

Nitazoxanida en el tratamiento de la diarrea severa por Rotavirus

El presente trabajo publicado en la revista The Lancet el día 13/06/2006 buscó determinar la actividad de la Nitazoxanida en cuadros de diarrea severa por Rotavirus.
Dres. Jean-François Rossignol, Mona Abu-Zekry , Abeer Hussein and M Gabriella Santoro

Resumen

Métodos: ensayo clínico en pacientes pediátricos hospitalizados con diarrea severa por este virus. El estudio realizado fue randomizado doble ciego seleccionando al azar 50 niños con diarrea severa por Rotavirus. Recibieron aleatoriamente 7.5 mg. de NITAZOXANIDA en forma oral o placebo.

Resultados: el tiempo medio de resolución de la enfermedad fue de 31 hs. para el grupo tratado con NITAZOXANIDA y de 75 hs para el grupo placebo. No se observaron acontecimientos adversos significativos.

Conclusiones: 3 días de tratamiento con NITAZOXANIDA oral redujo la duración de la enfermedad en pacientes pediátricos hospitalizados y permitirían un nuevo manejo en la infección por rotavirus en niños

Introducción

El Rotavirus es la causa más común de diarrea deshidratante severa en niños y causa la muerte de más de 500.000 niños anualmente, la mayoría de las cuales ocurren en países pobres. En los países desarrollados aproximadamente 1 de cada 40 niños menores de 5 años son hospitalizados anualmente a causa de diarrea por Rotavirus. Esta situación genera altísimos costos al sistema sanitario evaluados en aproximadamente 1 billón de dólares anuales.

La rehidratación oral y el mantenimiento del balance de fluidos y electrolitos es hasta ahora el tratamiento primario para los pacientes con este tipo de gastroenteritis. No existe en la actualidad tratamiento oral efectivo.

El Racecadotril - un inhibidor de la encefalinasa - puede inhibir la hipersecreción y se ha mostrado capaz de disminuir la eliminación de heces y la duración de la diarrea.

Algunos estudios han mostrado que el uso temprano de probióticos pueden acortar la duración de la enfermedad y la siembra de Rotavirus.

El calostro hiperinmune proveniente de vacas inmunizadas con Rotavirus humano ha demostrado reducir la severidad y duración de la diarrea.

La primera vacuna para Rotavirus fue aprobada en 1988 pero fue discontinuada antes del año debido al riesgo de intususcepción intestinal. Dos nuevas vacunas ya están o estarán disponibles en los próximos dos o tres años.

Sin embargo persiste la necesidad de encontrar un tratamiento efectivo para este cuadro infeccioso cuando ocurre.

La Nitazoxanida es un agente antiinfeccioso aprobado en los EEUU para el tratamiento de la diarrea por *Cryptosporidium Parvum* y *Giardia Lamblia* en niños y adultos. También resulta efectiva para el tratamiento de la diarrea asociada con *Entamoeba hystolítica*, *Blastocistis hominis* y *Clostridium difficile*.

Un estudio previo ha demostrado que 3 días de tratamiento con Nitazoxanida en suspensión reduce la mortalidad en niños desnutridos no infectados por HIV que presentaron diarrea por *Cryptosporidiosis*.

Estudios in vitro han mostrado que Nitazoxanida inhibe la replicación de una amplia variedad de virus. A partir de esos hallazgos se diseñaron ensayos clínicos para el tratamiento de hepatitis B y C.

Este grupo de investigadores ha evaluado la Tizoxanida - metabolito activo circulante de Nitazoxanida - en cultivos celulares en cuanto a su actividad contra el Rotavirus.

Basados en sus hallazgos realizaron un estudio preliminar randomizado doble ciego en pacientes pediátricos hospitalizados por gastroenteritis severa por Rotavirus.

Métodos

Diseño del estudio: Se realizó un estudio randomizado, doble ciego, placebo control para evaluar la efectividad de Nitazoxanida oral en suspensión comparada contra placebo en pacientes pediátricos hospitalizados con enfermedad severa por Rotavirus. El punto final primario fue el tiempo mediado entre la primera dosis y la resolución de la enfermedad. La resolución del cuadro fue definida como la desaparición de toda la sintomatología gastrointestinal asociada con el Rotavirus al momento de la inclusión en el protocolo y de la necesidad del paciente de medicamentos antimotilidad intestinal u otros tratamientos paliativos. La resolución de los síntomas debió sostenerse al menos durante 72 hs para considerarse válida.

El estudio fue diseñado para enrolar a 50 pacientes. El tamaño de la muestra se estableció mediante log rank test de supervivencia en dos grupos seguidos durante un tiempo fijo con un hazard ratio constante a lo largo del tiempo.

Los pacientes fueron seguidos por un mínimo de 14 días. El estudio se realizó de acuerdo a las guías del Departamento de Salud y Servicios Humanos de USA. El protocolo y el consentimiento informado fue aprobado por el comité de ética de la institución participante.

Pacientes

Se incluyeron pacientes menores de 12 años de edad con diarrea acuosa que consultaron en el departamento de emergencias del Hospital de Niños de la Universidad de El Cairo y que fueron hospitalizados en el departamento de gastroenterología pediátrica debido a la severidad de la enfermedad. Antes de su inclusión se solicitó el consentimiento informado a sus padres o guardianes.

Los pacientes con diarrea (al menos tres deposiciones líquidas por día) y tests positivos para Rotavirus fueron considerados como posibles para su elección. Los enfermos con diarrea de otras etiologías o aquellos con enfermedades serias incompatibles con el estudio, fueron excluidos.

Procedimientos

Se enviaron muestras de materia fecal para determinar eventuales causas de la diarrea. Aquellos con tests positivos para Rotavirus se enrolaron en el protocolo de estudio y fueron sometidos a un completo examen físico que incluyó control del peso y temperatura previos al comienzo del tratamiento.

La medicación se administró de forma "ciega" por una enfermera en forma de 10 ml (200 mg de Nitazoxanida) dos veces al día durante tres días en pacientes entre 3 y 11 años de edad, 0.5 ml (100 mg de Nitazoxanida) dos veces al día en pacientes entre 12 y 47 meses y 0.375 ml/kg (7.5 mg de Nitazoxanida/kg) en pacientes menores a 12 meses. La suspensión con placebo se administró de forma idéntica y no contenía ningún ingrediente activo.

Todos los enfermos recibieron cuidados de rutina incluida la reposición de fluidos, y manejo nutricional y metabólico de la diarrea.

Las enfermeras registraron el número y consistencia de las heces u otros síntomas o eventos adversos en cada paciente durante los primeros 7 días del estudio.

Los pacientes que se encontraban en condiciones fueron externados al 7º día.

Regresaron al hospital para su evaluación final al día 14 cuando eran interrogados acerca de eventos adversos posibles.

Resultados

“In Vitro”: En los cultivos celulares (estudio in vitro), Tizoxanida fue capaz de inhibir la replicación del virus. Los exámenes microscópicos mostraron un efecto de citoprotección de la droga. Los estudios preliminares sugieren un efecto sobre la síntesis de proteínas estructurales del Rotavirus. Se planean investigaciones futuras para profundizar estos hallazgos.

Adenovirus	§
Norovirus	1
Giardia Intestinalis	1
Entamoeba Histolítica	1
Intolerancia a la lactosa	1

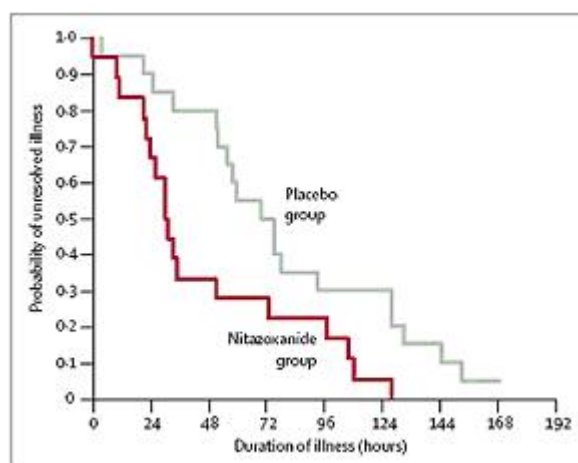
Ensayo clínico: 222 niños con diarrea fueron evaluados entre Junio y Agosto de 2005 para determinar criterios de inclusión en el ensayo. Finalmente se incluyeron 50 niños y todos completaron el estudio. 12 niños resultaron excluidos por presentar otras causas identificables de diarrea:



No se identificaron causas bacterianas de diarrea en esta población.

Las características demográficas de ambos grupos (placebo y activo) resultaron comparables.

Los estudios demostraron que el tiempo entre la primera dosis y la resolución del cuadro resultó significativamente menor en el grupo que recibió Nitazoxanida respecto del grupo placebo. El tiempo medio fue de 31 hs en los pacientes con tratamiento activo comparado con 75 hs para los asignados a placebo.



Efecto de Nitazoxanida en la duración de la enfermedad por Rotavirus

Dos pacientes tenían entre 5 y 7 años de edad mientras que los demás eran menores a 24 meses. Para excluir sesgos se realizó un análisis de eficacia en el grupo de menores de 24 meses cuyos resultados fueron similares.

No se registraron eventos adversos significativos. Sólo dos pacientes reportaron, en un caso otitis media y, en otro, bronquitis. Ambos en el grupo placebo.

Discusión

Estudios previos ya habían mostrado el efecto antiviral de Nitazoxanida contra el Rotavirus en cultivos celulares. Estos resultados fueron confirmados "in vivo" en un ensayo randomizado, doble ciego, placebo control en pacientes pediátricos hospitalizados con severa enfermedad por Rotavirus.

El tratamiento con Nitazoxanida se asoció con una significativa reducción de la duración de la enfermedad.

Tal como se esperaba, la mayoría de los pacientes eran niños pequeños malnutridos y con inmunidad reducida. La duración de la diarrea al momento de la inclusión (media 3.5 días, rango: 3 – 16 días) indicaba la severidad del cuadro. Otros investigadores han reportado que el Rotavirus es una causa importante de diarrea prolongada lo que no resulta infrecuente en pacientes hospitalizados en el Hospital de la Universidad de El Cairo.

La principal limitación de este estudio es el pequeño número de pacientes enrolados en la muestra en cada grupo. En función de ello se realizaron análisis en busca de posibles sesgos que pudieran aportar explicaciones alternativas a los resultados. No se encontraron diferencias significativas en las características demográficas, severidad de los síntomas, estado nutricional, duración de la diarrea ni en la duración de la estadía en el hospital antes de recibir la primera dosis. También se analizaron por separado los pacientes mayores o menores a 24 meses sin que se encuentren diferencias.

Los tres factores más predictivos de respuesta temprana en el grupo placebo fueron: mejores scores de estado nutricional (WAZ score), mayor duración de la hospitalización al momento de la primera dosis, mayor duración de la diarrea.

Todos los factores asociados con respuesta temprana resultaron semejantes en ambos grupos. Sin embargo la duración de la diarrea en el momento basal fue ligeramente mayor en el grupo tratado con Nitazoxanida. Este hecho podría desviar el resultado a favor del grupo placebo.

No se pueden descartar causas ocultas de infección intestinal o comorbilidades que podrían afectar la evolución de los enfermos. Los pacientes incluidos en este estudio eran niños pequeños con diarrea severa por Rotavirus sin otras comorbilidades significativas. No se encontraron evidencias de coinfección entre Rotavirus y bacterias enteropatógenas, lo que en general es raro.

No se realizaron estudios de excreción de Rotavirus fecal durante el estudio. Los efectos de la Nitazoxanida observados en los pacientes podrían teóricamente atribuirse a otros

efectos farmacodinámicos de la droga. Idealmente se deberían haber recolectado muestras de materia fecal durante el estudio para evaluar la relación entre la excreción fecal de Rotavirus y la respuesta clínica al tratamiento. Este tema será tomado en cuenta para futuros estudios.

Se ha mencionado que la excreción incrementada de Rotavirus después de una severa diarrea podría ser la responsable del síndrome post-gastroenteritis.

Otros parámetros que deberán ser evaluados en futuros estudios son: peso de las heces, necesidad de rehidratación oral y duración de la hospitalización.

Aunque no se evaluaron los serotipos de Rotavirus, los más detectados en este hospital han sido G1, G2 y G4.

No se conocen estudios con Nitazoxanida en pacientes menores a 12 meses. En general se han realizado investigaciones en pacientes mayores a 1 año. Aunque en este estudio se incluyeron pacientes con menos de 5 meses el número fue escaso, pero no se registraron eventos adversos asociados con su uso.

La disponibilidad de una droga efectiva contra el Rotavirus en conjunción con la rehidratación y otras medidas de soporte pueden jugar un papel importante en el manejo de la enfermedad.

Las nuevas vacunas contra Rotavirus llegan al mercado con la esperanza de reducir la carga de enfermedad asociada pero, el Rotavirus, posiblemente persista como un importante problema en los pacientes sin acceso a la vacuna, aquellos que elijan no ser vacunados o entre quienes la vacuna no resulte efectiva. Un tratamiento eficaz puede emplearse para reducir la duración de la hospitalización en algunos casos y disminuir los costos médicos y sociales asociados con la enfermedad.

En los países en desarrollo donde la morbilidad y mortalidad por diarrea en pacientes pediátricos es aún elevada la disponibilidad de un tratamiento puede resultar particularmente importante.

La Nitazoxanida está disponible en Latinoamérica desde hace 10 años y, recientemente, también en India donde se la utiliza en cursos de 3 días para el tratamiento de una amplia variedad de infecciones intestinales por protozoos y helmintos. Su actividad en el tratamiento del Rotavirus puede incrementar el valor de un producto ya usado en esos países.

Los tests rápidos (ELISA) para diagnóstico de Rotavirus están disponibles en países en desarrollo especialmente en ámbitos hospitalarios. En ausencia de diagnóstico de laboratorio, el tratamiento empírico con Nitazoxanida puede considerarse en casos donde el Rotavirus o, tal vez, *Cryptosporidium* están sospechados como agentes etiológicos. Los síntomas pueden resultar similares en ambos casos y las dos afectan a niños de corta edad con deterioro de la inmunidad.

Se requieren estudios clínicos adicionales con mayor número de pacientes para confirmar estos resultados. Mientras tanto los resultados reportados podrían alentarnos a pensar en nuevos abordajes para manejar la enfermedad por Rotavirus en niños.

1. Este estudio fue admitido en [Clinicaltrial.gov](https://clinicaltrials.gov) con el número **NCT 00302640**

Fuente Original: [The Lancet](#)

Traducción: [Intramed](#)

Nota

Ambos enlaces necesitan previo registro para poder visualizar los artículos o estudios. El alta o registro es completamente gratuito.