasa de respuesta microbiológica (tabletas activas/suspensión activa), +3%. Fueron incluidos 51 pacientes en Benha y 35 en Alejandría. En ambos sitios de estudio, las tasas de respuesta clínica y microbiológica proporcionales por grupo de tratamiento fueron similares. Las tasas de respuesta clínica en Benha fueron del 94% para la tableta de nitazoxanida, del 35% para la tableta de placebo y del 88% para la suspensión de la droga activa, mientras que en Alejandría fueron de 100%, 50% y 87%, respectivamente. La tasa de respuesta microbiológica en Benha fue del 89% para la tableta de nitazoxanida, del 29% para la tableta de placebo y del 94% para la suspensión de la droga activa; estos valores fueron del 100%, 50% y 87%, respectivamente, en Alejandría. La proporción de pacientes con buen estado general al día 14 fue del 100% con las tabletas de nitazoxanida, del 88% con la suspensión y del 36% en el grupo tratado con placebo. Todos los sujetos que presentaron buena respuesta clínica al séptimo día la mantuvieron en el día 14.

En un análisis secundario de eficacia se observaron tasas de respuesta clínica del 97% con la tableta activa, del 47% con la tableta de placebo y del 87% con la suspensión. Las tasas de respuesta microbiológica fueron de 90%, 43% y 90%, respectivamente. En cada caso, las tasas de respuesta permanecieron significativamente superiores para los grupos de tratamiento activo en comparación con los pacientes que recibieron placebo.

Del total de pacientes, 16 refirieron 1 o más efectos adversos, que incluyeron fatiga (tabletas de nitazoxanida, 2; suspensión de nitazoxanida, 2; y placebo, 2), somnolencia (1, 3 y 2, respectivamente), orina amarillenta (tabletas de droga activa, 1; placebo, 1), dolor abdominal (tabletas de nitazoxanida, 1; suspensión del agente en estudio, 1), cefaleas (tabletas de nitazoxanida, 1; placebo, 1), náuseas (suspensión de la droga activa, 1; placebo, 1), dispepsia (table-

tas de nitazoxanida, 1; suspensión del agente en estudio, 1), disuria (tabletas de nitazoxanida, 1), dolor lumbar (tabletas de la droga activa, 1) y distensión abdominal (suspensión de nitazoxanida, 1). Todos los efectos adversos fueron transitorios y de intensidad leve y ninguno requirió la interrupción del tratamiento.

Discusión

La diarrea y enteritis crónicas se asocian con morbilidad y costos económicos significativos en países desarrollados y con consecuencias a largo plazo en la salud en los países en desarrollo. Los resultados del presente estudio permitieron identificar a *Cryptosporidium* como causa de diarrea y enteritis persistente en adultos no inmunodeficientes. Además, se observó que esta enfermedad puede recibir tratamiento eficaz con un esquema corto de 3 días con nitazoxanida. La duración de los síntomas en los pacientes incluidos en este estudio fue de 4 a 100 días. Del total de pacientes tratados con tabletas de nitazoxanida, el 96% respondió al tratamiento con resolución completa de los síntomas luego de 7 días, en comparación con 41% de los pacientes que recibieron placebo ($p < 0.0001$), que no respondieron luego de 7 días y persistieron con la sintomatología a los 14 días, lo que señala la posible naturaleza crónica de esta enfermedad. La respuesta clínica tuvo buena correlación con la ausencia de ovoquistes de *Cryptosporidium* en muestras de materia fecal obtenidas luego del tratamiento. La nitazoxanida, concluyen los autores, es efectiva para tratar la diarrea y la enteritis causadas por *Cryptosporidium* spp. en adultos no inmunodeficientes y en pacientes pediátricos de al menos 12 años. La administración de este agente durante 3 días redujo significativamente la duración de los síntomas y la excreción de ovoquistes.

Menor Duración de la Diarrea por Rotavirus en Niños Tratados con Nitazoxanida durante Tres Días

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIC en base al artículo

Effect of Nitazoxanide for Treatment of Severe Rotavirus Diarrhoea: A Randomised Double-Blind Placebo-Controlled Trial

de los autores

Rossignol JF, Abu-Zekry M, Hussein A, Santoro MG

integrantes del

Romark Institute for Medical Research, Tampa, EE.UU.; Department of Pediatric Gastroenterology, University of Cairo Children Hospital, El Cairo, Egipto; Department of Biology, University of Rome-Tor Vergata, Faculty of Science, Roma, Italia

El artículo original, compuesto por 6 páginas, fue editado por

The Lancet

368(9530):124-129, Jul 2006

El tratamiento durante tres días con nitazoxanida reduce la duración de la infección por rotavirus en niños internados por diarrea grave.

El rotavirus constituye una causa frecuente de diarrea grave y de mortalidad en niños en todo el mundo. El tratamiento principal de la gastroenteritis por esta causa comprende la hidratación por vía oral y el mantenimiento de un adecuado balance hidroelectrolítico. Si bien hasta la fecha no existe una droga disponible para el tratamiento de la infección por rotavirus, el racecadotril –un inhibidor de encefalinasas que actúa sobre la hipersecreción intestinal– parece reducir las deposiciones y la duración de la diarrea. Además, el empleo temprano de probióticos disminuiría la duración de la enfermedad y la eliminación del rotavirus. El empleo de calostro bovino hiperinmune de vacas inmunizadas con rotavirus humano también ha reducido la duración y gravedad de la diarrea. En un plazo de 2 a 3 años podría estar disponible una vacuna; pero mientras tanto es primordial establecer un tratamiento efectivo.

La nitazoxanida fue aprobada en los EE.UU. para el tratamiento de la diarrea por *Cryptosporidium parvum* y *Giardia lamblia* en niños y adultos. También es efectiva para el tratamiento de la diarrea por *Entamoeba histolytica*, *Blastocystis hominis* y *Clostridium difficile*. Este agente inhibió la replicación de varios virus en estudios *in vitro*, lo que condujo al desarrollo clínico de nitazoxanida para el tratamiento de la hepatitis crónica B y C. Por ello, los autores realizaron un estudio para evaluar la actividad de tizoxanida –el metabolito activo circulante de nitazoxanida– contra el rotavirus en cultivo celular. A partir de sus hallazgos, efectuaron un trabajo preliminar aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo en pacientes pediátricos internados por gastroenteritis grave por rotavirus para evaluar el efecto de la nitazoxanida sobre la duración de la enfermedad.

Métodos

Se agregó tizoxanida (10 mg/ml) o placebo a células en cultivo infectadas por rotavirus SA-11 de simio. Luego se realizó un examen microscópico de las células infectadas y no infectadas para detectar el efecto citopático inducido por la infección viral. La tizoxanida presentó efecto citoprotector en las células infectadas por rotavirus por al menos 24 horas luego de la infección.

Los autores realizaron un trabajo aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo para evaluar la efectividad de la suspensión oral de nitazoxanida en pacientes pediátricos internados por enfermedad grave por rotavirus. El criterio de valoración principal fue el tiempo desde la primera dosis de nitazoxanida hasta la resolución de la enfermedad, definida como alivio de todos los síntomas gastrointestinales asociados con infección por rotavirus, sin requerimiento de tratamiento antimotilidad o paliativo durante al menos 72 horas. Se llevó a cabo el seguimiento de los pacientes durante 14 días.

Fueron incluidos niños menores de 12 años internados en el Departamento de Gastroenterología del Hospital de Niños de El Cairo por diarrea acuosa grave (al menos 3 deposiciones líquidas diarias positivas para rotavirus). Fueron excluidos los pacientes con diarrea por otras causas o con enfermedades graves. Las muestras fecales fueron evaluadas para la detección de los patógenos causales. Fueron incluidos en el estudio los pacientes con muestras positivas para rotavirus. Se realizó examen físico que incluyó la medición del peso corporal y de la temperatura antes de iniciar el tratamiento. Se administraron 10 ml de droga activa (200 mg de nitazoxanida) 2 veces por día durante 3 días en pacientes entre 4 y 11 años, 5 ml (100 mg de nitazoxanida) 2 veces por día en pacientes entre 12 y 47 meses, y 0.375 ml/kg (7.5 mg/kg de nitazoxanida) 2 veces por día en pacientes < 12 meses. Además, los pacientes recibieron terapia de reemplazo de fluidos y tratamiento nutricional.

Se registró el número y la consistencia de las deposiciones junto con la presencia de otros síntomas y efectos adversos durante los 7 días de estudio. Los pacientes retornaron al hospital el día 14 para la evaluación final. Las muestras de materia fecal tomadas al inicio fueron examinadas mediante ensayo de inmunoenzima para la detección de virus entéricos que incluyeran rotavirus, adenovirus y norovirus. También se utilizó examen microscópico –para la visualización de parásitos y huevos–, tinción de Ziehl-Neelsen, inmunofluorescencia y cultivo para identificar causas bacterianas de diarrea.

Resultados

En el cultivo celular infectado con una unidad formadora de placa (UFP) por célula, la tizoxanida inhibió la replicación de rotavirus con una concentración efectiva media (CE_{50}) de 0.5 μ g/ml y un índice de selectividad > 100. El efecto antiviral se observó con diferentes grados de infección. La tizoxanida (10 μ g/ml) redujo el rendimiento viral en 94% (concentración de 1 UFP por célula), 93% (5 UFP/célula) y 88% (10 UFP/célula). No se detectaron virus en las células tratadas que tenían baja multiplicidad de infección (0.1 UFP/célula). La evaluación microscópica mostró un efecto citoprotector de tizoxanida. En cuanto a su mecanismo de acción, parece tener un efecto selectivo sobre la síntesis de proteínas estructurales del rotavirus.

Entre junio y agosto de 2005 fueron evaluados 222 niños con diarrea. En total, se incluyeron 50 niños, que completaron el estudio. Doce niños fueron excluidos del análisis de eficacia debido a que presentaban otras causas de diarrea no relacionadas con el rotavirus: 8 tenían infección por adenovirus, 1 por norovirus, 1 por *Giardia lamblia*, 1 por *Entamoeba histolytica* y 1 presentaba intolerancia a la lactosa. En esta población, no fueron identificadas las causas bacterianas de la diarrea.

En el análisis de eficacia fueron incluidos 38 niños, 21 varones y 17 niñas, con una media de edad de 15 meses, peso medio de 8.2 kg, con desnutrición grave (n = 11), moderada (n = 11) y leve (n = 9), con una frecuencia media de deposiciones de 3 a 4/día (n = 5), 5 a 10/día (n = 26) y > 10/día (n = 7). La diarrea era líquida en todos los participantes y 30 niños presentaron vómitos. La duración media de la diarrea fue de 7 días al inicio del estudio y la de la internación, luego de la primera dosis de tratamiento, de 46 horas. El tiempo entre la primera dosis hasta la resolución de la diarrea fue significativamente menor en los pacientes tratados con nitazoxanida que en aquellos que recibieron placebo. El tiempo medio entre la primera dosis y la resolución de la enfermedad fue de 31 horas en los niños tratados con nitazoxanida y de 75 horas en aquellos que recibieron placebo. Dos niños tenían 5 y 7 años, mientras que el resto era menor de 24 meses. Para evitar sesgos debido a la inclusión de los 2 niños de mayor edad, los autores realizaron un análisis de eficacia por separado para el grupo de pacientes menores de 24 meses. Los resultados fueron similares en este subgrupo de pacientes.

Para identificar asociaciones potenciales entre factores demográficos o relacionados con la enfermedad y el tiempo entre la primera dosis hasta la resolución de la enfermedad para cada grupo de tratamiento se realizó análisis de regresión lineal. En los niños que recibieron placebo, un mayor tiempo entre la primera dosis y la resolución de la diarrea se asoció con menores *Z scores* de peso por edad, menor tiempo de internación al momento de la primera dosis y mayor duración de la diarrea al inicio. No se observaron estas relaciones en el grupo tratado con nitazoxanida, lo que posiblemente se debió al efecto del tratamiento.

No se detectaron eventos adversos significativos. Se comunicaron sólo 2 durante el estudio: un paciente presentó otitis media leve y otro, bronquitis leve; ambos pertenecían al grupo que recibió placebo.

Discusión y conclusión

En cultivo celular, nitazoxanida –el metabolito activo de nitazoxanida– presentó efecto antiviral contra el rotavirus. Esto se

confirmó *in vivo* en un estudio clínico a doble ciego y controlado con placebo realizado en pacientes pediátricos internados con infección grave por rotavirus; el tratamiento con nitazoxanida se asoció con reducción significativa de la duración de la enfermedad. La mayoría de los niños presentaba desnutrición e inmunidad reducida. La duración de la diarrea al inicio del estudio (mediana de 6.5 días; 3 a 16 días) demuestra la gravedad de la enfermedad en esta población. No se observaron diferencias significativas entre ambos grupos respecto de las características demográficas, los síntomas (gravedad de la enfermedad), el estado nutricional, la duración de la diarrea al inicio del estudio o de la atención hospitalaria previa a la primera dosis de tratamiento.

En los países en vías de desarrollo, la morbilidad y mortalidad asociadas con la diarrea en la población pediátrica son elevadas; por ello, es fundamental un tratamiento para la enfermedad por rotavirus. La nitazoxanida ha estado disponible en Latinoamérica durante 10 años y más recientemente en la India, donde se emplea como terapia de 3 días para un amplio espectro de infecciones intestinales por protozoos y helmintos. El tratamiento de la enfermedad por rotavirus incrementa el valor de esta droga ya utilizada en países en vías de desarrollo para tratar otras infecciones. Si bien en esta zona se encuentran disponibles las pruebas rápidas de enzimo-inmunoanálisis por adsorción (ELISA) para el diagnóstico de rotavirus en muestras de materia fecal, en ausencia de estas pruebas podría considerarse el tratamiento empírico con nitazoxanida en casos de enfermedad grave en que se sospecha infección por rotavirus o *Cryptosporidium* (ambos afectan a niños con compromiso de la inmunidad y los síntomas pueden ser similares). El tratamiento durante 3 días con nitazoxanida redujo la duración de la infección por rotavirus en niños internados con diarrea grave.

Infecciones Parasitarias Intestinales en Niños: Tratamiento con Nitazoxanida

Resumen objetivo elaborado
por el Comité de Redacción Científica de SIIC en base al artículo
Nitazoxanide for Treatment of Intestinal Parasites in Children

De los autores
Ochoa TJ, White AC Jr.
integrantes de la
Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú; Baylor College of Medicine, Houston, EE.UU.

El artículo original, compuesto por 2 páginas, fue editado por
Pediatric Infectious Disease Journal
24 (7):641-642, Jul 2005

Análisis de los estudios clínicos realizados en niños con parasitosis intestinales tratados con nitazoxanida.

Los protozoarios parásitos, especialmente *Cryptosporidium* y *Giardia*, son causa de diarrea persistente en los países subdesarrollados. Las consecuencias a largo plazo de la diarrea comprenden la predisposición a otras infecciones entéricas, deficiencias nutricionales y de crecimiento y retraso en el desarrollo cognitivo. También en los países desarrollados los protozoos son causa importante de diarrea persistente y con frecuencia se asocian con epidemias relacionadas con la contaminación del agua (*Giardia*, *Cryptosporidium*) o alimentos (*Cyclospora*). Diversos estudios demostraron que la mayoría de las infecciones intestinales son pasadas por alto con los métodos de diagnóstico estándar.

La nitazoxanida es un derivado de la nitrotiazolil-salicilamida, con actividad antihelmíntica y antiprotozoaria de amplio espectro. Se considera que su mecanismo de acción es la inhibición de las reacciones de transferencia de electrones dependientes de la enzima piruvato-ferredoxina oxidoreductasa, esencial para el metabolismo de los microorganismos anaeróbicos. La nitazoxanida tiene buena absorción luego de la administración oral, que aumenta con la ingesta de alimentos. La droga se convierte rápidamente a su metabolito activo tizoxanida, que es glucuronizado y se excreta en bilis y orina. Fue inicialmente aprobada para el tratamiento de la criptosporidiosis y giardiasis en niños entre los 1 y 11 años. En la mayoría de las indicaciones, la dosis recomendada es de 100 mg (5 ml) para los niños entre los 12 y 47 meses, de 200 mg (10 ml) para aquellos entre los 4 y 11 años, y de 500 mg para los niños mayores y adultos (aproximadamente 15 mg/kg/día), cada 12 horas durante 3 días. En general, esta droga es bien tolerada y la frecuencia de efectos adversos es similar a la del placebo. Las reacciones adversas comprenden dolor abdominal, diarrea, vómitos y cefaleas. En esta reseña se analizan los estudios clínicos que evaluaron la eficacia de nitazoxanida en niños con parasitosis intestinales.

Estudios clínicos en niños **Criptosporidiosis**

Un estudio controlado con placebo realizado en Egipto en niños inmunocompetentes y adultos con criptosporidiosis demostró que la nitazoxanida produjo mejoría clínicamente significativa. Al séptimo día, la diarrea se resolvió en 39 de 49 (80%) casos tratados con nitazoxanida, en comparación con 20 de 49 (41%) de los que recibieron placebo; la nitazoxanida también redujo la duración de la eliminación de oocistos. En Zambia, un curso terapéutico de 3 días con nitazoxanida produjo no sólo la mejoría clínica y parasitológica, sino que también mejoró la supervivencia en niños con desnutrición grave con criptosporidiosis crónica.

Entre los pacientes sin infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se observó la resolución del cuadro a los 7

días en 14 de 25 (56%) pacientes tratados con nitazoxanida, en comparación con 5 de 22 (23%) de aquellos tratados con placebo y en 7 de 8 con fracaso terapéutico. En niños con infección por VIH, no se observó una respuesta significativa con las dosis habitualmente recomendadas. Sin embargo, en adultos con recuentos de células CD4⁺ > 50 dosis más altas y por periodos más prolongados resultaron efectivas. Actualmente están en curso estudios en niños y adultos VIH positivos tratados con nitazoxanida en dosis elevadas y por periodos prolongados.

Giardiasis

En un estudio comparativo entre nitazoxanida y metronidazol para el tratamiento de la giardiasis realizado en Perú, el análisis por intención de tratar demostró que 47 de 55 (85%) niños que recibieron nitazoxanida presentaron resolución de la diarrea, en comparación con 44 de 55 (80%) de los tratados con metronidazol. Un ensayo controlado con placebo demostró una resolución más rápida con nitazoxanida en adultos con giardiasis. La nitazoxanida también mostró actividad *in vitro* frente a especies de *Giardia* resistentes a metronidazol.

Otros parásitos intestinales

Diversos estudios sugirieron que la nitazoxanida es eficaz contra otras infecciones intestinales por protozoos, tales como ciclosporiasis, isosporosis, amebiasis, microsporidiosis, y las causadas por *Blastocystis hominis* y *Balantidium coli*. La nitazoxanida fue comparable al mebendazol en el tratamiento de los nematodos intestinales en niños; equivalente al albendazol en la infección por *Ascaris* y superior en la trichuriasis. Un gran ensayo de tipo abierto comprobó la erradicación de la infección por *Ancylostoma duodenale* (44 de 46 casos) y por *Strongyloides* (34 de 36 casos) y el tratamiento exitoso de la infección por *Enterobius* (106 de 112 casos) con nitazoxanida. El fármaco también fue efectivo contra *Hymenolepis nana* y *Taenia saginata*.

En un estudio controlado con placebo que incluyó a niños y adultos peruanos con fasciolosis crónica, la nitazoxanida produjo curación en 32 de 65 (49%) de los pacientes, en comparación con 1 de 16 (6%) de los tratados con placebo. Ensayos realizados *in vitro* y en animales demostraron actividad significativa de la nitazoxanida frente a diversas bacterias, como *Clostridium difficile* y *Helicobacter pylori*. Se encuentran en curso estudios sobre el tratamiento con nitazoxanida de la colitis por *C. difficile* y como terapia adyuvante en la enfermedad inflamatoria intestinal.

Conclusión

La nitazoxanida, un nuevo agente antiparasitario con actividad de amplio espectro contra los protozoos y helmintos intesti-

nales, es efectiva para el tratamiento de la criptosporidiosis en huéspedes normales, niños desnutridos y pacientes con infección por VIH con recuentos elevados de células CD4⁺. Los ensayos controlados demostraron que tiene eficacia equivalente y mejor tolerabilidad respecto del metronidazol para el tratamiento de la giardiasis. La nitazoxanida mostró eficacia como terapia empírica para la diarrea persistente. Dado que los protozoos intestinales son causa importante, y por lo general subdiagnosticada, de dia-

rra persistente tanto en los países subdesarrollados como desarrollados, el tratamiento empírico con nitazoxanida, efectivo, bien tolerado y de bajo costo, puede constituir una alternativa razonable y más rentable en poblaciones seleccionadas.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2007
www.siic.salud.com

La Nitazoxanida en el Tratamiento de la Diarrea Persistente en Niños

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIC en base al artículo

Use of Nitazoxanide as a New Therapeutic Option for Persistent Diarrhea: A Pediatric Perspective

del autor

Cohen SA

integrante del

Children's Center for Digestive Health Care, Atlanta, EE.UU.

El artículo original, compuesto por 6 páginas, fue editado por

Current Medical Research and Opinion

21 (7):999-1004, Jul 2005

En este estudio se analiza el uso empírico de nitazoxanida en 3 informes de casos de niños con diarrea persistente, los aspectos diagnósticos y terapéuticos asociados con este trastorno y la farmacocinética y farmacodinamia de la droga.

La diarrea, la segunda causa más frecuente de muerte en los niños de todo el mundo, provoca aproximadamente 2 millones de muertes anuales. En un número sustancial de pacientes de todas las edades, la diarrea aguda (≤ 14 días de duración) se transforma en persistente (> 14 días de duración) sin síntomas tales como dolor abdominal o pérdida de peso. La diarrea que persiste por más de 30 días se clasifica como crónica y puede producirse por virus, bacterias y parásitos, pero la identificación del microorganismo causal con frecuencia es difícil, dado que los estudios de laboratorio son costosos y pueden tener resultados falsos negativos, lo cual limita sus beneficios. En cambio, la elección de una terapia empírica guiada por las impresiones clínicas del médico y los hallazgos del examen físico puede ser una opción útil y rentable en niños con diarrea persistente, en particular en aquellos con signos y síntomas que sugieren una etiología por protozoos. Los agentes antiprotozoarios utilizados para el tratamiento de la diarrea persistente comprenden el metronidazol y, más recientemente, la nitazoxanida. La *Food and Drug Administration* de los EE.UU. aprobó la nitazoxanida para el tratamiento de la diarrea producida por *Giardia lamblia* y *Cryptosporidium parvum* en forma de suspensión en niños entre los 1 y 11 años y en comprimidos para niños de 12 años o más y adultos. En este artículo se analizó la utilización empírica de nitazoxanida en tres informes de casos de niños con diarrea persistente, se presentó un panorama de los aspectos diagnósticos y terapéuticos asociados con este trastorno y la farmacocinética y farmacodinamia del fármaco.

Casos clínicos

A continuación se presentan 3 casos clínicos correspondientes a 3 varones de 14 meses, 12 meses y 8 años y medio con diarrea de

1 mes, 3 a 4 semanas y 2 semanas de evolución, respectivamente (heces desintegradas, sin sangre, entre 3 a 5 u 8 por día, salvo en el caso 3, en el cual la diarrea fue intermitente). Los casos 1 y 3 tuvieron antecedentes de tratamientos con antibióticos, amoxicilina por otitis media y amoxicilina-ácido clavulánico por faringitis estreptocócica, respectivamente. El examen físico no mostró alteraciones, excepto en el tercer caso, en el que se comprobó pérdida de peso. En los casos 1 y 2 se implementó una dieta libre de lactosa, sin respuesta. Los estudios de laboratorio (leucocitos en materia fecal, cultivos de heces, parasitológicos, inmunoensayo en materia fecal para toxinas de *Clostridium difficile* y transglutaminasa tisular en el caso 2) fueron negativos. En todos los pacientes se implementó terapia empírica con nitazoxanida durante 3 días, con resolución de los síntomas y sin reacciones adversas importantes. Como se demuestra en estos tres casos, la evaluación y el tratamiento efectivo de la diarrea de 14 días o más de duración constituye un desafío clínico. Si bien el diagnóstico diferencial es amplio, la historia clínica completa, con la inclusión de información sobre la dieta y fármacos recibidos, la descripción del color, la consistencia y la frecuencia de las deposiciones es indispensable para guiar al médico hacia la evaluación ulterior de cada paciente con diarrea. En general, los pacientes con diarrea de 2 o 3 días de duración no requieren estudios complementarios, a menos que presenten fiebre, diarrea sanguinolenta o dolor abdominal intenso. Sin embargo, en un gran número de niños la diarrea se torna persistente, sin signos asociados, tales como dolor abdominal o pérdida de peso. En el caso de la diarrea persistente, es importante excluir los trastornos no inflamatorios más comunes mediante la historia clínica, el examen físico y un número limitado de estudios de laboratorio. En los

tres casos presentados, la elección consistió en continuar con la realización de más estudios, potencialmente diagnósticos, con la posibilidad de retrasar el tratamiento, o iniciar 3 días de terapia empírica con nitazoxanida. La última opción podría ser más rentable, dado que aun en caso de falta de respuesta se puede continuar rápidamente con pruebas diagnósticas adicionales.

Agentes causales

Los pacientes con diarrea persistente pueden presentar infección por parásitos; entre ellos, *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium parvum* o, con menor frecuencia, *Entamoeba histolytica*, *Cyclospora* e *Isospora belli*. *Clostridium difficile* es un patógeno causal para la diarrea que persiste por más de 3 días en pacientes internados o en aquellos tratados con antibióticos de amplio espectro. La probabilidad de que la diarrea persistente sea provocada por un microorganismo no disintérico aumenta significativamente luego de la exclusión de los siguientes diagnósticos: intolerancia a la lactosa primaria o posinfecciosa, diarrea crónica no específica y manifestaciones prodrómicas de otros procesos diarreicos crónicos (enfermedad celíaca, enfermedad inflamatoria intestinal).

Entre los parásitos asociados con diarrea persistente, *G. lamblia* es el identificado con mayor frecuencia como agente etiológico en los laboratorios de los EE.UU. La enfermedad provocada por *C. parvum* ha sido vinculada con el agua proveniente de piscinas, fuentes, suministros de agua pública e instituciones como hospitales. En general, *Blastocystis hominis* es un protozoo identificado en los especímenes de materia fecal, aunque se discute su patogenicidad. Algunos estudios sugirieron que es un agente etiológico de la diarrea persistente, mientras que otras investigaciones no demostraron asociación entre los síntomas y la presencia de este microorganismo en las heces.

Pruebas diagnósticas

Las pruebas diagnósticas comunes incluyen análisis de materia fecal para la búsqueda de huevos microscópicos y parásitos, inmunofluorescencia e inmunoensayo enzimático para *Giardia* y *Cryptosporidium*, tinción para microorganismos acidorresistentes para *Cryptosporidium*, *Cyclospora* e *Isospora*, reacción en cadena de la polimerasa para *Cryptosporidium* y tinción para microorganismos acidorresistentes o cultivo para complejo *Mycobacterium avium* y cromótopo u otras tinciones para *Microsporidias*. La prueba más común de laboratorio para el diagnóstico de *C. difficile* es el inmunoensayo enzimático que detecta las toxinas A y B. Mediante esta prueba, se obtienen resultados dentro de las 2 a 6 horas, con especificidad del 93% al 100% y sensibilidad del 63% al 99%. La mayoría de los inmunoensayos enzimáticos combinados tienen una sensibilidad del 85% al 95%. Las tasas de detección para *Giardia* son del 67% en un único espécimen de materia fecal remitido para análisis de huevos microscópicos y parásitos, y del 85% para 3 muestras recolectadas en 3 días separados; de esta manera, aun en las mejores circunstancias, este patógeno no es detectado en aproximadamente 1 de cada 6 pacientes. El rendimiento de la mayoría de estas pruebas requiere equipos no disponibles en todos los laboratorios y la exactitud de los resultados depende de otros factores como la recolección y el transporte adecuados de las muestras. Si las deposiciones no se colocan en medios de conservación o no se examinan inmediatamente, la sensibilidad disminuye. Además, la demora en la obtención de los resultados retrasa el tratamiento.

Terapia empírica como herramienta diagnóstica. Agentes antiprotozoarios comunes

Si bien la implementación de terapia empírica no está universalmente aceptada entre los médicos, su contrapartida es la demora del tratamiento en un paciente que se encuentra enfermo mientras se esperan los resultados de las pruebas diagnósticas. La identificación de los pacientes cuya diarrea es autolimitada, de aquellos con infección por *Giardia* o *Cryptosporidium*, puede avalar el uso de terapia empírica. Aunque la *Infectious Diseases Society of America* recomienda el tratamiento antibiótico empírico en la diarrea del viajero y en la diarrea febril, el papel de la terapia empírica en los pacien-

tes con otros tipos de diarrea no se ha aclarado. Sin embargo, como se demostró en los tres casos presentados, en particular en el caso 1, el uso de tratamiento empírico permite a los médicos iniciar la terapia sobre la base de sus impresiones clínicas (historia clínica minuciosa y examen físico completo) y evitar las pruebas invasivas que pueden incrementar los costos de atención.

Los agentes antiprotozoarios utilizados con mayor frecuencia para el tratamiento de la diarrea persistente son el metronidazol y la nitazoxanida; ambos, son bien tolerados y efectivos en el tratamiento de la giardiasis en niños entre 2 y 11 años. Si bien la equivalencia terapéutica entre estas dos drogas es importante, otros hallazgos característicos convierten a la nitazoxanida en la droga de primera elección. La nitazoxanida, aprobada en niños y adultos, tiene cobertura frente a *Cryptosporidium* y *Giardia*. No existen datos que avalen el uso de metronidazol en el tratamiento de *Cryptosporidium*. Además, este antibiótico se asoció con un riesgo potencial de genotoxicidad.

Otros factores a tener en cuenta señalan que la nitazoxanida puede administrarse 2 veces por día, mientras que el metronidazol requiere 3 dosis diarias; la duración de la terapia es más corta con nitazoxanida que con metronidazol (3 versus 5 días, respectivamente) y la nitazoxanida se presenta en una suspensión con sabor a frutilla que puede aumentar la adherencia al tratamiento. Las dosis recomendadas de nitazoxanida son 100 mg (5 ml de suspensión) cada 12 horas, con las comidas, en los niños entre 1 a 3 años; 200 mg (10 ml de suspensión) cada 12 horas, con las comidas, para aquellos entre los 4 y 11 años y comprimidos de 500 mg cada 12 horas o 25 ml de la suspensión cada 12 horas, con las comidas, para niños de 12 años o más.

Farmacocinética y farmacodinamia de la nitazoxanida

Mecanismo de acción

La actividad antiprotozoaria de la nitazoxanida sería consecuencia de la interferencia con la enzima piruvato-ferredoxina oxidorreductasa (PFOR), dependiente de la reacción de transferencia de electrones, esencial en el metabolismo energético anaeróbico. Los estudios demostraron que la enzima PFOR de *G. lamblia* reduce en forma directa la nitazoxanida mediante la transferencia de electrones en ausencia de ferredoxina. La secuencia de proteínas de PFOR, derivada del ADN, de *C. parvum* sería similar a la de *G. lamblia*, lo cual explica la actividad de nitazoxanida contra ambos patógenos. Debido a su selectividad, la nitazoxanida no sería mutagénica.

Farmacocinética

Luego de la aplicación oral, la nitazoxanida es rápidamente hidrolizada a un metabolito activo: la tizoxanida (desacetilnitazoxanida). Por lo general, la tizoxanida se conjuga por glucuronidación y las enzimas del sistema citocromo P450 no inhiben en forma significativa su metabolismo. La droga madre, nitazoxanida, no se detecta en el plasma luego de la administración oral. Las concentraciones plasmáticas máximas de los metabolitos activos, tizoxanida y tizoxanida glucurónido, se observan dentro de las 2 a 4 horas de la administración. En plasma, más del 99% de la tizoxanida se une a proteínas. La tizoxanida se excreta en orina, bilis y heces, en tanto que la tizoxanida como glucurónido se excreta en orina y bilis. La suspensión oral de nitazoxanida no es bioequivalente a los comprimidos; su biodisponibilidad relativa es de un 70% comparada con los comprimidos.

Estudios clínicos

La nitazoxanida es segura y, en general, bien tolerada. En estudios controlados y no controlados, en un total de 613 niños tratados con la suspensión oral, las reacciones adversas informadas con mayor frecuencia consistieron en dolor abdominal (7.8%), diarrea (2.1%), vómitos (1.1%) y cefaleas (1.1%).

Los efectos adversos fueron leves y transitorios. La administración de nitazoxanida no se asoció con efecto significativo sobre los parámetros hematológicos, bioquímicos y análisis de orina. En los ensayos clínicos controlados con placebo, la tasa de reacciones

adversas no difirió en forma significativa entre nitazoxanida a las dosis recomendadas y el placebo.

Seguridad y tolerabilidad

La nitazoxanida fue segura y efectiva en el tratamiento de los niños con giardiasis, criptosporidiosis y blastocistosis. Los estudios mostraron altas tasas de eficacia (> 80%) de la nitazoxanida en comparación con placebo: del 86% para *C. parvum* y del 85% para *G. lamblia*. Los ensayos realizados por el fabricante indicaron que la nitazoxanida también es segura y efectiva contra otros parásitos que pueden causar diarrea persistente, como *E. Histolytica*, y bacterias como *C. difficile*.

Conclusión

En determinadas situaciones, luego de la realización de una historia clínica minuciosa y un examen físico completo, algunos pacientes con diarrea pueden beneficiarse con el uso de terapia empírica en lugar de evaluaciones diagnósticas extensas. Al respecto, en niños con diarrea persistente sin síntomas importantes

tales como heces sanguinolentas o con leucocitos, un ensayo terapéutico con un agente antiprotozoario apropiado puede ser una opción válida. La eficacia de nitazoxanida contra los patógenos responsables de la diarrea persistente y su perfil de seguridad favorable proveen un fundamento para el uso racional de la terapia empírica en este grupo de pacientes. Además, el éxito de la nitazoxanida contra la diarrea sin etiología definida, como en los casos presentados en este artículo, sugiere una etiología infecciosa para este trastorno o una eficacia de amplio espectro para esta droga. Dado que la diarrea persistente constituye un motivo de preocupación a nivel mundial, el potencial de la nitazoxanida para el tratamiento de los patógenos del tracto gastrointestinal bajo requiere más investigaciones que puedan llevar a este agente a utilizarse en forma temprana en el curso clínico o como elemento de diagnóstico luego del tratamiento empírico.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2007
www.siicalud.com

Beneficios de la Nitazoxanida en la Diarrea Persistente y Enteritis por *Blastocystis hominis*

Resumen objetivo elaborado
por el Comité de Redacción Científica de SIIC en base al artículo

Effect of Nitazoxanide in Persistent Diarrhea and Enteritis Associated with *Blastocystis hominis*

de los autores

Rossignol JF, Kabil SM, Said M y colaboradores

integrantes del

The Romark Institute for Medical Research, Tampa, EE.UU.; Department of Hepatology, Gastroenterology and Infectious Diseases, University of Zagazig, Benha Faculty of Medicine, Benha, Egipto

El artículo original, compuesto por 5 páginas, fue editado por

Clinical Gastroenterology and Hepatology

3(10):987-991, Oct 2005

La administración de nitazoxanida por 3 días es eficaz para el tratamiento de la diarrea persistente por *Blastocystis hominis* en niños y adultos, con reducción de los síntomas y de la excreción del microorganismo.

Blastocystis hominis es un parásito que suele alojarse en el ciego y el intestino grueso de los seres humanos, cuya patogenidad ha sido motivo de discusión. Si bien en un principio se creyó que era un comensal, la información reciente proveniente de estudios retrospectivos y modelos experimentales en animales apoya su patogenidad. Los síntomas característicos de la blastocistosis incluyen diarrea, dolor abdominal, náuseas, vómitos, flatulencia, anorexia y malestar. En lo que se refiere al tratamiento, un estudio reciente controlado con placebo con metronidazol en dosis de 1.5 g/d por 10 días mostró disminución de la diarrea en el grupo tratado con esta droga, con una tasa más elevada de depuración del parásito.

La nitazoxanida es una droga empleada en los EE.UU. para el tratamiento de la diarrea persistente por *Giardia* y *Cryptosporidium*; actualmente, se encuentra en investigación su eficacia para el tratamiento de la diarrea causada por enterovirus, por *Clostridium difficile* y la enfermedad de Crohn. Es activa contra una gran variedad de enteropatógenos, incluidos protozoos,

bacterias y virus. Sus mecanismos de acción comprenden: interferencia con el metabolismo energético en organismos anaeróbicos, inhibición de la transcripción y replicación en células infectadas (virus) e inhibición de la secreción de citoquinas proinflamatorias. Los resultados de estudios clínicos a doble ciego y controlados con placebo demostraron la efectividad de la nitazoxanida administrada por 3 días para el tratamiento de la diarrea y enteritis causadas por *Cryptosporidium* spp., *Giardia intestinalis* y *Entamoeba histolytica* –con eliminación de los organismos de la materia fecal– y para el tratamiento de infecciones entéricas provocadas por *B. hominis*, *Balantidium coli* y *Cyclospora cayetanensis*.

En este estudio, los autores evaluaron la eficacia de la nitazoxanida para el tratamiento de la diarrea y enteritis asociadas con *Blastocystis hominis* en niños y adultos.

Pacientes y métodos

Los autores realizaron dos estudios prospectivos, aleatorizados, a doble ciego, controlados con placebo; uno en pacientes de 12

años o más, a quienes administraron tabletas de nitazoxanida, y otro en niños entre los 1 y 11 años, con una suspensión oral de nitazoxanida. El objetivo fue evaluar la efectividad de la droga para el tratamiento de la diarrea persistente asociada con *B. hominis* como único patógeno identificado.

El criterio de valoración principal consistió en la respuesta clínica en el séptimo día de seguimiento. La respuesta clínica fue definida como "buena" –ausencia de síntomas, ausencia de heces líquidas y no más de 2 deposiciones de consistencia blanda, y ausencia de hematoquecia en las últimas 24 horas o de síntomas y heces no formadas en las últimas 48 horas– o como "persistencia de la enfermedad". La respuesta microbiológica fue evaluada como criterio de valoración secundario, y fue definida como "erradicación" –ausencia de *B. hominis* en 2 muestras de materia fecal recolectadas entre los días 7 y 10 del estudio– o "persistencia".

En cada estudio fueron incluidos 50 pacientes, 25 sujetos por grupo de tratamiento. Fueron evaluados para participar de este estudio los pacientes que consultaron por diarrea en el Departamento de Hepatología, Gastroenterología y Enfermedades Infecciosas del Hospital Benha, en el delta del Nilo, Egipto. Los pacientes incluidos presentaban diarrea persistente (3 o más deposiciones diarias) y 1 o más síntomas entéricos, como dolor abdominal, náuseas, vómitos o flatulencia, y con presencia de *B. hominis* en una muestra de materia fecal. Fueron excluidos del estudio los pacientes con presencia de otros patógenos, mujeres embarazadas, individuos que recibieran drogas con actividad contra protozoos y aquellos con deficiencia inmunológica.

Todas las muestras de materia fecal fueron examinadas directamente, luego de la concentración, con tinción de Ziehl-Neelsen y mediante inmunofluorescencia para determinar causas parasitarias de diarrea y enteritis. También se realizó cultivo de materia fecal para identificar causas bacterianas de diarrea, incluyendo *Escherichia coli*. Se realizó examen físico completo, junto con evaluación de las características de la materia fecal –como frecuencia, consistencia y presencia de moco o de sangre–. Los pacientes de 12 años o más recibieron una tableta de 500 mg de nitazoxanida o una tableta de placebo 2 veces al día por 3 días consecutivos. Aquellos entre los 4 y 11 años recibieron 10 ml de una suspensión de nitazoxanida de 100 mg/5 ml o de placebo 2 veces por día por 3 días consecutivos. Los que tenían edades comprendidas entre los 1 y 3 años recibieron 5 ml de esta suspensión o de placebo 2 veces diarias por 3 días consecutivos. La droga debía ingerirse junto con la comida; además, los pacientes recibieron el tratamiento de rutina, que incluía reemplazo de líquidos y manejo nutricional y metabólico de la diarrea. Los participantes retornaron a la clínica al séptimo día del inicio del tratamiento para la evaluación física y de la respuesta clínica.

Dos muestras de materia fecal recolectadas con al menos 24 horas de diferencia entre los días 7 y 10 de tratamiento y una tercera muestra recolectada en el día 14 fueron evaluadas microbiológicamente. Los resultados de la muestra obtenida el día 14 no fueron considerados dentro de la definición de respuesta microbiológica, debido al potencial de reinfección. Los efectos adversos identificados fueron clasificados en leves, moderados, graves y con riesgo para la vida.

Resultados

Fueron incluidos en total 100 pacientes en ambos estudios entre el 16 de marzo y el 6 de junio de 2004; 50 adultos y adolescentes en el estudio con tabletas, y 50 niños en el estudio con suspensión oral de nitazoxanida. Fueron excluidos de los análisis de eficacia 16 pacientes debido a los resultados de la muestra inicial de materia fecal: 6 eran negativas para *B. hominis*, 7 positivas para *G. intestinalis*, 2 eran positivas para *E. histolytica* y 1 era positiva

para *Cryptosporidium* spp. Dos pacientes dentro del grupo con tabletas de placebo no asistieron a la evaluación de seguimiento, por lo que de acuerdo con el protocolo se consideró falla de tratamiento. Los pacientes incluidos en los análisis de eficacia estuvieron bien distribuidos entre los grupos de tratamiento activo y placebo, sin diferencias respecto de la edad, el sexo, la frecuencia de deposiciones, la consistencia de las heces, la duración de la diarrea o las alteraciones en el examen físico.

La tasa de respuesta clínica fue del 86% con nitazoxanida y del 38% con placebo, y la tasa de respuesta microbiológica fue del 86% con nitazoxanida y del 12% con placebo. La correlación de la respuesta clínica con la respuesta microbiológica fue casi perfecta en los grupos de nitazoxanida, con negatividad de las muestras de materia fecal para *B. hominis* en los días 7 a 10 en 35 de los 36 pacientes con respuesta clínica. Cada uno de los 26 fracasos clínicos en los grupos de placebo tuvieron *B. hominis* en las muestras de materia fecal recolectadas durante el seguimiento, y sólo 5 de los 16 pacientes con respuesta clínica en los grupos de placebo resultaron negativos para el parásito en la evaluación realizada entre los días 7 y 10. Las muestras de materia fecal recolectadas en el día 14 fueron negativas en todos los pacientes tratados con nitazoxanida y en 12 de los 21 pacientes que recibieron placebo.

En total, 30 pacientes informaron uno o más eventos adversos, que fueron leves y transitorios y no requirieron la interrupción del tratamiento. Estos fueron: fatiga (nitazoxanida: 7, placebo: 7), somnolencia (nitazoxanida: 7, placebo: 5), orina amarillenta (nitazoxanida: 6, placebo: 1), dolor abdominal (nitazoxanida: 5), cefaleas (nitazoxanida: 2), náuseas (nitazoxanida: 1, placebo: 1) y vómitos (placebo: 1).

Discusión

La diarrea persistente y la enteritis se asocian con morbilidad significativa y costos económicos –costos médicos y menor productividad– en los países desarrollados y con consecuencias a largo plazo en los países en desarrollo. Las infecciones entéricas por protozoos, en particular por *Giardia*, *Cryptosporidium* y *B. hominis*, han sido reconocidas como causas frecuentes de diarrea persistente y enteritis.

Muchos pacientes que excretan *B. hominis* son asintomáticos, por lo que la patogenidad de este microorganismo ha sido objeto de debate; no obstante, hay informes de patogenidad provenientes de modelos animales, estudios retrospectivos de la asociación de síntomas con infección por *B. hominis* e informes de casos. La falta de síntomas en algunos pacientes con infección por *B. hominis* podría explicarse por diferencias en las cepas. Un estudio reciente mostró asociación entre la infección por *B. hominis* y el síndrome de intestino irritable, con positividad para este parásito en el 46% de los pacientes con esta enfermedad en comparación con el 7% de los controles.

En el presente estudio, los autores identificaron casos de diarrea persistente y síntomas entéricos asociados con *B. hominis* como único patógeno involucrado. Los pacientes respondieron al esquema de tratamiento de 3 días con nitazoxanida, que redujo los síntomas y la excreción del microorganismo. La nitazoxanida resultó efectiva tanto en niños como en adultos. Los participantes comunicaron síntomas por aproximadamente 7 días al momento de la inclusión. El 62% de los que recibieron placebo aún permanecía con síntomas en el día 7 del estudio. Esto concuerda con informes previos, que indican que los síntomas duran más de 1 mes en niños inmunocompetentes y adultos con blastocistosis en ausencia de tratamiento farmacológico.

Usos de la Nitazoxanida, un Agente Tiazólico Antiparasitario

Resumen objetivo elaborado
por el Comité de Redacción Científica de SIIC en base al artículo
Nitazoxanide: A New Thiazolide Antiparasitic Agent

De los autores
Fox LM y Saravolatz LD
integrantes del

Children's Hospital, Boston; Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta; John Hospital and Wayne State University School of Medicine, Detroit; EE.UU.

El artículo original, compuesto por 8 páginas, fue editado por

Clinical Infectious Diseases

40 (8):1173-1180, Abr 2005

Por el momento, la nitazoxanida está aprobada para el tratamiento de la diarrea inducida por *Giardia intestinalis* en pacientes a partir del año de edad y para la provocada por *Cryptosporidium* en niños de 1 a 11 años.

Las infecciones parasitarias intestinales se encuentran entre las causas más frecuentes de morbilidad y mortalidad en todo el mundo. Sin embargo, han pasado más de 30 años desde la introducción de un tratamiento innovador, mientras que para algunos patógenos, como *Cryptosporidium*, todavía no hay una terapia específica aceptada. La nitazoxanida es un nuevo agente con propiedades antiparasitarias contra infecciones helmínticas y por protozoarios. En principio, la nitazoxanida fue elaborada para uso veterinario por su acción contra nematodos intestinales y trematodos hepáticos. No obstante, se observó que en seres humanos es eficaz en un amplio espectro de enfermedades parasitarias; entre ellas, las producidas por *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica*, *Cryptosporidium parvum*, *Trichomonas vaginalis*, *Isoospora belli*, *Ascaris lumbricoides*, *Taenia saginata* y *Fasciola hepatica*. Los estudios *in vitro* también mostraron actividad antimicrobiana frente a bacterias anaerobias grampositivas y gramnegativas, fundamentalmente especies de *Bacteroides*, *Clostridium* y *Helicobacter pylori*, y contra bacterias aerobias grampositivas. Desde 1996, la droga se comercializa en la mayoría de los países de América Latina. En el año 2002, la *Food and Drug Administration* de los EE.UU. aprobó el uso de nitazoxanida en suspensión en el tratamiento de la diarrea ocasionada por especies de *Cryptosporidium* y por *Giardia intestinalis* en pacientes pediátricos de 1 a 11 años; asimismo, en 2004 se aprobó su empleo para la terapia de la diarrea en adultos originada por *G. intestinalis*. Actualmente, es el único agente aprobado para la infección por *Cryptosporidium* y el único fármaco para la infección por *Giardia* aprobado en más de 40 años.

Actividad *in vitro*

Los estudios con bacterias anaerobias y protozoarios mostraron que la nitazoxanida inhibe la piruvato-ferredoxina oxidoreductasa (PFOR), una enzima esencial en el metabolismo energético anaeróbico de los microorganismos. Pero posiblemente esta no sea la única vía de acción y, por el momento, se desconoce el mecanismo por el cual resulta eficaz contra los helmintos. Se ha observado que inhibe el crecimiento de esporozoitos de *C. parvum*; cuando se la emplea con azitromicina y rifampicina, la supresión del crecimiento de este parásito es mayor (83.9% y 79.8%, respectivamente) en comparación con su uso como agente único (56.1%). También se observó que la nitazoxanida es más eficaz que el metronidazol contra *G. intestinalis*.

La droga tiene un amplio espectro de actividad *in vitro* contra gran cantidad de otros parásitos y patógenos microbianos; entre ellos, *E. intestinalis*, *E. histolytica*, *T. vaginalis*, *E. multilocularis* y *F. hepatica*.

En la mayoría de los casos evaluados, la nitazoxanida mostró actividad supresora con concentración inhibitoria mínima (CIM₉₀) de 0.06 mg/l a 4 mg/l. También es eficaz *in vivo* e *in vitro* contra *Clostridium difficile* y cepas de *H. pylori* sensibles o resistentes al metronidazol.

Farmacología

La nitazoxanida se comercializa en suspensión oral en dosis de 100 mg cada 5 ml y en comprimidos de 500 mg. La posología recomendada para niños de 12 a 47 meses es de 100 mg 2 veces por día durante 3 días; y para los de 4 a 11 años, de 200 mg 2 veces por día, también por 3 días. La dosis recomendada en adultos es de 500 mg 2 veces por día durante el mismo lapso. La biodisponibilidad es casi 2 veces más alta cuando la droga se administra con alimentos.

Los estudios farmacocinéticos mostraron que se absorbe en el tracto gastrointestinal; aproximadamente un tercio de la dosis oral se elimina en orina y dos tercios en las heces. La nitazoxanida es hidrolizada en la sangre rápidamente por esterases plasmáticas a tizoxanida, el metabolito activo. La concentración sérica máxima de este último (2 mg/l) se produce entre 1 y 4 horas después de la administración oral. La tizoxanida se une fuertemente a las proteínas plasmáticas (más del 99%) y su vida media de eliminación urinaria es de 7.3 horas. La droga madre, nitazoxanida, no se detecta en plasma, orina, bilis o heces, mientras que la tizoxanida se observa en plasma, orina y bilis.

Aunque los estudios *in vitro* revelaron que la tizoxanida no inhibe significativamente el sistema enzimático citocromo P450, la farmacocinética de la nitazoxanida no ha sido estudiada en pacientes con compromiso renal o hepático; por lo tanto, en estos casos la droga debe administrarse con cautela. Tampoco se realizaron estudios de seguridad en mujeres embarazadas o en período de amamantamiento.

Interacciones farmacológicas y efectos adversos

Hasta la fecha, no se efectuaron estudios sobre interacciones farmacológicas. No obstante, debido a que más del 99% de la tizoxanida se une a las proteínas plasmáticas, es necesario proceder con cuidado cuando la droga se administra simultáneamente con otros agentes con fuerte unión a estas proteínas. Se recomienda evaluar el tiempo de protrombina en los sujetos que también reciben warfarina.

Por lo general, la nitazoxanida es bien tolerada. Los efectos adversos más frecuentes son leves y transitorios, fundamentalmente gastrointestinales, como dolor abdominal, diarrea y náuseas. Estas manifestaciones son más frecuentes cuando la dosis es más alta.

Uso clínico

Criptosporidiosis. La nitazoxanida fue aprobada para el tratamiento de la infección por *Cryptosporidium* en niños de 1 a 11 años en función de los resultados de dos estudios aleatorizados, a doble ciego y controlados con placebo, realizados en Egipto y Zambia. El primero de ellos demostró que en el 80% de los casos la diarrea y los síntomas asociados se curaron 7 días después de iniciado el tratamiento, en comparación con el 41% del grupo placebo. El trabajo realizado en Zambia mostró que en 25 niños desnutridos, no infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana, el tratamiento durante 3 días con nitazoxanida se asoció con mejoría clínica y parasitológica y de la supervivencia; la diarrea remitió en el 56% de los niños del grupo activo en comparación con el 23% de los del grupo placebo, en tanto que *C. parvum* se erradicó de la materia fecal hacia el décimo día de comenzado el tratamiento.

Infección por Giardia. La nitazoxanida está aprobada para el tratamiento de infecciones por *G. intestinalis* en pacientes a partir del año de vida. Dos estudios aleatorizados y controlados realizados en Egipto y Perú confirmaron su eficacia en comparación con placebo y su equivalencia con metronidazol y mebendazol en el tratamiento de esta infección en niños. Los estudios clínicos en poblaciones pediátricas con infecciones parasitarias mixtas por protozoarios y helmintos mostraron erradicación del 71% al 94% de *G. intestinalis* con el tratamiento con nitazoxanida.

Una investigación prospectiva, aleatorizada, a doble ciego y controlada con placebo realizada en Egipto en 89 adultos y adolescentes con diarrea por *G. intestinalis* y *E. histolytica* o *Entamoeba dispar* reveló que en el 81% de los pacientes tratados con nitazoxanida la diarrea remitió en el transcurso de los 7 días de comenzado el tratamiento, en comparación con el 40% del grupo placebo. El tiempo promedio hasta la resolución de los síntomas fue de 3 días. Sin embargo, otros dos estudios aleatorizados y controlados y un trabajo de observación demostraron igual eficacia entre nitazoxanida y otros agentes antiparasitarios. Un estudio clínico aleatorizado y controlado llevado a cabo en Perú en 110 niños con infección documentada por *Giardia* comparó la actividad de metronidazol durante 5 días y de nitazoxanida durante 3 días. El 85% de los pacientes de este último grupo y el 80% de los tratados con metronidazol tuvieron curación hacia el final del tratamiento; el 71% de los niños asignados a nitazoxanida y el 75% de los que recibieron metronidazol presentaron cura parasitológica. Un trabajo realizado en México no halló diferencias sustanciales en términos de erradicación de parásitos entre infecciones helmínticas y por protozoarios. Por lo tanto, es posible que la nitazoxanida cumpla un papel esencial en el tratamiento de las infecciones por *Giardia* resistentes a metronidazol.

Usos no autorizados

Criptosporidiosis en pacientes con sida

Si bien se espera su aprobación en el corto plazo, el uso de nitazoxanida no está autorizado en pacientes con inmunosupresión con infección por especies de *Cryptosporidium*. Se realizaron estudios clínicos en personas con sida para determinar la eficacia de la nitazoxanida; por razones éticas, que complican los estudios controlados con placebo, en general las comparaciones se efectuaron con controles históricos. También se dispone de resultados de investigaciones abiertas. No obstante, los hallazgos fueron discordantes.

Un pequeño trabajo efectuado en África y un estudio a doble ciego en México mostraron resultados favorables, especialmente en individuos con recuento alto de linfocitos T CD4⁺. Asimismo, en Mali, 12 pacientes con sida en estadio 4 y criptosporidiosis documentada recibieron nitazoxanida durante 7 días: 7 de ellos mostraron erradicación o reducción de más del 95% de ooquistes de *C. parvum* en heces y 4 presentaron remisión completa de la diarrea. Sin embargo, la droga fue más eficaz en los pacientes

con infección leve en comparación con aquellos con infección moderada o grave.

Otro trabajo efectuado en México, que evaluó a 66 sujetos con sida y criptosporidiosis asignados aleatoriamente a nitazoxanida en dosis de 500 mg 2 veces por día, 1 000 mg con la misma frecuencia o placebo durante 14 días, reveló que en los sujetos con recuento de linfocitos T CD4⁺ de más de 50 células/mm³ las dos dosis de nitazoxanida se asociaron con índices de curación superiores a los observados con placebo (63%, 67% y 25%, respectivamente); además, el 86% de los sujetos con curación parasitológica mostró resolución completa de la diarrea; en cambio, en los pacientes con un recuento menor no se constataron diferencias significativas entre los grupos de tratamiento activo y control. Un estudio llevado a cabo en Zambia en niños VIH⁺ mostró que la terapia durante 3 días con nitazoxanida no se asoció con eficacia clínica ni respuesta parasitológica sustancial. Un análisis preliminar realizado en los EE.UU. de 22 pacientes con sida y criptosporidiosis tratados durante 4 semanas con nitazoxanida reveló que 15 (68%) tuvieron una reducción de la frecuencia de deposiciones, pero sólo en 4 no hubo detección de ooquistes en las heces. Es probable que se requieran dosis más altas o terapia más prolongada para que se logre respuesta clínica y parasitológica sostenida. Por el momento, en pacientes inmunocomprometidos se recomienda el uso de nitazoxanida en dosis de 1 000 mg 2 veces por día, durante 2 a 8 semanas.

Infecciones por helmintos

A. lumbricoides. Un estudio realizado en Perú evaluó la eficacia de la terapia de 3 días con nitazoxanida en comparación con una dosis única de 400 mg de albendazol en niños de 1 a 11 años, habiéndose comprobado una reducción comparable en la cantidad de huevos. Estudios clínicos efectuados en México mostraron 48% de eliminación de parásitos en sujetos con infección grave y del 100% en aquellos con infección más leve. Un trabajo multicéntrico realizado en Egipto en 546 individuos mostró una eficacia del 95% en la erradicación de *Ascaris* de materia fecal 7 días después de iniciado el tratamiento.

T. trichiura. La terapia con nitazoxanida durante 3 días se asoció con mayor índice de curación (89%) que con albendazol (58%) en niños de 2 a 11 años. En otras investigaciones realizadas en México y Egipto se observaron resultados semejantes.

H. nana. Los primeros estudios sugirieron la eficacia de la nitazoxanida en una única dosis de 50 mg/kg en el tratamiento de esta infección. Estudios llevados a cabo en Egipto y México revelaron índices de reducción de parásitos del 84% en infecciones moderadas y del 97% en infecciones leves.

T. saginata. Un estudio clínico mostró que una única dosis de 25 mg/kg de nitazoxanida es útil para la erradicación de *T. saginata*. Una investigación efectuada en México reveló índices de erradicación del 100%.

F. hepatica. Por el momento, no hay ninguna terapia aprobada para el tratamiento de la infección crónica por *F. hepatica*. Un estudio clínico abierto que incluyó a 125 pacientes de Egipto tratados durante 6 días reveló una erradicación del 97% hacia el día 30; en el 78% de los participantes se detectó también una disminución en el título de anticuerpos. Otro estudio, a doble ciego y controlado con placebo, en 50 adultos y 50 niños, realizado en el norte del Perú, mostró que el tratamiento con nitazoxanida durante 7 días se asoció con un índice de eliminación de parásitos del 60% en adultos y del 40% en niños; estos índices fueron del 13% y 0% en el grupo placebo. Los datos en conjunto sugieren que el tratamiento debe realizarse durante 7 días.

Infecciones por protozoarios

La nitazoxanida ha resultado eficaz contra muchas otras infecciones por protozoarios, además de criptosporidiosis y giardiasis. Cinco estudios clínicos efectuados en Egipto y México, los cuales evaluaron su eficacia en el tratamiento de la infección por *E. histolytica* y *E. Dispar*, hallaron índices de erradicación parasitaria del 69% al 96%. En estudios clínicos, el índice de eliminación para

B. hominis fue del 97% al 100%, y para *C. Cayetanensis*, del 71%. También se observó que la droga es útil en la microsporidiosis causada por *E. bienewisi* en pacientes con sida.

Conclusión

La nitazoxanida, un nuevo compuesto nitrotiazol con amplio espectro de actividad contra numerosos protozoarios intestinales, helmintos y bacterias anaerobias, está aprobada para el tratamiento de la infección por *G. intestinalis* en niños y adultos y en infecciones por especies de *Cryptosporidium*. La droga se asocia con pocos efectos adversos y debe administrarse durante un corto periodo. Resta por esclarecer su mecanismo de acción, su biodisponibilidad y sus posibles interacciones farmacológicas para determinar

si puede emplearse con seguridad en un espectro más amplio de pacientes. Asimismo, dado que la mayor parte de las infecciones parasitarias aparecen en países en vías de desarrollo, es crucial conocer la potencia del fármaco y su estabilidad. También deberán evaluarse otros datos clínicos y farmacológicos, como absorción, dosis y duración de la terapia en pacientes con sida y criptosporidiosis crónica. Por su mecanismo de acción único, la nitazoxanida podría ser una muy importante alternativa de tratamiento en las infecciones parasitarias para reducir la aparición de resistencia al metronidazol, especialmente en pacientes infectados por *Giardia* y *H. pylori*.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2007
www.siic.salud.com

Tratamiento de Infecciones Parasitarias en Niños y Adultos con Nitazoxanida

Resumen objetivo elaborado
por el Comité de Redacción Científica de SIIC en base al artículo
Nitazoxanide

de los autores
Parashar A, Arya R

integrantes del
Department of Pediatrics, Maulana Azad Medical College, Nueva Delhi;
Department of Pediatrics, Srimati Patel Center for Child Health, NSCB Medical College, Jabalpur; India

El artículo original, compuesto por 5 páginas, fue editado por
Indian Pediatrics
42(11):1161-1165, Nov 2005

La nitazoxanida es un antiparasitario con eficacia comprobada contra *Cryptosporidium parvum* y *Giardia lamblia* en adultos y niños de 1 a 11 años; entre sus ventajas se encuentra la corta duración del tratamiento (3 días), con buena tolerabilidad y efectos adversos mínimos.

En la década del ochenta, Jean François Rossignol descubrió un agente antiparasitario de amplio espectro: la nitazoxanida. Esta droga es efectiva en infecciones por protozoos y parásitos, como *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica*, *Cryptosporidium* spp., *Ascaris lumbricoides*, *Hymenolepis nana* y *Taenia solium/saginata*. Estos patógenos producen el 44% de los episodios diarreicos en niños. La *Food and Drug Administration* (FDA) aprobó la nitazoxanida para el tratamiento de la diarrea por *Cryptosporidium parvum* y *Giardia lamblia* en niños de entre 1 y 11 años. En el año 2004 también fue aprobada con iguales indicaciones por el *Drug Controller General of India* (DCGI).

Estructura y mecanismo de acción

La nitazoxanida es un derivado de los nitrotiazoles con una estructura química relacionada con el metronidazol (ambos compuestos tienen un grupo nitro en la posición 5 del anillo heterocíclico). La reacción de transferencia de electrones dependiente de la enzima piruvato-ferredoxina oxidoreductasa (PFOR) es esencial para el metabolismo energético anaeróbico de los parásitos. La actividad antiparasitaria de la nitazoxanida parece deberse a la interferencia con este paso metabólico. No obstante, ésta no sería la única vía por la que la nitazoxanida interfiere con la actividad de los protozoos.

Farmacodinamia y farmacocinética

La nitazoxanida administrada por vía oral es rápidamente hidrolizada a un metabolito activo, la tizoxanida (diacetil nitazoxanida), que luego es conjugado, principalmente por glucuronidiza-

ción. La nitazoxanida y tizoxanida son reducidas por la vía de la PFOR de los parásitos por transferencia de electrones. Esta forma reducida de la nitazoxanida depriva al parásito de energía y por este mecanismo lo mata.

Luego de la administración de nitazoxanida se observa la máxima concentración plasmática de metabolitos activos dentro de 1 a 4 horas. La droga no se detecta en plasma y más del 99% de la tizoxanida se encuentra unida a proteínas. Esta última se excreta por vía urinaria, biliar y fecal. No se ha estudiado la farmacocinética de la nitazoxanida en niños menores de un año o en pacientes con deterioro de la función renal o hepática.

Espectro de actividad

Los resultados de estudios preclínicos han mostrado actividad de la nitazoxanida y de sus metabolitos contra protozoos, helmintos y bacterias. Se ha demostrado eficacia *in vitro* contra *Cryptosporidium parvum*, *Giardia lamblia*, *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica*, *Echinococcus granulosus* y *Helicobacter pylori*. Además, este fármaco fue clínicamente eficaz contra varios protozoos, como *Cryptosporidium parvum* y *Giardia lamblia*, y helmintos, como *Trichuris trichiura*, *Ascaris lumbricoides*, *Hymenolepis nana* y *Fasciola hepatica*.

Usos terapéuticos

La FDA y el DCGI aprobaron el empleo de nitazoxanida para el tratamiento de la diarrea provocada por *Cryptosporidium parvum* y *Giardia lamblia* en niños entre 1 y 11 años.

Cryptosporidium parvum

Estudios en animales e in vitro. La nitazoxanida redujo el crecimiento parasitario en cultivo de células en más del 90% en ausencia de citotoxicidad; la reducción fue del 80% con paromomicina. No obstante, en estudios en ratones infectados con *Cryptosporidium parvum*, la nitazoxanida no redujo la carga parasitaria y el tratamiento combinado con paromomicina no resultó más efectivo que el tratamiento con este último agente solo. En un estudio en el que se utilizaron cochinillos, la nitazoxanida resultó parcialmente eficaz para reducir la carga parasitaria en dosis de 250 mg/kg/día durante 11 días; sin embargo, esta dosis más elevada produjo diarrea como efecto colateral, lo que pudo haber influido sobre la eficacia terapéutica.

Pacientes sin sida. Diversos estudios han demostrado la asociación de nitazoxanida con significativa mejoría clínica y parasitológica en niños y adultos con infección por *Cryptosporidium*. En un estudio aleatorizado y controlado con placebo efectuado en niños (Amadi y colaboradores), la tasa de erradicación de *Cryptosporidium parvum* de las heces fue del 52%; la respuesta clínica resultó del 56% con nitazoxanida y del 23% con placebo. En estudios realizados por Rossignol y colaboradores, la eficacia clínica de nitazoxanida para el tratamiento de la diarrea por *Cryptosporidium parvum* en adultos y niños fue de aproximadamente 81%. La eficacia de nitazoxanida para el tratamiento de estas infecciones es similar a la de albendazol, metronidazol y quinfamida.

Infecciones asociadas con el VIH. Todavía es discutible la eficacia de nitazoxanida para el tratamiento de la infección por *Cryptosporidium parvum* en pacientes con infección por el VIH. En un estudio realizado en África, Doumbo y colaboradores refirieron un 95% de eficacia en la reducción de ovoquistes de *Cryptosporidium parvum* en las heces. Rossignol y colaboradores observaron resultados similares, con tasas menores de cura parasitológica: 63% con 1 g/día y 67% con 2 g/día. Por el contrario, en un estudio realizado en 2002 en niños de Zambia, no se documentaron beneficios asociados con nitazoxanida respecto de las tasas de resolución de diarrea en pacientes VIH seropositivos en comparación con individuos seronegativos.

Giardia lamblia

Diversos trabajos demostraron eficacia equivalente en el tratamiento de la giardiasis entre nitazoxanida durante 3 días y metronidazol por 5 días.

Otras indicaciones**Infecciones por protozoos**

Se ha observado eficacia clínica de la nitazoxanida en la amebiasis intestinal y en la tricomoniasis. En un estudio realizado en niños entre 2 y 12 años (Diaz y colaboradores), se demostró una tasa de eliminación del 84% de varios protozoos en heces.

Infecciones por helmintos

La nitazoxanida mostró eficacia clínica contra una amplia variedad de nematodos –*Enterobius vermicularis*, *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura*–, cestodos –*Taenia saginata/solium*, *Hymenolepis nana*– y trematodos –*Fasciola hepatica*–.

En México, Davila y colaboradores comunicaron una eficacia equivalente de mebendazol y quinfamida contra varios helmintos.

En el mismo país, Diaz y colaboradores documentaron una efectividad similar, con tasas de eliminación de parásitos del 95%. Por su parte, Rossignol y colaboradores refirieron tasas similares específicamente contra *Taenia saginata* (95%) e *Hymenolepis nana* (90%). La eficacia contra *Fasciola hepatica* fue del 60% en adultos y del 40% en niños con edades comprendidas entre los 2 y 12 años.

Dosis y método de administración

Niños entre 12 y 47 meses. Para el tratamiento de amebiasis,

giardiasis e infecciones por *Cryptosporidium* y helmintos, las dosis recomendadas de nitazoxanida son de 100 mg cada 12 horas durante 3 días consecutivos.

Niños entre 4 y 11 años. Para el tratamiento de amebiasis, giardiasis e infecciones por *Cryptosporidium* y helmintos, se sugiere la administración de 200 mg de nitazoxanida cada 12 horas durante 3 días consecutivos.

Adultos. La dosis indicada para el tratamiento de infecciones por *Cryptosporidium* y helmintos, amebiasis y giardiasis es de 500 mg de nitazoxanida cada 12 horas durante 3 días consecutivos. Las tabletas pueden tomarse con las comidas o sin ellas; la suspensión oral debe ingerirse junto con alimentos; y las tabletas dispersables deben disolverse en 2 cucharadas de agua. Los pacientes con diabetes deben saber que la suspensión oral de nitazoxanida contiene 1.48 g de sacarosa cada 5 ml.

Perfil de seguridad

Efectos colaterales y tolerabilidad. En general, la nitazoxanida es bien tolerada. Se han informado efectos colaterales mínimos en relación con la droga, que incluyen cefaleas, náuseas y malestar abdominal. No se han observado cambios significativos en análisis clínicos y hematológicos. En estudios clínicos en 613 pacientes pediátricos VIH negativos tratados con suspensión oral de nitazoxanida, los eventos adversos comunicados con mayor frecuencia incluyeron dolor abdominal (7.8%), diarrea (2.1%), vómitos (1.1%) y cefaleas (1.1%), los cuales fueron leves y transitorios. Ninguno de los 613 pacientes requirió la interrupción del tratamiento debido a los eventos adversos. En estudios clínicos controlados con placebo, la tasa de aparición de eventos adversos no difirió significativamente de la observada con placebo. El tratamiento con nitazoxanida se asocia con los siguientes efectos adversos en el 1% de los casos: náuseas, anorexia, flatulencia, incremento del apetito, prurito cutáneo, sudoración, decoloración de los ojos (amarillo pálido), rinitis, mareos y orina decolorada.

Contraindicaciones. La nitazoxanida está contraindicada en pacientes con antecedente de hipersensibilidad a la droga y debe administrarse con precaución en aquellos con enfermedades hepáticas, biliares y renales.

Empleo durante el embarazo y la lactancia. Aún no se han realizado estudios adecuados y bien controlados de nitazoxanida en estos períodos.

Interacciones farmacológicas. Debido a que la nitazoxanida inhibe la vía del citocromo P450 2C9, el metabolismo de drogas por esta vía (warfarina, fenitoína, etc.) puede verse afectado. Además, dado que tizoxanida tiene elevada unión a proteínas plasmáticas, es necesario tener precaución al administrar otras drogas que presentan elevada unión a proteínas e índice terapéutico estrecho.

Conclusiones

La nitazoxanida es una droga antiparasitaria con eficacia comprobada contra *Cryptosporidium* y *Giardia*. Entre sus ventajas se encuentra la corta duración del tratamiento (3 días) y la ausencia de alteración del gusto (observada con metronidazol en el tratamiento de la giardiasis). Además, en comparación con albendazol, ofrece un mayor espectro antiparasitario (incluye *T. saginata* y *T. solium*). La nitazoxanida, constituye una alternativa terapéutica para el tratamiento de la giardiasis y de infecciones por *Cryptosporidium parvum* y helmintos en niños con escasa tolerabilidad a metronidazol y albendazol.

Efectos de Nitazoxanida, Metronidazol y Albendazol sobre la Viabilidad y Estructura de Quistes de *Giardia lamblia*

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIC en base al artículo

Evaluation of the In Vitro Effect of Albendazole, Metronidazole and Nitazoxanide on Viability and Structure of *Giardia lamblia* Cysts

De los autores

Bernal-Redondo R, Martínez-Méndez LG, Mendoza-Chavez A y colaboradores

integrantes del

Laboratory of Parasitology and Micology, Children's Hospital of Mexico "Federico Gómez", México DF, México

El artículo original, compuesto por 5 páginas, fue editado por

Journal of Submicroscopic Cytology and Pathology

36 (3-4):241-245, Jul 2004

Los ensayos de sensibilidad indicaron que la nitazoxanida fue más efectiva que el metronidazol y albendazol en la alteración ultraestructural del parásito en las mismas condiciones experimentales.

Entre el 15% al 70% de los niños de 4 a 12 años de México está infectado por el parásito *Giardia lamblia*; esta infección se transmite por la ingestión de quistes, que son altamente resistentes a las condiciones ambientales adversas. El albendazol es un derivado benzimidazólico que produce un daño irreversible en el citoesqueleto de los trofozoítos; los resultados de estudios clínicos indican que es efectivo y bien tolerado. El metronidazol, un derivado del 5-nitroimidazol, es la droga antiparasitaria más utilizada en el tratamiento de las infecciones por parásitos protozoarios, pero *in vivo* e *in vitro* se ha observado resistencia en los casos de *Entamoeba histolytica*, *Trichomonas vaginalis* y *G. lamblia*. La nitazoxanida es un nuevo 5-nitrotiazol utilizado como droga antiparasitaria de amplio espectro; su mecanismo de acción es la inhibición de la enzima piruvato-ferredoxina oxidoreductasa, vital para el metabolismo del parásito. A diferencia de lo que sucede con los nitroimidazoles, no induce mutaciones en el ADN. La eficacia de estas drogas contra los trofozoítos de *G. lamblia* ha sido probada *in vitro*, pero no se conoce su acción sobre los quistes.

Se analizó el efecto de estos compuestos en la estructura y viabilidad de los quistes de este parásito aislados de niños infectados.

Parásitos. Se aislaron los quistes de muestras de materia fecal mediante la técnica de flotación. Se los lavó con penicilina, estreptomycin, gentamicina y anfotericina B. Se determinó la densidad de los quistes en un hematocitómetro.

Ensayos de sensibilidad. Se incubaron los quistes con diferentes concentraciones de las drogas evaluadas a 37 °C por 30 minutos. Los quistes que no recibieron tratamiento formaron el grupo control y los tratados con una dosis letal de los antiparasitarios se utilizaron como controles negativos. Luego se determinó la viabilidad.

Viabilidad. La viabilidad de los quistes antes de comenzar el estudio se estableció mediante la exclusión con eosina luego de la separación de la materia fecal. Una vez administrado el tratamiento, se indujo la ruptura del quiste *in vitro* con HCl 0.1 N, pH 1.6 a 37 °C por 40 minutos, seguida por incubación. La cantidad de quistes y trofozoítos se determinó por microscopía electrónica y el porcentaje de ruptura de quistes se calculó a la hora y a las 24 horas de incubación.

Análisis estadístico. Se realizaron comparaciones entre los grupos y dentro de ellos. Se calculó también la correlación entre la ruptura de quistes y la concentración de la droga.

Microscopía electrónica de transmisión (MET). Se preparó la muestra para su visualización en un microscopio electrónico de transmisión JEOL 100-SX.

Resultados

Ensayo de viabilidad cuantitativo

Los autores presentan el primer informe realizado sobre el efecto de la nitazoxanida, el metronidazol y el albendazol en la viabilidad y estructura de los quistes de *G. lamblia in vitro*. El grupo control presentó un 90% de ruptura de quistes. Cuando los quistes se incubaron con más de 1.25 µg/l de cada droga, el proceso fue inhibido en un 100% por la nitazoxanida, en un 79% por el metronidazol y en un 31% por el albendazol. El control negativo fue inhibido totalmente. La diferencia en el porcentaje de ruptura fue significativa al comparar el grupo control con el de metronidazol o nitazoxanida 1.25 µg/ml. No se registraron diferencias significativas entre los grupos de metronidazol y nitazoxanida. La diferencia entre los porcentajes de ruptura de quistes también fue significativa al compararse las muestras tratadas con albendazol con las de metronidazol o nitazoxanida.

Observación de la ultraestructura

Cuando las muestras fueron analizadas por MET se sugirió la presencia de alteraciones ultraestructurales. En los quistes tratados con albendazol no se observaron daños en la ultraestructura. El tratamiento con metronidazol produjo pequeñas áreas de cuerpos residuales con apariencia de catáfilas de cebolla en el núcleo y las zonas cercanas a él. En los quistes incubados con nitazoxanida, el daño fue más evidente, con presencia de grandes áreas con material granuloso en el citoplasma y en el espacio peritrófico, lo que sugiere una alteración de la membrana interna o externa. Se utilizó un marcador para detectar el posible daño estructural, con lo que fue más evidente el componente fibroso de la pared del quiste y se observaron depósitos electrodensos del marcador en la membrana plasmática.

Discusión

El metronidazol, el albendazol y la nitazoxanida son utilizados con frecuencia en el tratamiento de la giardiasis. Sus efectos *in vitro* sobre la viabilidad y estructura de los trofozoítos fueron informados con anterioridad. Sin embargo, no se habían realizado estudios que analizaran el efecto de estos compuestos sobre los quistes, elementos infectantes del parásito. Los ensayos de sensibilidad indicaron que la nitazoxanida fue más efectiva que el metronidazol y el albendazol en las mismas condiciones experimentales.

En el presente estudio, se observó que concentraciones bajas de 1 µg/ml de nitazoxanida tuvieron un gran efecto sobre los quistes de *G. lamblia*. Los quistes tratados con albendazol no presentaron daños en la ultraestructura; sin embargo, sufrieron una disminución de la viabilidad del 30%. El mecanismo de acción de esta droga está dirigido al ensamblaje de los elementos microtubulares del citoesqueleto; pero estas estructuras no se encuentran ensambladas en el estadio de quiste, por lo que no fue posible detectar alteraciones morfológicas. El tratamiento de los quistes con metronidazol produjo pequeños cuerpos residuales –los cuales están asociados con degradación enzimática o daño de los elementos celulares– en el núcleo, lo que sugiere un daño en esta estructura.

Los estudios de microscopía electrónica en trofozoítos muestra-

ron que los efectos de la nitazoxanida fueron 2.5 y 50 veces más potentes que los del albendazol y metronidazol. En el presente estudio, no se observó una alteración clara de los elementos de la pared, pero la presencia de marcador en la membrana plasmática de los especímenes incubados con nitazoxanida sugiere lesión en la pared del quiste. Además, la presencia de componentes citoplasmáticos en el espacio peritrófico también puede indicar daño en la membrana plasmática del parásito. La utilización de agentes que interrumpen los procesos de diferenciación o que afectan la viabilidad de los quistes de *G. lamblia* pueden constituir una importante estrategia de tratamiento y control de esta parasitosis.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2007
www.siic.salud.com

Evalúan la Eficacia de la Nitazoxanida, Antiparasitario de Amplio Espectro

Resumen objetivo elaborado
por el Comité de Redacción Científica de SIIC en base al artículo
Nitazoxide: A New Broad Spectrum Antiparasitic Agent

del autor
White AC
integrante del
American College of Physicians and Infectious Disease Section, Department of Medicine,
Baylor College of Medicine, Houston, EE.UU.

El artículo original, compuesto por 7 páginas, fue editado por
Expert Review of Anti-Infective Therapy
2(1):43-50, Feb 2004

En esta revisión se describen las posibilidades de tratamiento de las distintas parasitosis con nitazoxanida, un agente de amplio espectro que también presenta actividad antibacteriana.

La nitazoxanida es un agente antiparasitario de amplio espectro que, al contrario de otros agentes, se elaboró inicialmente para el tratamiento de las enfermedades parasitarias en seres humanos. Los primeros estudios describieron su actividad contra *Taenia saginata* e *Hymenolepis nana*; su uso en la práctica clínica aumentó tras haberse constatado su actividad antiprotozoaria. Se trata del primer agente con eficacia comprobada contra la criptosporidiosis. Su uso fue aprobado en los EE.UU. para el tratamiento de esta parasitosis y de la giardiasis en niños. Los estudios clínicos indican que su espectro de acción podría ser mayor. La nitazoxanida es una nitrotiazolil-salicilamida. *In vivo*, se convierte rápidamente en su derivado desacetilado, tizoxanida. Esta última y sus derivados retienen su actividad antiparasitaria y antibacteriana.

Farmacocinética y metabolismo

Tras la administración oral, la nitazoxanida presenta buena absorción, la cual casi se duplica con la ingestión junto con los alimentos. El metabolismo de este agente es rápido; *in vivo*, se convierte en tizoxanida. Alrededor del 99% de la tizoxanida circula en plasma unida a las proteínas y luego se metaboliza y se transforma en glucurónido de tizoxanida, que es nuevamente metabolizado o excretado por orina o bilis. La concentración de tizoxanida bajo la forma de glucurónido es 10 veces mayor en la bilis que en el suero. En adultos, el tiempo requerido para alcanzar las concentraciones pico con dosis de 500 mg administradas 2 veces por día es de 2-4 horas para la tizoxanida y de 4-5 horas

para el glucurónido. En niños de 12-47 meses y 4-11 años, con dosis de 100 mg y 200 mg, respectivamente, las concentraciones máximas de tizoxanida se alcanzan en 1-4 horas y las del glucurónido en alrededor de 4 horas. Se ha demostrado que los adultos toleran dosis de hasta 4 g. Tanto la biodisponibilidad como la vida media de eliminación se incrementan con la dosis. Las dosis de 1 g 2 veces por día fueron evaluadas en pacientes con sida y diarrea, sin que se observaran reacciones adversas graves; sin embargo, los efectos colaterales gastrointestinales son más frecuentes con dosis altas.

Estudios clínicos

Criptosporidiosis y otros coccidios. Distintos ensayos clínicos con nitazoxanida controlados con placebo señalan que mejora la resolución de la criptosporidiosis (CRT) en huéspedes normales, en niños con deficiencias nutricionales y en pacientes con sida y recuentos de CD4 > 50 células/µl. No obstante, su eficacia es limitada en aquellos con recuentos inferiores a 50 células/µl y en niños con VIH y desnutrición grave. Los pacientes con defectos graves de la respuesta inmune celular podrían beneficiarse con dosis más altas (1 g 2 veces/día) o con tratamientos más prolongados. En muchos pacientes coinfectados con VIH, la CRT responde a las drogas antirretrovirales; sin embargo, en aquellos con VIH y CRT crónica estas drogas no tienen buena absorción. Los resultados de estudios no controlados sugieren que la terapia combinada con agentes antiparasitarios y antirretrovirales podría ser necesaria para alcanzar una respuesta óptima. Los estudios de casos que incluyeron pa-

cientes con otros coccidios como *Cyclospora* e *Isoospora* informaron buena respuesta a la nitazoxanida, aunque también se documentaron fracasos.

Giardiasis. *In vitro*, la nitazoxanida y tizoxanida son más activas contra *Giardia* que el metronidazol. En un ensayo realizado en adultos y adolescentes con diarrea en los que se identificó *Giardia* o *Entamoeba histolytica* en materia fecal, la comparación de nitazoxanida (500 mg 2 veces/día por 3 días) con placebo comprobó que la diarrea se resolvió en 7 días en el 81% de los tratados con nitazoxanida; esto ocurrió en el 40% del grupo placebo. En un trabajo efectuado en Perú en el cual se comparó la nitazoxanida con el metronidazol en niños que padecían giardiasis, la frecuencia de respuesta al tratamiento fue similar en ambos grupos. *In vitro*, la nitazoxanida es activa contra *Giardia* resistente al metronidazol. Un informe de un caso también describió a un paciente con infección por VIH que respondió a la terapia con nitazoxanida tras el fracaso de la terapia con metronidazol y albendazol.

Otros protozoarios. En estudios *in vitro* se registró la actividad de nitazoxanida frente a *Trichomonas*, incluso en cepas resistentes al metronidazol. En estudios de series de casos se detectó la resolución de *Blastocystis* y de *Balantidium coli*.

Nematodos intestinales. Las investigaciones con nitazoxanida en la infección por *Ascaris* detectaron una reducción del 99% en el recuento de huevos, con curación en el 78-95% de los casos. En forma similar, en la infección por *Trichuris* el recuento de huevos tuvo una reducción mayor del 99%, y fueron eliminados en el 75-89% de los casos. En un estudio comparativo, los resultados de la nitazoxanida contra los nematodos intestinales fueron similares a los del mebendazol. En otro estudio de series de casos se registró la erradicación de *Ancylostoma duodenale* en 44 de 46 casos y de *Strongyloides* en 34 de 36. El tratamiento con nitazoxanida contra *Enterobius* también fue satisfactorio en 106 de 112 casos.

Cestodos. Los primeros informes clínicos incluyeron a *Taenia saginata* (22 casos curados con una única dosis de 25 mg/kg) y a *Hymenolepis nana* (18 casos curados con una dosis única de 50 mg/kg). Los estudios posteriores confirmaron que la actividad contra la infección por *Hymenolepis* es comparable a la del praziquantel. No hay datos publicados acerca de la actividad frente a *Taenia solium* o *Echinococcus granulosus*.

Fascioliasis. Los tratamientos disponibles en la actualidad contra la fascioliasis son subóptimos. El triclabendazol ha sido propuesto como tratamiento efectivo; sin embargo, un número limitado de países aprobó su uso en seres humanos. La nitazoxanida ha sido utilizada en la fascioliasis crónica: un trabajo realizado en Egipto refirió la curación en 113 de 131 casos; en un estudio efectuado en Perú, la parasitosis fue eliminada en el 49% de los casos y sólo en el 6% de los que recibieron placebo. No obstante, los índices de curación son más bajos que con triclabendazol.

Infecciones bacterianas. Estudios *in vitro* han demostrado que la nitazoxanida y tizoxanida presentan actividad significativa contra una serie de bacterias anaerobias que incluyen a *Clostridium difficile*; asimismo, hay planificados estudios clínicos sobre la colitis provocada por esta bacteria en seres humanos. La nitazoxanida y tizoxanida también presentan, *in vitro*, actividad contra *Helicobacter pylori*; en un estudio piloto con nitazoxanida combinada con omeprazol, se detectó la erradicación de *H. pylori* en el 83% de los casos.

Efectos colaterales

Con las dosis utilizadas en los pacientes inmunocompetentes (100 mg, 200 mg o 500 mg 2 veces diarias por 3 días, según la edad), la frecuencia de reacciones adversas no es significativamente mayor si se la compara con placebo. La administración de dosis altas en los pacientes con sida (1 g 2 veces diarias por 2 semanas) se asoció con reacciones adversas, en especial del tracto gastrointestinal, como náuseas y vómitos, que no revistieron gravedad ni obligaron a la interrupción del tratamiento.

Normas regulatorias

En los EE.UU., se aprobó el uso de nitazoxanida en forma de suspensión para el tratamiento de la giardiasis y la criptosporidiosis en niños, en tanto que el empleo de tabletas se encuentra en revisión. En Latinoamérica, esta droga se encuentra disponible en ambas formas. La solicitud para su aprobación fue retirada en la Unión Europea, aunque actualmente se planea volver a presentarla.

Conclusión

La nitazoxanida es un antiparasitario importante, efectivo contra la criptosporidiosis en pacientes inmunocompetentes, niños desnutridos y en sujetos con VIH con recuentos de CD4 mayores de 50/μl. Su actividad en pacientes con enfermedad VIH/sida avanzada no se ha podido comprobar, aunque podría ser sinérgica con la terapia antirretroviral. Su acción contra la giardiasis es similar a la del metronidazol, aunque al ser administrada en suspensión es mejor tolerada. Además, hay informes sobre su eficacia en la amebiasis, ciclosporiasis, isosporosis y microsporidiosis. Su amplio espectro de actividad frente a los protozoarios intestinales sugiere que podría ser útil en el tratamiento empírico de la diarrea crónica.

La nitazoxanida tiene acción equivalente a la de benzimidazoles en las infecciones por *Ascaris* y *Trichuris*. Estudios no controlados sugieren su actividad contra otros nematodos, como *Strongyloides*, *Ancylostoma* y *Enterobius*. En las infecciones por *Hymenolepis* es semejante al praziquantel. Podría ser una alternativa a los benzimidazoles en los programas de desparasitación.

Opinión de los expertos

La nitazoxanida constituye un avance importante debido a que es la primera droga que ha mostrado eficacia en el tratamiento de la criptosporidiosis; sin embargo, hasta el momento no se ha comprobado su efectividad en los pacientes con sida avanzado. Su fórmula en suspensión y sus escasos efectos colaterales resultan progresos significativos en la terapéutica de la giardiasis. Además, la nitazoxanida es una alternativa en el tratamiento para *Cyclospora* e *Isoospora* en los sujetos sensibles a las sulfonamidas. Su actividad sugiere que podría ser una opción a los benzimidazoles en el tratamiento y en la quimioterapia masiva de la helmintiasis intestinal. También provee un tratamiento alternativo para la ascariidiosis, la fascioliasis y las infecciones intestinales por tenia.

Visión de 5 años

El amplio espectro de actividad frente a los protozoarios intestinales que se asocian con la diarrea sugiere que la nitazoxanida podría ser un agente importante en el tratamiento empírico de la diarrea crónica y persistente. Su actividad contra los protozoarios resistentes al nitroimidazol, entre los que se incluyen *Giardia* y *Trichomonas*, podría ser de gran valor debido a que la resistencia es cada vez más frecuente. También parece ser importante como agente luminal en la amebiasis.

Debido a que la expansión del sida es cada vez mayor en los países en vías de desarrollo, la mortalidad y morbilidad asociada con las enfermedades entéricas está en aumento. La combinación de nitazoxanida con agentes antirretrovirales podría aumentar la eficacia y absorción de estos últimos. La nitazoxanida podría reemplazar a los benzimidazoles en caso de que se incremente la resistencia en los seres humanos, como ha ocurrido en la práctica veterinaria; de modo que es una ventaja contar con otro tratamiento para las tenias intestinales. Los estudios sobre fascioliasis suponen que la nitazoxanida podría ser efectiva contra distintos trematodos.

Por último, entre las propiedades más promisorias de la nitazoxanida se halla su actividad antibacteriana. Las investigaciones en animales sugieren que sería una alternativa en el tratamiento de diarrea asociada a *C. difficile*. Un estudio piloto indica que podría erradicar la infección por *H. pylori*. Ambas condiciones son comunes en los países desarrollados y en vías de desarrollo; si se comprueba que es realmente efectiva, su uso podría generalizarse.

Importancia de la Nitazoxanida en la Terapéutica Antiparasitaria

Resumen objetivo elaborado
por el Comité de Redacción Científica de SIIC en base al artículo
Nitazoxanide: An Important Advance in Anti-Parasitic Therapy

del autor
Clinton White A, Jr.
integrante del

Infectious Diseases Section, Department of Medicine, Baylor
College of Medicine, Houston, EE.UU.

El artículo original, compuesto por 2 páginas, fue editado por
American Journal of Tropical Medicine and Hygiene
68(4):382-383, Abr 2003

El fármaco nitazoxanida parece tener una eficacia antiparasitaria de amplio espectro, lo que pone de relieve su uso empírico.

El campo de las drogas antiparasitarias ha tenido una historia incierta y cambiante. Las principales compañías farmacéuticas han enfocado el desarrollo de las drogas para los mercados más grandes, con un potencial anual de ventas de al menos 100 millones de dólares. Pero en el caso de los antiparasitarios, la mayoría de las infecciones están relacionadas con la pobreza. En consecuencia, si bien es posible que haya millones de personas infectadas en los países en desarrollo, la cantidad de gente con capacidad para comprar drogas de marca es reducida.

Mefloquina, albendazol, ivermectina y atovaquone-proguanil son algunas drogas nuevas que circulan en los EE.UU. desde 1990. El empleo de mefloquina y de atovaquone-proguanil está ampliamente avalado para la profilaxis de la malaria; en este caso, los millones de turistas occidentales adinerados constituyen un mercado importante para estas drogas onerosas. El servicio militar estadounidense inició la elaboración de mefloquina; además, los datos de seguridad avalan la elaboración de atovaquona para el tratamiento de la neumonía por *Pneumocystis*, que cuenta con un importante mercado en los EE.UU. Por otra parte, si bien la ivermectina nunca tuvo un mercado amplio para las enfermedades en seres humanos, su desarrollo y fabricación se han apoyado en el lucrativo mercado de la profilaxis de los parásitos caninos *Dirofilaria immitis*.

Entre 1990 y 2000, el número de drogas antiparasitarias disponible para uso en seres humanos en los EE.UU. se redujo, dado que quinacrina, niclosamida, praziquantel y dietilcarbamacina fueron retiradas de la comercialización; además, se suspendió la producción de eflornitina. Algunos de estos problemas fueron revertidos debido a presiones políticas. De esta manera, se produjo la recuperación de eflornitina, aprobada como depilador tópico eficaz; y, en respuesta a la presión dirigida por la Organización Mundial de la Salud y *Médecine Sans Frontière*, el fabricante aceptó producir el fármaco para uso intravenoso y hacerlo disponible para el tratamiento de la tripanosomiasis. El praziquantel fue reinstaurado cuando la compañía encargada de su comercialización entendió que las pérdidas en las relaciones públicas por el retiro de la droga superaban el ahorro por el cese de su producción.

En este contexto, señala el autor, cabe considerar la producción de nitazoxanida. La droga fue elaborada por primera vez en el *Pasteur Institute* en la década de 1980. Los estudios iniciales demostraron que tenía actividad contra las tenias, pero las evaluaciones realizadas *in vitro* demostraron una acción mucho más amplia. Estudios posteriores evaluaron su eficacia principalmente en el tratamiento de la criptosporidiosis asociada con el síndrome de la inmunodeficiencia adquirida; ningún otro agente ha mostrado eficacia para el tratamiento de esta parasitosis. Un ensayo controlado con placebo demostró una mejoría clínica significativa en adultos y niños con enfermedad leve. En los niños desnutridos de Zambia con criptosporidiosis crónica, un curso de tratamiento corto de 3 días produjo

mejoría clínica, parasitológica y en la supervivencia. En estudios de Zambia y México, las dosis empleadas de la droga no fueron efectivas para el tratamiento de esta parasitosis en la infección avanzada por el VIH, aunque resultó eficaz en pacientes con recuentos más elevados de linfocitos T CD4⁺. En ensayos no controlados y no publicados, dosis más elevadas al parecer tuvieron algún efecto, dado que para el tratamiento de la giardiasis los resultados fueron superiores al placebo y comparables a los obtenidos con metronidazol. También resultó efectiva como terapéutica de la giardiasis resistente a este último fármaco, y se ha sugerido que es eficaz para la ciclosporiasis, isosporosis y amebiasis.

Algunos ensayos controlados señalan que en el tratamiento de infecciones por helmintos intestinales nitazoxanida es eficaz contra *Ascaris*, *Trichuris* e *Himenolepis*, aunque determinados pacientes necesitan dosis repetidas. En la terapia de la fascioliasis crónica, las tasas de respuesta fueron menores a las descritas con triclabendazol. En todos los estudios fue muy bien tolerada y presentó efectos adversos similares a los del placebo.

Debido a su amplio espectro antiparasitario, el uso empírico de esta droga es una posibilidad a evaluar. Su empleo como alternativa al albendazol o mebendazol para los helmintos intestinales aún no ha sido establecido. Antes, señala el experto, es necesario confirmar su actividad contra especies de nematodos del género *Uncinaria*, *Ancylostoma* y *Necator* y su seguridad en diferentes grupos de pacientes. Tanto en los países desarrollados como en los subdesarrollados, los protozoos intestinales con frecuencia producen diarreas crónicas y persistentes. Es difícil la identificación de las causas específicas con el empleo de las pruebas actualmente disponibles; pueden requerirse exámenes múltiples de materia fecal para la identificación de *Giardia*; *Cryptosporidium* requiere pruebas específicas, como tinciones fluorescentes, las cuales no se efectúan rutinariamente salvo previa especificación. Los ensayos para la detección de antígenos pueden mejorar la eficacia diagnóstica, pero su costo es elevado. Para establecer si la nitazoxanida puede ser utilizada empíricamente, en vez de intentar el diagnóstico parasitológico, deben realizarse estudios comparativos entre la eficacia del tratamiento empírico con la búsqueda parasitológica y el tratamiento específico en la diarrea del viajero.

Diferentes estudios preclínicos han sugerido una actividad importante de este agente contra algunos patógenos bacterianos como *Campylobacter*, *Clostridium difficile* y *Helicobacter pylori*. Para traducir estas observaciones a eficacia clínica serán necesarios estudios controlados. Si la nitazoxanida muestra eficacia en estas indicaciones, concluye el autor, el mercado potencial permitirá una fuente principal de dividendos, lo que asegurará la disponibilidad del medicamento.

Perspectiva de las Infecciones Parasitarias Intestinales y Tratamiento con Nitazoxanida

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIC en base al artículo

Treatment of Intestinal Parasitic Infections: A Review of Nitazoxanide

De los autores

Gilles HM y Hoffman PS

integrantes del

Liverpool School of Tropical Medicine, Liverpool, Reino Unido;

Department of Microbiology and Immunology, Faculty of Medicine, Dalhousie University, Halifax, Canadá

El artículo original, compuesto por 3 páginas, fue editado por

Trends in Parasitology

18 (3):95-97, Mar 2002

La nitazoxanida, efectiva contra protozoarios y helmintos, es muy útil en el tratamiento de las infecciones parasitarias intestinales, de gran prevalencia en los países en vías de desarrollo.

A lo largo de los treinta años posteriores a la introducción en el mercado de los nitroimidazoles y benzimidazoles, fueron escasas las innovaciones en el tratamiento de las infecciones parasitarias intestinales. En la actualidad, estas infecciones todavía se encuentran entre las principales causas de morbilidad y mortalidad en todo el mundo. Por ello, es importante reconocer los avances logrados con la introducción de la nitazoxanida, un producto específico para su tratamiento. Su espectro de actividad contra protozoarios comunes, emergentes y resistentes, y contra helmintos comunes del intestino, confiere a la nitazoxanida un potencial para mejorar el tratamiento de los pacientes con parasitosis intestinales.

Nitazoxanida

La nitazoxanida fue descrita por primera vez en 1984 como droga efectiva contra *Taenia saginata* e *Hymenolepis nana*. En 1994 se descubrió su actividad antiprotozoaria. Desde ese momento, se publicaron diversos informes de estudios preclínicos y clínicos que evaluaron su actividad contra un amplio espectro de protozoarios y helmintos que infectan el tracto intestinal en seres humanos. Algunas investigaciones realizadas en protozoarios y bacterias anaeróbicas (*Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica* y *Clostridium perfringens*) y sobre el microaerófilo *Helicobacter pylori* mostraron que la nitazoxanida inhibe la piruvato-ferredoxina oxidorreductasa (PFOR), una enzima crucial en el metabolismo intermediario central de estos organismos. A diferencia de los nitroimidazoles, la nitazoxanida parece interactuar directamente con la PFOR (no depende de la ferredoxina reducida) y los productos de su activación no inducen mutaciones en el ADN. Este mecanismo de acción distintivo es importante para explicar la eficacia terapéutica de la droga contra algunos organismos que presentan altos niveles de resistencia al metronidazol. Si bien aún no se ha determinado el modo en que se produce la actividad contra los helmintos, los blancos potenciales serían las enzimas encargadas del transporte anaeróbico de electrones.

En los seres humanos, la nitazoxanida se absorbe parcialmente en el tracto gastrointestinal; alrededor de un tercio de la dosis oral se excreta por orina y dos tercios por heces. La nitazoxanida se convierte inmediatamente en la circulación sanguínea en el metabolito activo tizoxanida; luego se forman los glucuronos conjugados y sulfoconjugados. La tizoxanida fue el único producto identificado en las heces. En la bilis, se identificaron tizoxanida y el glucurónido de tizoxanida.

Ensayos clínicos

La actividad de la nitazoxanida en el tratamiento de la diarrea por *Cryptosporidium parvum*, *Giardia intestinalis* y *E. Histolytica* se demostró en diversos ensayos clínicos efectuados a doble cie-

go y controlados con placebo. La droga también fue comparada con el metronidazol en el tratamiento de la giardiasis. Estos ensayos se efectuaron en pacientes sintomáticos. En cada estudio, la nitazoxanida fue administrada en dosis de 500 mg cada 12 horas durante 3 días en adultos y adolescentes, de 200 mg cada 12 horas durante 3 días en niños de 4 a 11 años, y de 100 mg cada 12 horas durante 3 días en niños de 1 a 3 años. Los pacientes fueron evaluados clínicamente a los 7 a 10 días de iniciado el tratamiento y se analizaron dos muestras de materia fecal. Se registró el tiempo transcurrido entre el inicio de la terapia y la resolución de la diarrea.

Estos ensayos, llevados a cabo entre 1997 y 2000, habrían sido realizados según los rigurosos estándares actualmente vigentes. El diseño a doble ciego con control por placebo permitió establecer la actividad de la nitazoxanida en forma objetiva. En el caso de infección por *C. parvum*, el 80% de los pacientes tratados con nitazoxanida presentó resolución de la diarrea y los síntomas asociados a los 7 días de comenzado el tratamiento; este porcentaje fue del 41% en el grupo placebo. El 67% de los pacientes del grupo de tratamiento no presentó oquistes en ninguna de las dos muestras de materia fecal, a diferencia del grupo placebo, cuyos análisis resultaron negativos en sólo el 22%. En forma similar, en los casos de infección por *G. intestinalis* y *E. histolytica*, en el 81% de los pacientes del grupo de nitazoxanida la diarrea y los síntomas asociados se resolvieron dentro de los 7 días de comenzado el tratamiento, en comparación con el 40% en el grupo placebo.

En un ensayo aleatorizado efectuado en niños en el cual se comparó la efectividad contra la giardiasis de metronidazol con un curso de 5 días de tratamiento y de nitazoxanida con un curso 3 días, a los 7 días la diarrea se había resuelto en el 85% de los pacientes del grupo de nitazoxanida y en el 80% del grupo de metronidazol. En el grupo de nitazoxanida, el 71% no presentó quistes en las muestras de materia fecal recolectadas entre los 7 y 10 días de comenzado el tratamiento; este índice fue del 75% en el grupo de metronidazol.

La actividad de la nitazoxanida contra las protozoosis intestinales, especialmente las causadas por *C. parvum*, también se evaluó en pacientes con sida. Algunos estudios iniciales realizados en África y en México comunicaron resultados favorables, en particular entre los sujetos con mayores recuentos de células T CD4+. Otros trabajos llevados a cabo en los EE.UU. sugirieron que los pacientes con sida y criptosporidiosis crónica requieren tratamientos más largos para lograr resultados clínicos prolongados.

Una de las características más relevantes de la nitazoxanida es su actividad contra agentes intestinales comunes como los helmintos y los protozoarios. Algunos ensayos controlados en niños realizados en Perú demostraron que un curso de tratamiento es-

tándar de 3 días con nitazoxanida produce índices de éxito terapéutico comparables con una dosis única de 400 mg de albendazol en el caso de ascariidiosis y con una dosis única de 25 mg/kg de praziquantel en himenolepiosis. En los casos de tricuriasis, la nitazoxanida fue más efectiva que una dosis única de 400 mg de albendazol. Dos estudios sobre el tratamiento de protozoosis y helmintiasis intestinales realizados en Egipto (n: 546) y México (n: 246), respectivamente, refirieron altos índices de curación.

También se ha informado la efectividad de la nitazoxanida en la microsporidiosis por *Enterocytozoon bieneusi* y la giardiasis resistente al metronidazol y al albendazol asociadas con el sida, y en la fasciolosis. En este último caso, fue eficaz un curso de tratamiento de 7 días, pero estos resultados necesitan corroboración por ensayos clínicos controlados.

Los resultados de estos estudios demuestran que la nitazoxanida es bien tolerada; en los ensayos controlados no presentó mayores efectos adversos que los controles (placebo, metronidazol, albendazol o praziquantel), los cuales fueron leves y transitorios y estuvieron especialmente relacionados con el tracto intestinal. No se comunicaron efectos adversos hematológicos en las determinaciones de laboratorio serológicas o urinarias.

Perspectivas

Las infecciones parasitarias intestinales todavía constituyen una de las principales causas de morbilidad en todo el mundo. Esto se debe en gran parte a las condiciones sanitarias inadecuadas que prevalecen en muchos países. Además, estas infecciones podrían

atribuirse en parte a la falta de innovación en su tratamiento. Dada la potencial importancia de la nitazoxanida en los países en vías de desarrollo, es necesaria una evaluación de las consideraciones económicas asociadas con su uso. Si se tienen en cuenta, por ejemplo, los costos de las consultas repetidas, los procedimientos diagnósticos y las drogas alternativas, un agente de amplio espectro como la nitazoxanida podría resultar más rentable que algunas prácticas terapéuticas actuales, al menos en determinados ámbitos clínicos.

La droga también debería considerarse para los programas de tratamiento comunitario. Una dosis única de nitazoxanida de 30 a 45 mg/kg de peso tuvo una efectividad del 90% a 95% para erradicar las infecciones por *Hymenolepis nana* y *Taenia saginata*. Asimismo, debería evaluarse su efectividad para el tratamiento de otras helmintiasis y protozoosis intestinales, señalan los autores. Dado su mecanismo de acción distintivo, la nitazoxanida también podría ser efectiva en las terapéuticas que emplean combinaciones de fármacos.

La nitazoxanida se caracteriza por su actividad en el tratamiento de múltiples infecciones intestinales por protozoarios como *Cryptosporidium*, reconocido agente causal de diarrea persistente y desnutrición en los niños de los países en vías de desarrollo. La actividad de la droga en las helmintiasis intestinales también es importante. Un producto con un espectro de actividad tan amplio ofrece importantes posibilidades para el tratamiento de las infecciones parasitarias intestinales.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2007
www.siicsalud.com

Giardiasis y Criptosporidiosis en Niños: Tratamiento con Nitazoxanida

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIC en base al artículo

Nitazoxide Treatment for Giardiasis and Cryptosporidiosis in Children

de los autores

Balley JM y Erramouspe J

integrantes del

College of Pharmacy, Idaho State University, Pocatello, EE.UU.

El artículo original, compuesto por 7 páginas, fue editado por

Annals of Pharmacotherapy

38(4):634-640, Abr 2004

La nitazoxanida, por sus propiedades farmacocinéticas, eficacia clínica y seguridad, es una buena opción terapéutica para las infecciones por estos protozoarios intestinales en la población pediátrica.

La giardiasis es la infección protozoaria entérica de mayor prevalencia en el mundo. En general, las infecciones sintomáticas se presentan con diarrea, dolor abdominal, distensión, calambres, fatiga y pérdida del apetito. El metronidazol es la droga más utilizada en el limitado espectro de tratamientos de estas infecciones. La criptosporidiosis es otra infección protozoaria causante de diarrea, de particular importancia en individuos inmunocomprometidos; las opciones terapéuticas también son limitadas. En noviembre de 2002, la *Food and Drug Administration* aprobó la nitazoxanida, una droga con actividad antiparasitaria intestinal, para el tratamiento de las infecciones por *Giardia lamblia* y *Cryptosporidium parvum* en niños inmunocompetentes. En este trabajo, investigadores de PharmD, Facultad de Farmacia, Universidad del Estado de Idaho, EE.UU., realizaron una revisión

sobre la farmacología, eficacia clínica, dosis, efectos adversos e interacciones farmacológicas de esta droga. Entre 1966 y agosto de 2003, se realizó una búsqueda bibliográfica en MEDLINE de los estudios de investigación realizados en seres humanos y animales. Todos los artículos primarios y de revisión obtenidos por búsqueda fueron revisados para su inclusión, con especial énfasis en los estudios aleatorizados, a doble ciego y controlados con placebo.

La nitazoxanida es un derivado nitroiazolil-salicilamida, cuya acción antiprotozoaria sería por un mecanismo distinto al de los nitroimidazoles, que actúan por interferencia directa con una vía del metabolismo energético anaerobio. El fármaco es eficaz para el tratamiento de microorganismos resistentes a los nitroimidazoles. Administrada por vía oral, es convertida rápidamente en su me-

tabolito activo, la tizoxanida, que tiene la máxima concentración plasmática luego de 1 a 4 horas de la administración. El metabolismo de la tizoxanida es por conjugación hepática y es eliminada por orina, vía biliar o las heces.

Los estudios clínicos de evaluación de la nitazoxanida para el tratamiento de la giardiasis y criptosporidiosis en niños mostraron tasas de respuesta clínica y parasitológica cercanas al 80% y 70%, respectivamente, en individuos inmunocompetentes. Las respuestas fueron levemente menores en pacientes inmunocomprometidos. A su vez, la droga resulta bien tolerada, con tasas de efectos adversos similares a las observadas con placebo; los más frecuentes incluyen dolor abdominal (7.8%), diarrea (2.1%), cefaleas (1.1%) y vómitos (1.1%). Debido a que la tizoxanida se une en forma significativa a las proteínas plasmáticas (> 99.9%), podría competir con otras drogas que tienen esta misma propiedad. Por lo tanto, debería

administrarse con precaución en pacientes que reciben otros fármacos con alta unión a proteínas plasmáticas, como la warfarina, el ácido valproico, la carbamazepina y la aspirina. No se ha descrito interacción significativa con drogas antirretrovirales en pacientes infectados por el VIH.

La nitazoxanida resulta efectiva para el tratamiento de la giardiasis y criptosporidiosis en la población pediátrica. La adhesión en este grupo de edad parece ser mejor que la obtenida con el metronidazol, principalmente por las propiedades organolépticas de cada droga. La nitazoxanida debería estar disponible para el tratamiento de los pacientes que no toleran o que no tienen buena adhesión con las terapias de primera línea utilizadas para estos protozoos intestinales.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2007
www.siic.salud.com

Comparan la Eficacia de Nitazoxanida con Quinfamida, Mebendazol o Ambas en el Tratamiento de Parasitosis Intestinales en Pacientes Pediátricos

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIC en base al artículo

Nitazoxanide Compared with Quinifamide and Mebendazole in the Treatment of Helminthic Infections and Intestinal Protozoa in Children

de los autores

Davila-Gutierrez CE, Vasquez C, Trujillo-Hernandez B y Huerta M

integrantes de la

Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica, Hospital General de Zona y Medicina Familiar N° 1, «Dr. Leonel Ramírez García»; Centro Universitario de Investigaciones Biomédicas, Universidad de Colima; Colima, México

El artículo original, compuesto por 4 páginas, fue editado por

American Journal of Tropical Medicine and Hygiene

66(3):251-254, Mar 2002

No se hallaron diferencias significativas entre nitazoxanida y quinfamida, mebendazol o ambas en el tratamiento de parasitosis intestinales en niños.

La amebiasis, la ascariasis y la giardiasis son las parasitosis más frecuentes en México y otros países de América Latina. En Colima (México) se ha informado una frecuencia del 64% de helmintiasis y del 42% de ascariasis, lo que motivó la elaboración de programas de salud por parte del gobierno mexicano para controlarlas.

El mayor conocimiento del metabolismo parasitario ha tenido como consecuencia la incorporación al esquema terapéutico de nuevas drogas antiparasitarias de amplio espectro; entre ellas, la nitazoxanida, sintetizada en 1976, efectiva contra *Hymenolepis nana*, *Trichuris trichiura*, *Entamoeba histolytica*, *Toxocara canis*, *Giardia lamblia*, *Ascaris lumbricoides*, *Enterobius vermicularis*, *Taenia saginata*, *Cryptosporidium parvum*, *Helicobacter pylori*, *Cystecercus pisiforme*, *Incinaria stenocephala* y *Fasciola hepatica*. Investigaciones recientes, realizadas en animales de laboratorio, señalan que la nitazoxanida tiene eficacia similar a la del mebendazol en el tratamiento de la giardiasis. Hasta el momento, no se conocían estudios comparativos y controlados entre nitazoxanida y quinfamida sola o combinada con mebendazol. Los autores evaluaron la eficacia de estas drogas en el tratamiento de helmintiasis y protozoosis intestinales en niños.

Materiales y métodos

El estudio se realizó a doble ciego en 3 comunidades de Colima, México, que tiene uno de los índices más altos de parasitosis infantil.

Fueron incluidos 275 pacientes entre 2 y 12 años que tenían parasitosis intestinales diagnosticadas por exámenes coproparasitológicos directos y por el método de Kato-Katz. La identificación parasitaria fue sólo morfológica y no pudieron determinarse especies. Los niños fueron divididos en forma aleatoria en dos grupos: el grupo A recibió 200 mg de nitazoxanida en suspensión (100 mg/5 ml cada 12 horas por 3 días); y el grupo B fue tratado con 100 mg de quinfamida en suspensión (5 ml) en una única dosis cuando se observó *E. histolytica/dispar*, y con 200 mg de mebendazol en suspensión (100 mg/5 ml cada 12 horas durante 3 días) para el resto de las parasitosis. Se utilizaron ambos antiparasitarios cuando se diagnosticaron parasitosis mixtas. Las parasitosis fueron clasificadas en únicas o mixtas (2 o más parásitos). A los 14 días de finalizar el tratamiento se realizó control coproparasitológico.

La eficacia del tratamiento se estimó por la proporción de pacientes con exámenes parasitológicos de materia fecal negativos luego del tratamiento. Las comparaciones de los tratamientos se realizaron con la prueba de *chi* cuadrado.

Resultados

Los parásitos identificados con mayor frecuencia en la materia fecal fueron: 38.1% *E. histolytica/dispar*, 37% *G. lamblia*, 30.4% *A. lumbricoides*, 25.8% *Endolimax nana*, 13.4% *T. trichiura*, 13% *H. nana*. Muchas muestras fecales tuvieron más de

un parásito y algunas hasta 6. No se observaron diferencias significativas entre los grupos en relación con la eficacia de los distintos tratamientos. Por último, se comparó la eficacia de ambos tratamientos con la frecuencia global de parásitos, sin que se detectaran diferencias sustanciales. Sin embargo, la nitazoxanida tuvo el mejor índice de erradicación para *H. nana* y el peor para *G. lamblia*. El grupo tratado con quinfamida y mebendazol presentó un 100% de erradicación para *H. nana* y 64% para *G. lamblia*.

Discusión

Las parasitosis intestinales en los niños se asocian con pobreza, desnutrición y escasa formación educativa. En México constituyen un problema de salud pública que debería revertirse con medidas de prevención. Debido a la escasa eficacia obtenida con las campañas preventivas, las instituciones de salud pública han desarrollado programas masivos de tratamiento para erradicar las parasitosis más frecuentes.

La quinfamida y el mebendazol son drogas muy efectivas contra giardiasis, amebiasis y ascariasis. La nitazoxanida también mostró eficacia como antiparasitario de amplio espectro en estudios *in vitro*. Ningún trabajo había comparado la eficacia de nitazoxanida *versus* la quinfamida y mebendazol. Los autores evaluaron la efectividad de estos agentes por separado o en combinación en forma controlada, a doble ciego y aleatorizada en niños entre los 2 y 12 años.

Se halló un índice del 56.2% a 100% en la erradicación de parasitosis. Los estudios previos habían informado valores entre el 71% y 100%, posiblemente debido a las diferentes edades. Los 6 parásitos encontrados con mayor frecuencia en el estudio fueron *E. histolytica/dispar*, *G. lamblia*, *A. lumbricoides*, *H. nana*, *T. trichiura* y *H. nana*.

Los porcentajes de erradicación de parasitosis intestinales por *A. lumbricoides* sola o asociada con otras fueron del 62.5% y 73% con nitazoxanida, del 69% con mebendazol y del 66.6% con mebendazol y quinfamida. Los porcentajes de erradicación de una o varias parasitosis simultáneas fueron, respectivamente, del 56.2% y 63.6% en el grupo A y del 61% y 57.4% en el B. Estos valores son levemente inferiores a los establecidos en investigaciones previas. El índice de erradicación de amebiasis sola o con otras parasitosis intestinales fue significativamente mayor con nitazoxanida al obtenido con quinfamida, mebendazol o ambas.

En conclusión, la nitazoxanida tuvo un porcentaje de erradicación del 70.8% en parasitosis única y del 79.2% en parasitosis mixtas. No se observaron diferencias significativas en los índices de erradicación entre los diferentes grupos. Sin embargo, concluyen los autores, el tratamiento con nitazoxanida es una alternativa segura en parasitosis mixtas y en casos de amebiasis intestinal.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2007
www.siic.salud.com

Giardiasis Sintomática: Comparación entre la Nitazoxanida y el Metronidazol en Niños del Norte del Perú

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIC en base al artículo

Randomized Clinical Study of Nitazoxanide Compared to Metronidazole in the Treatment of Symptomatic Giardiasis in Children from Northern Peru

De los autores

Ortiz JJ, Ayoub A, Gargala G y colaboradores

integrantes del

Hospital General Cajamarca, Cajamarca, Perú; London School of Hygiene and Tropical Medicine, University of London, Londres, Reino Unido; Faculty of Medicine and Pharmacy, University of Rouen, Rouen, Francia

El artículo original, compuesto por 7 páginas, fue editado por

Alimentary Pharmacology & Therapeutics

15(9):1409-1415, Sep 2001

El tratamiento pediátrico de la infección intestinal por Giardia intestinalis con un curso de tres días con nitazoxanida es tan efectivo como el tradicional de cinco días con metronidazol.

La infección entérica por el protozooario *Giardia intestinalis* es la más frecuente en los seres humanos en todo el mundo y constituye una importante causa de morbilidad, especialmente entre los niños. En los países en vías de desarrollo se presenta con una prevalencia de entre el 15% y 30% en menores de 10 años; en los países desarrollados, es el parásito más frecuente en las muestras de materia fecal. En los EE.UU. se asocia con la internación de casi 5 000 personas al año. La giardiasis sintomática se caracteriza por diarrea, malestar, flatulencia, heces con elevado contenido en grasas y dolores abdominales; también puede presentarse con distensión abdominal, pérdida de peso y anorexia. Sin tratamiento, esta enfermedad suele durar varios meses. En caso de cronicidad, pue-

de producirse malabsorción de grasas, lactosa, vitamina A y vitamina B₁₂; además, los niños pueden sufrir retardo del desarrollo. Las opciones terapéuticas son limitadas. El metronidazol y otros nitroimidazoles han sido los agentes tradicionales para el tratamiento.

La nitazoxanida —un derivado de la nitrodiazolil-salicilamida— es activa contra una amplia variedad de parásitos y bacterias. En el ser humano, tanto la nitazoxanida como su derivado, la tizoxanida, se concentran en el tracto intestinal. Aproximadamente el 33% de la dosis oral se elimina por vía urinaria, y el 67% por vía fecal. La conversión a tizoxanida se produce en la circulación y durante el pasaje por el tracto intestinal. Por lo tanto, es posible identificar a la tizoxanida en sangre, orina y materia fecal, pero no a la nitazoxanida.

Se ha informado que en los seres humanos la nitazoxanida es eficaz para el tratamiento de infecciones por protozoarios y helmintos como *Giardia intestinalis*, *Entamoeba histolytica*, *Cryptosporidium parvum*, *Cyclospora cayetanensis*, *Isospora belli*, *Blastocystis hominis*, *Balantidium coli*, *Enterocytozoon bieneusi*, *Ascaris lumbricoides*, *Ancylostoma*, *Trichuris trichiura*, *Taenia saginata*, *Hymenolepis nana* y *Fasciola hepatica*. También se comunicó su efectividad para el tratamiento de la giardiasis resistente al metronidazol. En este estudio se evaluó la eficacia y seguridad de la nitazoxanida en el tratamiento pediátrico de la diarrea causada por *G. intestinalis* en comparación con metronidazol.

Materiales y métodos

Se diseñó un ensayo clínico aleatorizado y controlado para demostrar la equivalencia entre la nitazoxanida y el metronidazol en el tratamiento de la giardiasis infantil. El criterio de valoración principal fue la respuesta clínica de los pacientes al séptimo día de comenzada la terapia; el secundario fue la respuesta parasitológica. Cada uno de los dos grupos de tratamiento estuvo compuesto por 55 pacientes con edades entre los 2 y 11 años, con antecedentes de diarrea aguda o crónica, que presentaron quistes de *G. intestinalis* en una muestra de materia fecal tomada en los 7 días previos a la inclusión en el estudio. Antes del ingreso, cada paciente fue sometido a un examen físico exhaustivo. La asignación a los grupos de tratamiento se realizó al azar. Se encomendó al responsable de cada niño el registro de la administración de la droga en estudio, de eventuales efectos adversos y, en caso de resolución antes de los 7 días, de la fecha de la última deposición acuosa.

Los niños recibieron 5 ml (edad: 2 a 3 años) o 10 ml (edad: 4 a 11 años) de nitazoxanida en una suspensión oral de 100 mg por cada 5 ml, 2 veces por día durante 3 días; o 5 ml de metronidazol en suspensión oral de 125 mg por cada 5 ml (edad: 2 a 5 años) o 250 mg de metronidazol por cada 5 ml de suspensión (edad: 6 a 11 años), 2 veces por día durante 5 días. Este último es el régimen estándar en el Perú para el tratamiento de la giardiasis.

Los pacientes fueron reevaluados al séptimo día de iniciada la terapia. La respuesta clínica fue clasificada como "buena", "sin remisión" o "fracaso terapéutico". También se evaluaron la adhesión al tratamiento y los efectos adversos. Estos últimos se registraron como leves, moderados, graves o con riesgo para la vida, y se estableció su relación con la terapia. Por último, se tomaron 2 muestras de materia fecal en días consecutivos para el análisis parasitológico entre los días 7 y 10 luego del inicio del tratamiento. La respuesta parasitológica de los pacientes se clasificó como "erradicación" o "persistencia".

El protocolo del estudio, los folletos informativos provistos a los pacientes y el formulario del consentimiento informado fueron aprobados por el Comité de Ética del Consejo Regional XVII del Colegio Médico del Perú. Antes de la inclusión en el estudio, se solicitó al responsable de cada niño que firmara el consentimiento informado en presencia de testigos.

Resultados

Participaron en el estudio 110 pacientes, que fueron asignados a uno de los dos grupos de tratamiento. No se comprobaron diferencias significativas entre ambos grupos respecto del sexo, la edad, el peso, la frecuencia de las deposiciones, la consistencia

de las heces, la duración de la diarrea y las características clínicas generales. Siete de los pacientes del grupo de metronidazol y 7 de los que recibieron nitazoxanida informaron haber omitido una o más dosis. Por último, 94 niños (85%) completaron el tratamiento de acuerdo con el protocolo.

Al séptimo día de iniciada la terapia, el 85% de los pacientes tratados con nitazoxanida y el 80% de los que recibieron metronidazol ya no presentaban diarrea. El 71% de los niños del grupo de nitazoxanida y el 75% del grupo de metronidazol no mostraron quistes de *G. intestinalis* en alguna de las dos evaluaciones parasitológicas realizadas entre los días 7 y 10 tras el inicio del tratamiento. El tiempo medio hasta la última deposición acuosa fue de 4 días en la mayoría de los casos. Los efectos adversos comunicados incluyeron dolor abdominal, vómitos, diarrea y cefaleas; todos resultaron leves y transitorios, y ninguno provocó la interrupción del tratamiento. En la mayoría de los casos se los consideró de etiología parasitaria y sólo 3 fueron clasificados como "probablemente asociados con el tratamiento".

Discusión

En lo que se refiere al metronidazol, los hallazgos del presente ensayo son similares a los comunicados por distintos estudios previos, con índices de respuesta entre el 60% y 95% a un curso de tratamiento de 5 a 10 días. Esta gran variabilidad, señalan los autores, podría deberse a diferencias en la metodología para conducir los estudios y en la evaluación. En el presente trabajo, los investigadores emplearon las guías publicadas en 1992 para la evaluación de nuevas drogas para el tratamiento de la diarrea por *G. intestinalis*; las respuestas clínicas y parasitológicas fueron analizadas 3 a 4 días luego de finalizada la terapia. Otros estudios que emplearon metodologías distintas comunicaron tasas de respuesta más altas.

Los índices de respuesta parasitológica (número de pacientes sin quistes de *G. intestinalis* en ninguna de las muestras de materia fecal tomadas entre los días 7 y 10 posteriores al inicio del tratamiento) de ambos grupos se encontraron entre el 5% y 14% por debajo de los de respuesta clínica. La eliminación de parásitos de la materia fecal podría requerir más tiempo que el necesario para la resolución clínica. No obstante, dada la naturaleza endémica de la giardiasis en esta población, una consulta más tardía para la evaluación de las respuestas podría incrementar el riesgo de reinfección. Los autores eligieron como criterio de valoración principal la respuesta clínica debido a la posibilidad de reinfección, de demora en la eliminación de los quistes y a los errores potenciales en las técnicas de examen parasitológico de la materia fecal.

Aun cuando se requieren estrategias alternativas para el tratamiento de la giardiasis intestinal, no se han elaborado nuevas drogas durante los últimos veinte años. Cuando haya preocupación acerca del cumplimiento terapéutico con un curso más largo de metronidazol, sobre la resistencia a los nitroimidazoles o cuando se requiera un tratamiento empírico, la nitazoxanida podría ser una opción terapéutica válida. Este estudio confirma la eficacia y seguridad de un curso de 3 días con nitazoxanida para el tratamiento de la giardiasis en niños, equivalente a 5 días con metronidazol.

Estrategia de Erradicación de *Helicobacter Pylori* con la Combinación de Nitazoxanida, Subcitrato de Bismuto y Lansoprazol

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIIC en base al artículo

Eficacia y Seguridad entre Diferentes Dosis de Nitazoxanida + Subcitrato de Bismuto + Lansoprazol para la Erradicación de *Helicobacter Pylori*

de los autores

Sanjurjo GJ, Pérez Manauta J, Hidalgo LH, Geyne A

integrantes del

Servicio de Gastroenterología, Hospital Español de México; Servicio de Infectología, Hospital General de México; Laboratorios Columbia; México, DF, México

El artículo original, compuesto por 4 páginas, fue editado por

Revista Médica del Hospital General de México

62(3):172-175, Jul 1999

La combinación de nitazoxanida, subcitrato de bismuto y lansoprazol es eficaz y segura en la erradicación de *Helicobacter Pylori*, con un índice de eliminación bacteriana de aproximadamente el 87%, según la dosis, la duración del tratamiento y la patología.

La nitazoxanida en concentraciones de 0.5 a 1.21 µg/ml es un fármaco efectivo *in vitro* contra protozoarios. Los estudios demostraron que el empleo de la droga en dosis de 7.5 mg/kg 2 veces por día durante 3 días consecutivos es eficaz en infecciones por helmintos y protozoarios y particularmente útil en pacientes con sida y criptosporidiosis, isosporosis, amebiasis y giardiasis.

Estudios de la acción de la nitazoxanida contra *Helicobacter pylori*

Los trabajos mostraron que la nitazoxanida es eficaz *in vitro* contra bacterias aeróbicas; entre ellas, *Helicobacter pylori*, *Campylobacter jejuni*, *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus*. En estos casos, la concentración inhibitoria mínima (CIM) es de 0.25 a 4 mg/l, particularmente frente a cepas de *H. pylori* resistentes a metronidazol. No presenta reacción cruzada con este último fármaco; la tizoxanida, su metabolito, tiene la misma actividad. En 1997, Kabil demostró que la nitazoxanida erradicaba la infección por *H. pylori* en más del 80% de los casos. Los resultados fueron confirmados en un trabajo mexicano: la administración de 500 mg de nitazoxanida 2 veces por día se asoció con 75% de erradicación; incluso fue más alta, del 83%, cuando también se utilizó lansoprazol. Los consensos recomiendan que el tratamiento de la infección por *H. pylori* debe incluir al menos 2 antibióticos debido a la rápida resistencia que desarrolla la bacteria. En este trabajo, los autores determinaron la eficacia del esquema que incluye nitazoxanida, subcitrato de bismuto y un inhibidor de la bomba de protones –lansoprazol– en pacientes con dispepsia ulcerativa y no ulcerativa, con infección por *H. pylori*.

Material y métodos

Se incluyeron en esta investigación prospectiva, longitudinal, abierta y de asignación aleatoria, pacientes con diagnóstico de infección por *H. pylori* confirmado por endoscopia y por prueba de la ureasa. No se incluyeron sujetos menores de 18 años, mujeres embarazadas o en período lactancia, pacientes con alergia a los nitroimidazoles o a las sales de bismuto, y los que recibieron antibióticos en los 7 días previos al estudio. Los participantes fueron asignados aleatoriamente a tres grupos de tratamiento; grupo 1: 1 000 mg de nitazoxanida más 240 mg de subcitrato de bismuto más 30 mg de lansoprazol, 2 veces por día durante 7 días; grupo 2: 500 mg de nitazoxanida más 120 mg de subcitrato de bismuto más 30 mg de lansoprazol, 2 veces por día durante

14 días; y grupo 3: 1 000 mg de nitazoxanida más 240 mg de subcitrato de bismuto más 30 mg de lansoprazol, 2 veces por día durante 14 días. A las 6 semanas de comenzado el tratamiento se realizó una prueba de aliento con ¹⁴C para confirmar la erradicación bacteriana.

Resultados

El grupo 1 estuvo integrado por 16 hombres y 13 mujeres; el 72% del total presentaba gastritis, el 10% duodenitis, el 7% úlcera gástrica y el 10% padecía úlcera duodenal. En el 67% de los sujetos con duodenitis se comprobó erradicación de *H. pylori* (el porcentaje más alto del grupo). El 41.37% de todo el grupo tuvo una prueba de aliento negativa al final del estudio.

En el grupo 2 fueron incluidos 14 hombres y 14 mujeres; el 82% tenía gastritis, el 4% úlcera gástrica y el 14% presentaba úlcera duodenal. El porcentaje más alto de erradicación (100%) se constató en pacientes con úlcera gástrica. Se logró la erradicación bacteriana en el 75% del total de pacientes.

El grupo 3 estuvo integrado por 19 varones y 10 mujeres con gastritis (79%), duodenitis (21%) y úlcera duodenal (13%). Los primeros presentaron el índice más alto de erradicación (87%); en los pacientes con duodenitis, éste fue del 83%. En conjunto, se observó una erradicación del 83%.

Los efectos adversos siempre fueron leves y en ningún caso fue necesario interrumpir el tratamiento. Las manifestaciones adversas más comunes incluyeron coluria, náuseas, cefaleas y dolor epigástrico.

Discusión

En 1989 se demostró que *H. pylori* es el agente causal de la enfermedad ulcerosa duodenal. La bacteria es difícil de erradicar y para que el tratamiento sea exitoso se requieren 2 o 3 antibióticos. Sin embargo, con ninguno de los tratamientos disponibles se logra un índice de erradicación del 100%. En la actualidad, el esquema más utilizado incluye antibióticos (amoxicilina o claritromicina), inhibidores de la bomba de protones e imidazólicos (metronidazol o tinidazol). De hecho, varios trabajos confirmaron el elevado índice de fracaso cuando no se utilizan antimicrobianos.

La nitazoxanida es eficaz contra *H. pylori* y se asocia con escaso riesgo de aparición de resistencia. Actúa por vía intraluminal (*in situ*) y por secreción desde la sangre al jugo gástrico. Además, no necesita la elevación del pH, como sucede con la amoxicilina.

Al igual que el subcitrate de bismuto produce la lisis del microorganismo. En trabajos previos, la administración de 500 mg 2 veces por día durante 14 días se acompañó de un índice de erradicación del 75%; en combinación con subcitrate de bismuto y con un inhibidor de la bomba de protones, el índice se eleva considerablemente: entre el 83% al 87%.

Este estudio reveló que la enfermedad más común fue la gastritis, seguida por duodenitis y úlcera gástrica. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre las respuestas en

pacientes de los grupos 2 y 3; por lo tanto, ambas dosis son muy eficaces en el tratamiento de erradicación de *H. pylori*. El esquema, concluyen los autores, es eficaz, muy seguro y bien tolerado, por lo que constituye otra alternativa terapéutica para pacientes con enfermedad acidopéptica asociada con infección por *H. pylori*.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2007
www.siic.salud.com

Eficacia y Seguridad de la Nitazoxanida en el Tratamiento de las Infecciones Parasitarias

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIC en base al artículo

Nitazoxanide in the Treatment of Patients with Intestinal Protozoan and Helminthic Infections: A Report on 546 Patients in Egypt

de los autores

Abaza H, El-Zayadi AR, Kabil SM y Rizk H

integrantes de la

Faculty of Medicine, University of Alexandria; Cairo Liver Center, El Cairo; Faculty of Medicine, University of Zagazig, Benha; Faculty of Medicine, University of Mansoura, Mansoura; Egipto

El artículo original, compuesto por 6 páginas, fue editado por

Current Therapeutic Research

59(2):116-121, Feb 1998

El tratamiento con nitazoxanida se asocia con índices de erradicación del 77% al 94% para las infecciones por protozoos y del 86% al 95% para las producidas por helmintos.

La nitazoxanida es un antihelmíntico de amplio espectro en varias especies animales. Se demostró que la nitazoxanida y la desacetilnitazoxanida, su principal metabolito en sangre, ejercen acción sobre varias clases de bacterias grampositivas y gramnegativas anaerobias, estrictas y facultativas, y sobre algunos gérmenes aerobios, como *Staphylococcus aureus* y *Helicobacter pylori*. En voluntarios sanos, después de una única dosis de 500 mg de nitazoxanida, el único metabolito que se detectó en plasma hasta 72 horas después de la administración fue desacetilnitazoxanida, que alcanzó una concentración máxima de 1.9 mg/l, 2 a 6 horas después de su ingesta. La vida media terminal varió entre 1.03 y 1.6 horas. La desacetilnitazoxanida se une fuertemente a las proteínas del plasma (más del 97.5%); aproximadamente el 8% de una dosis oral de nitazoxanida se recupera por la orina como desacetilnitazoxanida. La concentración de otros metabolitos es mucho más baja. La nitazoxanida también es eficaz contra *Cryptosporidium parvum* en ratones con inmunodeficiencia grave combinada y en seres humanos. El fármaco es útil contra diversos protozoos intestinales; su actividad antihelmíntica es amplia: actúa contra cestodos y nematodos intestinales y contra trematodos hepáticos. En este artículo, los autores comunicaron su experiencia y los resultados con el tratamiento con nitazoxanida en 546 adultos y niños del delta del Nilo, Egipto, con infección por protozoos y parásitos intestinales.

Pacientes y métodos

La investigación, de diseño abierto y multicéntrica, se realizó en 4 localidades cercanas a Alejandría, Mansoura, Benha y El Cairo.

El estudio comenzó en 1994 y finalizó en 1996. Fueron evaluados aproximadamente 1 000 adultos y niños de ambos sexos, de los cuales 546 terminaron el estudio; 415 tenían entre 12 y 70 años; 101, entre 4 y 11 años y 30, entre 1 y 3 años. Se incluyeron pacientes de por lo menos un año de edad con resultados positivos para protozoos o helmintos en el estudio parasitológico de las heces, como *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica*, *Balantidium coli*, *Enterobius vermicularis*, *Ascaris lumbricoides*, *Ancylostoma duodenale*, *Trichuris trichiura*, *Strongyloides stercoralis* e *Hymenolepis nana*. Fueron excluidos los pacientes tratados con antiparasitarios en el mes anterior, como metronidazol o tinidazol; con antihelmínticos (mebendazol, levamisol, praziquantel); o sujetos con antecedente de hipersensibilidad a los nitroimidazoles. Tampoco se incluyeron mujeres embarazadas o en período de lactancia.

Todos los participantes fueron sometidos a un completo examen físico y de laboratorio.

Se tomó una muestra de heces frescas antes de la inclusión, que se analizó con las técnicas convencionales para el diagnóstico de infecciones por protozoos y helmintos. Los pacientes de por lo menos 12 años recibieron 500 mg de nitazoxanida cada 12 horas durante 3 días consecutivos; los niños de 4 a 11 años fueron tratados con 200 mg; y los participantes de 1 a 3 años, con 100 mg (5 ml de un jarabe con 100 mg/5 ml); todos con la misma frecuencia y durante igual período.

El fármaco debía ingerirse con los alimentos. Los participantes debían volver al centro médico al séptimo día (4 días después de finalizada la terapia) con otra muestra de heces, tomada ese mismo día. Se repitieron el examen físico y las pruebas de laboratorio.

Resultados

En los 546 pacientes que completaron la investigación se diagnosticaron infecciones únicas o múltiples por protozoos o helmintos: el 25% tenía infección por un protozoo; el 33% sólo por un tipo de helminto, mientras que el 42% presentaba infecciones múltiples. Según la negativización de la muestra de materia fecal al séptimo día, los índices de erradicación fueron del 81%, 94% y 77% en el caso de amebiasis intestinal, infección por giardia y balantidiasis, respectivamente. El índice de curación en los pacientes con infección por helmintos varió entre el 86% y 96%. En el caso de infección por *H. nana*, fue del 85%.

La nitazoxanida fue bien tolerada; sólo el 14.5% de los pacientes refirieron efectos adversos, fundamentalmente náuseas, vómitos, dolor abdominal, mareos y diarrea. Los niños presentaron efectos adversos con una frecuencia ligeramente mayor (19.1%) que los adultos (13%).

Discusión y conclusiones

La nitazoxanida es el primer fármaco con actividad contra protozoos y helmintos intestinales, con un buen perfil de tolera-

bilidad. Además, puede administrarse en tratamientos de campo con muy poca infraestructura médica; su amplio espectro lo hace particularmente útil para situaciones en las que, por diversos motivos, no puede realizarse un estudio parasitológico adecuado antes de la terapia. Su fácil administración permite el uso masivo.

La ventaja de considerar el índice de erradicación sólo a partir de la muestra de heces tomada 4 días después de terminado el tratamiento evitó la posibilidad de una nueva infección, situación muy común en zonas altamente endémicas, señalan los autores. Además, aunque el seguimiento puede considerarse muy corto, coincide con el de un estudio previo similar realizado en México. En función de los hallazgos de esta investigación, la nitazoxanida puede considerarse segura y eficaz para el tratamiento de las infecciones por helmintos y protozoos. Este fármaco, el primero creado en los últimos años, es útil para el tratamiento de las infecciones parasitarias comunes en los países en vías de desarrollo.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2007
www.siicsalud.com

Tratamiento de la Diarrea Causada por *Cryptosporidium parvum* con Nitazoxanida

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIC en base al artículo

Treatment of Diarrhea Caused by *Cryptosporidium parvum*: A Prospective Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Nitazoxanide

De los autores

Rossignol J-F A, Ayoub A y Ayers MS

integrantes del

Romark Institute for Medical Research, Tampa, EE.UU.; Department of Hepatology, Gastroenterology and Infectious Diseases, University of Zagazig, Benha Faculty of Medicine, Benha, Egipto

El artículo original, compuesto por 4 páginas, fue editado por

Journal of Infectious Diseases

184(1): 103-106, Jul 2001

El esquema de tres días con nitazoxanida parece ser efectivo y seguro para el tratamiento de la diarrea por *Cryptosporidium parvum* en niños y adultos inmunocompetentes.

Cryptosporidium parvum es una causa importante de diarrea en niños y adultos de todo el mundo. Ninguna de las drogas antimicrobianas utilizadas ha sido eficaz para el tratamiento de las infecciones provocadas por este parásito. La nitazoxanida ha mostrado actividad contra *C. parvum* en cultivo celular y en modelos animales. En los seres humanos, un esquema de tratamiento de 3 días es efectivo para tratar infecciones entéricas por protozoos como *Giardia intestinalis*, *Entamoeba histolytica* y *Entamoeba dispar*, *Blastocystis hominis*, *Balantidium coli*, *Isoospora belli* y *Cyclospora cayetanensis*. La droga también es útil en pacientes con sida para el tratamiento de la diarrea por *C. Parvum*; su actividad es variable, según el grado de inmunosupresión y la duración del tratamiento. Los autores realizaron un estudio en el que evaluaron la eficacia de la nitazoxanida para tratar la diarrea por *C. parvum* en adultos y niños inmunocompetentes.

Métodos

El estudio, de diseño prospectivo, aleatorizado, a doble ciego, controlado con placebo, incluyó a 50 adultos y adolescentes en-

tre los 12 y 65 años y 50 niños entre los 1 y 11 años. Además de la droga evaluada, los pacientes recibieron tratamiento de rutina, que incluía reemplazo de líquidos y manejo nutricional y metabólico de la diarrea. Los criterios de valoración principales del estudio abarcaron la respuesta clínica, registrada el séptimo día de seguimiento, y la respuesta parasitaria, evaluada mediante el examen de 2 muestras de materia fecal recolectadas entre los días 7 y 10 de iniciada la terapia. El criterio de valoración secundario consistió en el tiempo transcurrido entre el inicio del tratamiento y la última deposición líquida o blanda.

Los adultos y adolescentes recibieron un comprimido de 500 mg de nitazoxanida o de placebo 2 veces por día durante 3 días consecutivos. En tanto, los niños de 1 a 3 años fueron tratados con 5 ml de una suspensión oral de 100 mg/5 ml de nitazoxanida o de placebo 2 veces por día por 3 días consecutivos, mientras que aquellos de 4 a 11 años recibieron 10 ml de la misma solución o placebo 2 veces/d durante 3 días. La droga debía ser ingerida junto con los alimentos.

Se realizó una pesquisa en los niños, adolescentes y adultos que consultaron por diarrea en el Departamento de Hepatolo-

gía, Gastroenterología y Enfermedades Infecciosas del Hospital Universitario de Benha, en Egipto. Fueron incluidos en el estudio aquellos con diarrea y con ooquistes de *C. parvum* en una muestra de materia fecal en los 7 días previos al inicio. La diarrea fue definida como > 4 deposiciones no formadas (blandas o líquidas) por día. Se excluyeron los niños menores de 1 año, los adultos de más de 65 años, embarazadas, quienes empleaban drogas con actividad contra los protozoos y los pacientes con sida.

Para determinar causas parasitarias de diarrea, las muestras de materia fecal fueron examinadas en forma directa luego de la concentración y con tinción de Ziehl-Neelsen e inmunofluorescencia. Para identificar causas bacterianas, se realizó coprocultivo. Los pacientes con cultivo positivo para bacterias fueron excluidos del análisis de respuesta clínica. Los participantes fueron sometidos a un examen físico completo y se determinaron las características de las heces, incluidas la frecuencia, consistencia y presencia de moco o sangre.

Los pacientes concurren a la clínica el día 7 (\pm 2 días) luego del inicio del tratamiento para un examen físico y establecer la evolución de su cuadro clínico. La respuesta clínica fue clasificada como "buena": ausencia de síntomas, ausencia de heces líquidas, \leq 2 deposiciones blandas y ausencia de hematoquecia en las últimas 24 horas, o ausencia de síntomas y de heces no formadas en las últimas 48 horas; o como "persistencia de la enfermedad": deposiciones líquidas, > 2 deposiciones blandas/24 horas, o hematoquecia o síntomas entéricos sumados a deposiciones líquidas o blandas en las últimas 48 horas. Dos muestras de materia fecal recolectadas con 24 horas o más de diferencia entre los días 7 y 10 fueron examinadas para detectar la presencia de ooquistes de *C. parvum*. La respuesta de cada paciente fue registrada como "erradicación": ausencia de ooquistes en ambas muestras de materia fecal postratamiento; o como "persistencia": presencia de ooquistes en alguna de ellas. La gravedad de los eventos adversos referidos fue clasificada en una escala de 4 puntos: leve, moderada, grave o con riesgo para la vida.

Resultados

Se evaluaron las muestras de materia fecal de 725 pacientes con diarrea para identificar e incluir 50 adultos y adolescentes (27 del sexo masculino y 23 del femenino: edad promedio: 35.22 ± 12.41 años) y 50 niños, de los cuales 27 (17 varones y 10 mujeres) tenían entre 4 y 11 años (edad promedio 7.69 ± 2.14 años) y 23 (12 varones y 11 mujeres), entre 1 y 3 años (edad promedio 2.22 ± 0.78 años). Al momento de la inclusión, 96 de los 100 pacientes presentaban entre 5 y 10 deposiciones diarias y 4, más de 10 deposiciones por día; de estos últimos, 3 tenían entre 1 y 3 años. Del total, 39 participantes tenían deposiciones líquidas y 61, semisólidas. Las heces líquidas se observaron con mayor frecuencia en los pacientes más jóvenes (16/23 entre los 1 y 3 años; 12/27 entre los 4 y 11 años; 11/50 adultos y adolescentes).

La duración media de la diarrea fue de 13.22 días (entre 5 y 90 días; mediana, 9 días) en el grupo de nitazoxanida y de 12.76 días (entre 5 y 90 días; mediana, 9.5 días) en el grupo de placebo. Otros síntomas asociados con la enfermedad fueron dolor abdominal, cólicos o distensión (87 pacientes), vómitos (3), fiebre (11), deshidratación (8) y dolor lumbar (2). No hubo diferencias respecto de la edad, sexo, frecuencia de las deposiciones, consistencia de las heces, duración de la diarrea o alteraciones en el examen físico entre el grupo de tratamiento y el asignado a placebo.

De los 100 participantes, 99 completaron el estudio (50 adultos y adolescentes, y 49 niños). Un niño asignado al grupo de nitazoxanida abandonó antes de comenzar el tratamiento y otro del grupo placebo fue excluido del análisis de respuesta clínica debido a que presentaba un coprocultivo positivo para *Salmonella* spp. De los 49 pacientes del grupo nitazoxanida, el 80% presentó buena respuesta clínica en el séptimo día de seguimiento en comparación con el 41% de los 49 evaluados en el grupo placebo ($p < 0.0001$). El 67% del grupo de tratamiento no presentó ooquistes en ninguna de las 2 muestras de materia fecal postratamiento en comparación con el 22% de los 50 pacientes que recibieron placebo ($p < 0.0001$). También se observaron diferencias estadísticamente significativas para los subgrupos de niños y adultos. El tiempo medio desde el inicio del tratamiento hasta la última deposición no formada fue de 3 días en el grupo nitazoxanida; no se lo pudo calcular en el grupo placebo, dado que el 59% de estos pacientes aún presentaba diarrea al final del período de seguimiento.

En el momento de la inclusión en el estudio, 18 participantes (11 niños y 7 adolescentes y adultos) habían presentado resultados positivos para otros parásitos protozoarios en las heces –*Giardia lamblia* ($n = 9$), *Entamoeba histolytica* ($n = 6$) y *Blastocystis hominis* ($n = 3$)–, 11 de los cuales fueron asignados al grupo de tratamiento con nitazoxanida. Se realizó un análisis separado para el subgrupo de los 82 pacientes en quienes la única causa de diarrea parecía ser *C. parvum*. Los resultados fueron: tasa de respuesta clínica de 80% con nitazoxanida y 35% con placebo; tasa de respuesta parasitaria de 67% con nitazoxanida y 23% con placebo.

Once pacientes (4 niños y 7 adolescentes y adultos) del grupo de nitazoxanida y 13 (7 niños y 6 adolescentes y adultos) del grupo de placebo informaron 12 y 14 eventos adversos, respectivamente; los cuales incluyeron dolor abdominal (placebo: 3; nitazoxanida: 1), dispepsia (placebo: 2), empeoramiento de la diarrea (placebo: 2; nitazoxanida: 1), constipación (nitazoxanida: 1), anorexia (placebo: 1; nitazoxanida: 1), decoloración amarillenta de la orina (placebo: 1; nitazoxanida: 3), disuria (placebo: 1), mareos (placebo: 2; nitazoxanida: 2), somnolencia (placebo: 1; nitazoxanida: 2), boca seca (nitazoxanida: 1) y edema facial (placebo: 1). Dos eventos adversos, ambos episodios de mareos en pacientes adultos, determinaron la interrupción del tratamiento.

Discusión

La infección por *Cryptosporidium* suele ser subdiagnosticada debido a que los ooquistes pueden ser eliminados en forma esporádica y a que se requieren técnicas diagnósticas especializadas para su detección, por lo que constituye una importante causa de diarrea, a veces persistente, que puede asociarse con efectos a largo plazo sobre el crecimiento y desarrollo. Un tratamiento efectivo podría reducir la necesidad de internación debido a enfermedad aguda y limitar las consecuencias a largo plazo. Los resultados de este estudio demostraron que la nitazoxanida administrada durante 3 días reduce la duración de la diarrea y la excreción de ooquistes de *C. parvum* en pacientes inmunocompetentes, con eventos adversos similares a los del placebo.

La Nitazoxanida es una Buena Alternativa de Tratamiento en la Infección por *Helicobacter pylori*

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIC en base al artículo

Nitazoxanide, a Potential Drug for Eradication of *Helicobacter pylori* with no Cross-Resistance to Metronidazole
de los autores

Mégraud F, Occhialini A y Rossignol JF

integrantes del

Laboratoire de Bactériologie, Hôpital Pellegrin, Bordeaux, Francia; The Romark Institute for Medical Research, Tampa, EE.UU.

El artículo original, compuesto por 5 páginas, fue editado por

Antimicrobial Agents and Chemotherapy

42(11):2836-2840, Nov 1998

La nitazoxanida, un fármaco de acción contra protozoos y helmintos, podría ser útil para la erradicación de *Helicobacter pylori*. Tiene las mismas propiedades que el metronidazol, pero a diferencia de éste no se asocia con resistencia, por lo que podría utilizarse sin otros antibióticos.

La erradicación de *Helicobacter pylori* es un objetivo esencial del tratamiento en los pacientes con enfermedad gastroduodenal, principalmente úlcera péptica y linfomas de bajo grado asociados al tejido linfoide de la mucosa. Los esquemas incluyen un inhibidor de la bomba de protones al doble de la dosis habitual, en combinación con dos antibióticos durante 7 días; estos últimos pueden ser metronidazol, claritromicina o amoxicilina. La combinación de metronidazol más claritromicina permite utilizar una dosis más baja de claritromicina (250 mg 2 veces por día); en cambio, cuando este fármaco se combina con amoxicilina se lo emplea en dosis de 500 mg 2 veces por día. No obstante, la resistencia a metronidazol, más común que a claritromicina, complica su empleo. La mayoría de los estudios hallaron una asociación clara entre la resistencia y el fracaso terapéutico. Una amplia investigación multicéntrica realizada en Europa mostró índices de curación del 95% en pacientes infectados por cepas sensibles a metronidazol y del 76% en aquellos con infección por *H. pylori* resistente a este fármaco (concentración inhibitoria mínima [CIM] mayor de 8 g/ml, determinada con el método de dilución en agar). Cuando se utiliza la combinación de metronidazol más amoxicilina, la diferencia es aún más acentuada, con índices del 90% y 45%, en igual orden. Estos datos motivaron la búsqueda de otro agente, con las mismas propiedades que las del metronidazol, pero sin el problema de la resistencia.

La nitazoxanida es un tiazólido con acción antimicrobiana contra helmintos, protozoos y bacterias anaerobias. En este trabajo, se estudió la sensibilidad de cepas de *H. pylori* frente a nitazoxanida y a su metabolito, tizoxanida, en comparación con metronidazol. Además, se determinaron las CIM antes y después de múltiples pasajes en un gradiente de nitazoxanida y se comunican los resultados de un estudio piloto en seres humanos tratados con nitazoxanida.

Materiales y métodos

Se emplearon cepas de *H. pylori* aisladas en el laboratorio a partir de muestras de biopsia de pacientes con úlcera duodenal o con dispepsia no ulcerosa, asistidos en diversos centros de Francia. Ninguno había recibido con anterioridad tratamiento de erradicación para *H. pylori*. También se evaluaron 10 cepas francesas con CIM de nitazoxanida elevada y 6 pares de cepas obtenidas en Egipto antes y después del fracaso del tratamiento con nitazoxanida más omeprazol. Estas últimas fueron comparadas sobre la base del estudio genético con reacción en cadena de la polimerasa (PCR). La CIM se estableció con el método de la dilución (para nitazoxanida, tizoxanida o metronidazol) con concentraciones de 0.03 a 128 mg/ml. El estudio abierto de fase II se realizó en Egipto, e incluyó a pacien-

tes que consultaron por dispepsia. Todos recibieron 20 mg diarios de omeprazol en combinación con 500 mg de nitazoxanida 2 veces por día durante 14 días, 500 mg de nitazoxanida 3 veces por día durante 7 días o 1 g 2 veces por día también por 7 días. En el momento del ingreso, la infección por *H. pylori* se diagnosticó mediante histología, cultivo y serología (detección de anticuerpos IgG). Sólo se incluyeron sujetos con al menos 2 pruebas positivas. La histología y el cultivo se repitieron por lo menos 4 semanas después de terminado el tratamiento de erradicación. En un subgrupo de pacientes también se realizó la prueba de la ureasa.

Resultados

La nitazoxanida y tizoxanida tienen una potencia similar según las CIM; la eficacia no estuvo afectada por la resistencia a metronidazol. Cuando 10 cepas se subcultivaron 10 veces en gradientes de nitazoxanida o de metronidazol (gradientes de Szybalski) no se detectó incremento significativo en la CIM de nitazoxanida; por el contrario, la CIM de metronidazol aumentó sustancialmente después del contacto con metronidazol o nitazoxanida (la excepción sucedió con cepas que ya eran resistentes a metronidazol). Al evaluar las cepas aisladas de pacientes con fracaso terapéutico durante el ensayo clínico de fase II en Egipto se constató que las CIM de nitazoxanida, tizoxanida y metronidazol para estas cepas estuvieron dentro de una dilución de los valores observados para las cepas estudiadas antes del tratamiento. Mediante el análisis genético de amplificación del ADN se comprobó que 4 de los 6 pares pertenecían a la misma cepa. Se estudiaron 86 pacientes, 24 con úlcera péptica y 62 con dispepsia no ulcerosa; debido al escaso número, los resultados no se analizaron según el diagnóstico clínico inicial. El índice de erradicación más alto se observó en el grupo 3 (1 g de nitazoxanida, 2 veces por día durante 7 días): 83%; la diferencia fue significativa cuando se lo comparó con el del grupo 2 (500 mg de nitazoxanida 3 veces por día durante 7 días): 58% ($p = 0.037$); y estuvo en el límite de la significación respecto del grupo 1 (500 mg de nitazoxanida, 2 veces por día durante 14 días): 65% ($p = 0.095$). Quince pacientes refirieron efectos adversos leves; los más frecuentes fueron náuseas, diarrea transitoria, dolor epigástrico y aumento de las enzimas hepáticas.

Discusión

El metronidazol es un fármaco útil para el tratamiento de la infección por *H. Pylori*, dado que se alcanzan concentraciones altas en el estómago. Además, su actividad no se compromete por el pH bajo. Sin embargo, cuando se lo utiliza solo, el índice de aparición de resistencia es tan elevado que siempre debe indicarse

en combinación con otro fármaco. En los países en vías de desarrollo, en los cuales la mayoría de la población está infectada por *H. pylori*, la prevalencia de resistencia a metronidazol es muy alta; casi todas las cepas son resistentes a este medicamento. En los países más desarrollados, la frecuencia de resistencia varía entre un 10% y 50%. Aunque existe discrepancia acerca de la mejor metodología para evaluar la resistencia, no hay duda de que se produjo un descenso general de la eficacia de los esquemas de terapia que contienen metronidazol en el tratamiento de pacientes infectados por cepas resistentes, en comparación con aquellos con infecciones por cepas sensibles. No obstante, el índice de erradicación de la terapia triple que incluye metronidazol todavía está entre un 50% y 70% como consecuencia del segundo antibiótico que se administra.

La nitazoxanida tiene las mismas propiedades antibacterianas que el metronidazol, pero no presenta el problema de la resistencia. En el presente estudio, se demostró que la CIM está en el espectro de la correspondiente a metronidazol para las cepas consideradas sensibles a este último. Incluso después de la exposición prolongada de *H. pylori* a nitazoxanida, la CIM no se modificó. Diez cepas se expusieron *in vitro* durante 2 meses a nitazoxanida y metronidazol y tampoco apareció resistencia. Asimismo, el estudio de las cepas obtenidas de los pacientes en los que había fracasado el tratamiento mostró que la selección de mutantes resistentes no fue la causa de la falta de respuesta a la terapia, dado que la CIM para las cepas antes y después del tratamiento fue similar.

Se ha observado que la nitazoxanida ejerce un efecto dependiente de la dosis sobre la síntesis de ADN; aunque esta propie-

dad también se observó en el caso de parásitos, el mecanismo exacto de acción no se conoce. Posiblemente, el grupo nitro del antibiótico se reduzca en el organismo blanco; en este sentido, la nitazoxanida puede reducirse mucho más lentamente que el metronidazol.

En voluntarios sanos, se observó que la nitazoxanida no es tóxica; el único metabolito que se detecta en plasma es desacetilnitazoxanida (tizoxanida), que alcanza una concentración máxima de 1.9 mg/l entre 2 y 6 horas después de la ingesta de una única dosis de 500 mg. Los resultados para tizoxanida fueron semejantes a los de nitazoxanida, al contrario de lo observado previamente con bacterias anaerobias (con excepción de *Bacteroides fragilis*).

La tizoxanida es una base débil, pero a diferencia del metronidazol puede administrarse con una dosis baja de un agente antisecretor y posiblemente no sea necesario el uso de otros antibióticos. En el estudio piloto, la administración de 1 g por día en combinación con 20 mg de omeprazol se asoció con un índice de erradicación del 83%. En conclusión, afirman los expertos, la nitazoxanida es un antiparasitario bien tolerado y que parece asociarse con un excelente índice de erradicación en pacientes con infección por *H. pylori* cuando se lo emplea simultáneamente con omeprazol durante 7 días. Si bien sus características microbiológicas son parecidas a las del metronidazol, no se asocia con el problema de resistencia de este último fármaco a pesar de la exposición prolongada.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2007
www.siic.salud.com

Infecciones por Protozoos y Helminthos Tratadas con Nitazoxanida: Experiencia en México

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIC en base al artículo

Nitazoxanide for the Treatment of Intestinal Protozoan and Helminth Infections in Mexico

de los autores

Romero Cabello R, Robert Guerrero L, Muñoz García MR y Geyne Cruz A

integrantes del

Department of Microbiology and Parasitology, Faculty of Medicine, National Autonomous University of Mexico;
Department of Infectious Disease, General Hospital of Mexico; México DF, México

El artículo original, compuesto por 3 páginas, fue editado por

Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine & Hygiene

91(6):701-703, Nov 1997

La nitazoxanida, un antiparasitario de amplio espectro, puede ser eficaz contra varias infecciones intestinales; la duración del tratamiento es corta, con escasos efectos adversos.

La nitazoxanida, un derivado 5-nitrotiazol, presenta, según estudios realizados con animales, un amplio espectro de acción frente a diversos gérmenes, como coccidios, protozoos flagelados, amebas, nematodos, trematodos y cestodos. Su inusual espectro de acción determinó la investigación para el tratamiento de infecciones helmínticas y por protozoos intestinales.

Los ensayos clínicos de fase I no detectaron nitazoxanida en plasma luego de una dosis de 500 mg diarios; en cambio, hallaron tizoxanida, su principal derivado. La vida media plasmática varía entre 1.03 horas y 1.61 horas y está ampliamente unida a las proteínas. No se detecta en la orina. Luego de 72 horas de la administración, sólo un 5% de la dosis se recupera como tizoxanida y un 3% como ácido salicílico.

Un estudio clínico realizado en 24 clínicas de Mali demostró la eficacia de nitazoxanida (500 mg cada 12 horas durante 7

días) para la erradicación de distintas infecciones parasitarias en pacientes con VIH. Otra investigación efectuada en Francia registró altos porcentajes de curación con 2 o 3 g de nitazoxanida en dosis única para infecciones por *Taenia saginata* e *Hymenolepis nana*.

El objetivo de los autores fue evaluar la eficacia y la seguridad de la nitazoxanida como antiparasitario de amplio espectro. La dosis y duración del tratamiento fueron decididas de acuerdo con investigaciones farmacocinéticas y toxicológicas previas realizadas en animales y en seres humanos.

Pacientes y métodos

El estudio fue realizado en una escuela primaria de San Pedro, al este de México, donde viven personas de muy bajos recursos. Antes del inicio de la investigación, se formó un equipo de trabajo para la

recolección de 1 864 muestras fecales de adultos y niños durante 3 días consecutivos. Las muestras fueron sometidas a exámenes directos con tinciones especiales y al recuento de huevos por la técnica de Kato-Katz. Los autores incluyeron a 190 adultos y 150 niños, y realizaron examen físico, control hematológico y estudios habituales de laboratorio en todos los pacientes antes del tratamiento.

Los niños recibieron 200 mg de nitazoxanida cada 12 horas en jarabe durante 3 días, mientras que los adultos fueron tratados con 500 mg de nitazoxanida cada 12 horas por el mismo periodo. El ayuno no fue necesario y la toma de la medicación fue supervisada por el investigador principal y líderes comunitarios. Todos los participantes firmaron el consentimiento informado. A 72 horas de terminado el tratamiento, se obtuvieron nuevas muestras de sangre y orina para exámenes de laboratorio mientras los autores investigaban posibles efectos adversos aparecidos durante el tratamiento (náuseas, vómitos, diarrea, expulsión oral de parásitos). Los autores solicitaron nuevas muestras de materia fecal de los participantes para analizar en los días 6, 7, 8, 13, 14 y 15 postratamiento.

Doscientos cuarenta y seis pacientes completaron el estudio; el 52% tenía edades entre los 12 y 19 años y el 95% era mayor de 20 años. El 45% de los participantes estuvo infectado con 3 parásitos, el 46% con 4, el 7% con 5, el 2% con 6 y 1 paciente estuvo infectado con 7 parásitos. En todos los casos, la infección protozoaria se asoció con helmintos. Casi todos los participantes estaban asintomáticos antes del tratamiento. Noventa y cuatro pacientes no completaron el estudio.

Los resultados fueron analizados y procesados en una computadora a través de una base de datos. Los autores definieron curación a la ausencia de ovoquistes, quistes, trofozoitos, huevos y larvas de cualquier parásito en los 6 exámenes de las heces realizados luego de completar el tratamiento en los pacientes que tuvieron al menos un examen parasitológico positivo. Para el análisis, las infecciones parasitarias fueron clasificadas como leves, moderadas o graves de acuerdo

con la cantidad de huevos encontrados por gramo de heces.

Resultados

El tratamiento con nitazoxanida fue muy eficaz en la erradicación de helmintos y protozoos y no se hallaron diferencias significativas en los índices de curación entre adultos y niños. Los índices de curación y la reducción de huevos fueron mayores en las infecciones helmínticas leves. En las infecciones moderadas, los índices de curación fueron menores que en las leves y mayores que en las graves. No se detectaron alteraciones significativas o efectos adversos graves durante el estudio o después de su finalización.

Discusión

El presente trabajo confirma la eficacia de nitazoxanida 7.5 mg cada 12 horas durante 3 días para erradicar un amplio espectro de infecciones intestinales parasitarias. Es el primer antiparasitario que tiene acción frente a protozoos y helmintos. El esquema de 3 días fue equivalente al utilizado con mebendazol y lo suficientemente corto como para asegurar una buena adhesión de los pacientes. Además, los efectos adversos fueron leves y transitorios, como dolor epigástrico y abdominal, sin cambios en los parámetros del laboratorio.

La nitazoxanida es el primer antiparasitario eficaz contra la diarrea por *Cryptosporidium parvum* en pacientes con VIH. La curación de 2 pacientes con *Isospora belli*, otro coccidio, indica que puede ser eficaz cuando se la utiliza durante 3 días para el tratamiento de *C. parvum* en pacientes inmunocompetentes. Por último, el régimen de 3 g de nitazoxanida durante 3 días fue eficaz frente a *Hymenolepis nana*, con un índice de curación del 95%.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2007
www.siic.salud.com

Analizan la Eficacia de Nitazoxanida para el Tratamiento de la Diarrea por *Cryptosporidium* en Pacientes con Sida

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIC en base al artículo

A Double-'Blind' Placebo-Controlled Study of Nitazoxanide in the Treatment of Cryptosporidial Diarrhoea in AIDS Patients in Mexico

de los autores

Rossignol J, Hidalgo H, Feregrino M y colaboradores

integrantes del

The Romark Institute for Medical Research, Tampa, EE.UU.; Department of Infectious Diseases, General Hospital; CITAID Clinical Center; México DF, México

El artículo original, compuesto por 4 páginas, fue editado por

Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine & Hygiene

92(6):663-666, Nov 1998

La nitazoxanida puede ser útil para el tratamiento de la diarrea por *Cryptosporidium parvum* en pacientes con sida.

Cryptosporidium parvum es una importante causa de diarrea en todo el mundo, principalmente en pacientes inmunodeprimidos, en quienes produce diarrea persistente y profusa, síndrome de malabsorción y pérdida de peso. En los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el espectro clínico varía desde infecciones asintomáticas (menos del 5%), hasta diarreas transitorias (duración menor de 2 meses), crónicas (duración mínima de 2 meses o hasta la muerte) y fulminantes (pérdida ≥ 2 l de líquidos diarios por las heces, sólo en pacientes con recuentos de linfocitos T CD4 < 50/ μ l). Ningún fármaco demostró eficacia contra *C. parvum*.

La nitazoxanida, derivado del nitrotiazol, es eficaz frente a un amplio espectro de parásitos (helmintos, cestodos, trematodos, coccidios flagelados y protozoos) y bacterias que infectan al hombre y a los animales. Estudios farmacocinéticos realizados en voluntarios revelaron que luego de una dosis única de 500 mg de nitazoxanida un tercio del producto se absorbe por el tubo digestivo y se excreta por la orina. En la sangre, la nitazoxanida es metabolizada a tizoxanida, su derivado diacetilado, igualmente eficaz contra los parásitos, incluido *C. parvum*. Los picos plasmáticos se observan a las 2-4 horas de su administración y la vida media plasmática de la tizoxanida es de 1 a 2 horas.

En el momento del inicio de este estudio, la nitazoxanida fue evaluada en 1 200 pacientes inmunocompetentes de Francia, Egipto y México como antiparasitario de amplio espectro en dosis únicas de 2 a 3 gramos. Los autores realizan el primer estudio controlado a doble ciego que evalúa la eficacia de la nitazoxanida en el tratamiento de la criptosporidiosis en pacientes mexicanos con enfermedad por VIH/sida.

Pacientes y métodos

Los criterios de inclusión fueron los siguientes: pacientes VIH positivos, ambulatorios o internados, de entre 18 y 67 años, de ambos sexos, con ovoquistes de *C. parvum* en las heces encontrados durante 7 días antes de la admisión, con diarrea de más de 2 semanas de duración y más de 4 deposiciones diarias líquidas o semisólidas. Los criterios de exclusión fueron embarazo; madres lactantes; haber recibido paromicina, claritromicina o azitromicina durante el último mes; haber recibido otro tratamiento antiparasitario 7 días antes del ingreso en el estudio; uso de pentamidina y cotrimoxazol durante el estudio; antecedentes de alergia a la nitazoxanida y a las sulfas; antecedentes de enolismo; usuarios de drogas intravenosas; creatinemia > 2 mg/dl; aumento de las transaminasas hepáticas o de la fosfatasa alcalina en más de 5 veces por encima del valor normal; y pacientes gravemente enfermos.

Los participantes firmaron el consentimiento informado antes del estudio y fueron aleatorizados en tres grupos de tratamiento. Los pacientes del grupo 1 recibieron cada 12 horas 1 comprimido de nitazoxanida (500 mg) y 1 de placebo durante 14 días consecutivos, seguidos de 1 comprimido de placebo cada 12 horas durante 14 días. El grupo 2 recibió 500 mg de nitazoxanida cada 12 horas durante 14 días consecutivos, seguidos de 2 comprimidos de placebo cada 12 horas durante 14 días. El grupo 3 recibió 2 comprimidos de placebo cada 12 horas durante 14 días y luego se subdividió en grupo 3a, que recibió 1 comprimido de 500 mg de nitazoxanida y 1 de placebo cada 12 horas durante 14 días, y grupo 3b, que recibió 500 mg de nitazoxanida cada 12 horas durante 14 días. Los comprimidos de placebo eran idénticos a los de nitazoxanida.

Al inicio del estudio y durante su transcurso se realizaron exámenes físicos, de laboratorio y de orina. Las muestras de materia fecal fueron recolectadas 7 días antes de la admisión y en los días 7, 15, 22 y 29 del estudio. En estos días los pacientes contestaron un cuestionario en busca de efectos adversos, que fueron registrados por los autores, quienes también identificaron las anomalías clínicas o de laboratorio aparecidas durante el estudio. Las muestras fecales fueron sometidas a examen directo y tinciones especiales (Kinyoun) en busca de *C. parvum*.

La curación se definió como la presencia de 3 exámenes parasitológicos negativos en los días 15, 22 y 29 en los grupos 1 y 2. Los resultados de estos grupos fueron comparados con los exámenes parasitológicos del grupo placebo en los días 7 y 15. La curación clínica fue la resolución completa de la diarrea y de los síntomas asociados con la criptosporidiosis en los días 15 y 29 para los grupos 1 y 2 y en el día 15 para el grupo placebo. Los resultados se incorporaron a una base de datos electrónica para realizar distintas pruebas estadísticas.

Resultados

Los pacientes fueron reunidos entre enero de 1996 y abril de 1997. Se incluyeron 66 participantes (63 varones y 3 mujeres), hispanos, de entre 21 y 60 años, con peso entre 35 kg y 78 kg,

recuento de linfocitos T CD4+/ μ l entre 0 y 389 y que tuvieron hasta 8 infecciones oportunistas aparte de la criptosporidiosis. Cincuenta y seis pacientes se encontraban en tratamiento antirretroviral. Sólo 4 recibían inhibidores de la proteasa y 54 completaron el estudio.

El 63% de los pacientes del grupo 1 y el 67% del 2 presentaron curación parasitológica en comparación con un 25% del grupo placebo. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas. No hubo diferencias significativas entre las dosis recibidas de nitazoxanida. Los autores encontraron otros gérmenes en las heces, como *Isoospora belli*, *Entamoeba histolytica*, *E. coli*, *Balantidium coli*, *Giardia duodenalis*, *Endolimax nana*, *Enterobius vermicularis*, *Ascaris lumbricoides* e *hymenolepis nana*, que también fueron erradicados eficazmente con la nitazoxanida. Los casos resultaron poco numerosos para el análisis estadístico.

El 92% de los pacientes del grupo 1 y el 80% de los del grupo 2 tuvieron una resolución persistente del síndrome diarreico en los controles efectuados en los días 15 y 29. Por el contrario, en los enfermos en quienes no se pudo erradicar el parásito, sólo el 14% y el 20% de los pacientes de los grupos 1 y 2, respectivamente, mejoraron la diarrea en los mismos días. Diez de 20 pacientes del grupo placebo informaron resolución de la diarrea en el día 15. La mejoría puede ser atribuible en parte a la erradicación de los otros parásitos intestinales encontrados. Los índices de curación en cada grupo con recuentos de linfocitos T CD4 > 50/ μ l fueron estadísticamente superiores a los del grupo placebo. Los pacientes con recuentos de linfocitos T CD4 \leq 50/ μ l no mostraron diferencias significativas respecto del grupo placebo. Sólo 2 pacientes con recuentos de CD4 < 50/ μ l tuvieron curación parasitológica. Ocho pacientes incluidos en la investigación tuvieron un recuento de linfocitos T CD4 \geq 200 cél/ μ l, 5 recibieron nitazoxanida y 3, placebo. El 80% de los que recibieron el antiparasitario se curaron, mientras que en ninguno de los que recibieron placebo se erradicó la infección.

Los efectos adversos observados durante el estudio fueron relacionados con la enfermedad VIH/sida avanzada y con la criptosporidiosis. Ningún efecto adverso se consideró como posible o probablemente relacionado con el estudio. El más frecuente fue el vómito. Todas las alteraciones de laboratorio encontradas en el estudio se atribuyeron a la enfermedad VIH/ sida avanzada y ninguna a la nitazoxanida. Ningún paciente sufrió cambios clínicos significativos vinculados con el estudio.

Conclusión

Los autores realizaron el primer ensayo clínico comparativo entre nitazoxanida y placebo para el tratamiento de la diarrea por *C. parvum* en pacientes con sida. La erradicación parasitaria se confirmó mediante 3 exámenes consecutivos de materia fecal negativos durante 14 días. El síndrome diarreico en general desapareció tras la erradicación de *C. parvum*. Si bien no hubo diferencias significativas entre los dos grupos de tratamiento, se observó una tendencia a mayor erradicación en el grupo que recibió la mayor dosis del fármaco (2 g/d). La nitazoxanida fue muy bien tolerada y no se observaron efectos adversos de importancia. Son necesarios más estudios clínicos, principalmente en pacientes con recuentos de linfocitos T CD4 < 50 cél/ μ l.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2007
www.siicosalud.com



Sociedad Iberoamericana de
Información Científica (SIIC)

Directora PEMC-SIIC
Rosa María Hermitte

SIIC, Consejo de Dirección:
Edificio Calmer, Avda. Belgrano
430 (C1092AAR),
Buenos Aires, Argentina
Tel.: +54 11 4342 4901
admiedit@siicosalud.com
www.siicosalud.com

Los textos de Acontecimientos Terapéuticos (AT) fueron seleccionados de la base de datos SIIC *Data Bases* por Roemmers S.A.I.C.F.

Los artículos de AT fueron resumidos objetivamente por el Comité de Redacción Científica de SIIC. El contenido de AT es responsabilidad de los autores que escribieron los textos originales. Los médicos redactores no emiten opiniones o comentarios sobre los artículos que escriben.

Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio o soporte editorial sin previa autorización expresa de SIIC. Impreso en la República Argentina, abril de 2007. Colección Acontecimientos Terapéuticos (AT), Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11.723.

NIXORAN®

Nitazoxanida

El antiparasitario de mayor espectro

- 1** *Fármaco*
- 2** *Tomas*
- 3** *Días de tratamiento*

94% de eficacia
antihelmíntica en
erradicación de
huevos y gusanos

97% de eficacia
antiprotozoaria en
erradicación de quistes
y trofozoitos

POSOLÓGIA	
EDAD	DOSIFICACIÓN
1 a 3 años	5 ml cada 12 hs x 3 días
4 a 11 años	10 ml cada 12 hs x 3 días
12 a 15 años	15 ml cada 12 hs x 3 días
15 años o adultos	1 comprimido cada 12 hs x 3 días



VALE+
SALUD



Roemmers

Tolerancia superior a otros antiparasitarios



ROEMMERS

CONCIENCIA POR LA VIDA

www.roemmers.com.ar

NIXORAN®

Nitazoxanida

El antiparasitario de mayor espectro

1 *Fármaco* **2** *Tomas* **3** *Días de tratamiento*



- Terapéutica antiparasitaria integral
- Sin repetición de tratamiento
- Seguro y bien tolerado
- El único tratamiento para la giardiasis, a partir del año de edad, aprobado por la FDA

VALE+
SALUD



PRESENTACIONES
Comprimidos 500 mg x 6
Suspensión x 60 ml



ROEMMERS

CONCIENCIA POR LA VIDA

www.roemmers.com.ar