

REVISIÓN SISTEMÁTICA SOBRE EL TRATAMIENTO CON TINIDAZOL, ALBENDAZOL
Y NITAZOXANIDA EN LA PARASITOSIS INTESTINAL EN NIÑOS

Lina Tatiana Acosta Botero

María Alexandra Madariaga la Roche

Luisa Cristina Santander Peláez

Juliana Vélez Escudero

UNIVERSIDAD CES
FACULTAD DE MEDICINA
MEDELLIN
2008

TRATAMIENTO CON TINIDAZOL, ALBENDAZOL Y NITAZOXANIDA EN LA
PARASITOSIS INTESTINAL EN NIÑOS

Trabajo de investigación para optar al título de médico-cirujano

Lina Tatiana Acosta Botero

María Alexandra Madariaga la Roche

Luisa Cristina Santander Peláez

Juliana Vélez Escudero

Asesores:

Juan Pablo González

Liliana Patricia Montoya Vélez

UNIVERSIDAD CES
FACULTAD DE MEDICINA
MEDELLIN
2008

RESUMEN

Introducción: La parasitosis intestinal en niños es una entidad de alta prevalencia en nuestro país, principalmente en las poblaciones menos favorecidas que carecen de una suficiente y buena alimentación, asistencia médica básica, condiciones mínimas de salubridad e higiene, y servicios básicos como agua potable y alcantarillado llevando a un gran porcentaje de muertes por causas que pueden ser prevenibles como la diarrea y la desnutrición.

Es importante identificar todos los instrumentos que logren impactar fuertemente en la disminución de esta mortalidad infantil y generen un progreso en materia de salud pública. El tinidazol y el albendazol Son medicamentos antiparasitarios que en conjunto forman un amplio espectro al cubrir protozoos y helmintos, ahora contamos con nuevos productos en el mercado como la nitazoxanida cuyo uso es por tres días y al parecer su perfil farmacológico es similar a los medicamentos anteriormente expuestos.

Queremos identificar por medio de esta revisión sistemática que estudios hay sobre su uso y que efectividad clínica se ha encontrado en cada uno de estos de manera que podamos identificar cual posee mayor perfil farmacológico en reducción de enfermedad, efectos secundarios (tolerancia) y adherencia generando una opción terapéutica más atractiva no solo para el médico sino para la familia y el paciente.

Metodología: Se realizo una revisión de la literatura existente acerca del tratamiento convencional para la parasitosis intestinal en niños mayores de un año, aplicando los criterios metodológicos de las revisiones sistemáticas cualitativas y criterios de valoración de calidad en cada una de las publicaciones identificadas

La búsqueda de esta literatura se realizo en bases de datos científicos como pubmed, Cochane, Medline, OVID, en algunas páginas web y revistas medicas. También se realizo una búsqueda manual en la biblioteca de la universidad CES.

Se realizo un análisis de 23 artículos de los cuales contamos con 4 estudios aleatorizados doble ciego, 7 ensayos clínicos comparativos aleatorizados, 5 revisiones sistemáticas, 2 estudios experimentales de casos y controles, 2 estudios experimentales, 1 estudio

retrospectivo, 1 estudio prospectivo y 1 reporte de caso. De todos los estudios anteriormente mencionados 15 cumplieron con los criterios de inclusión.

Todos los artículos incluidos para esta revisión sistemática fueron elaborados y publicados en los últimos 10 años (1997-2007). La búsqueda y análisis por parte de los autores para el presente trabajo, tuvo lugar en un periodo de dos años entre 2005 y 2007.

Conclusiones: Después de analizar la evidencia existente en la literatura sobre parasitosis intestinal en niños basados en los criterios de inclusión y valoración de calidad de cada uno de los artículos, podemos concluir que en el momento no hay estudios que comparen la eficacia del tinidazol mas albendazol (como amplio espectro) junto con nitazoxanida. Sin embargo, los estudios no muestran una diferencia estadísticamente significativa entre la eficacia de los diferentes tratamientos. Aunque la nitazoxanida mostro un gran porcentaje de efectos secundarios.

Sería interesante realizar un estudio e identificar si los efectos del tinidazol unido al albendazol son igualmente eficaces y tolerados (si no se aumenta el número de efectos secundario) comparado con nitazoxanida.

Con este estudio pudimos confirmar que la nitazoxanida es un agente antiparasitario de amplio espectro y un buen tratamiento empírico: sin embargo, este ha mostrado una gran prevalencia de efectos secundarios tales como el dolor abdominal.

También sería interesante realizar nuevos estudios basados en el reciente reporte de nitazoxanida contra el rotavirus, un virus que afecta la población pediátrica.

Lo último que nos queda por decir es que en países endémicos como el nuestro, lo más importante en el tratamiento de la parasitosis es prevenir y reducir problemas de salud pública, ofreciendo agua potable, drenajes adecuados, buen manejo de excretas y educación en salud.

ABSTRACT

Introduction: Intestinal parasitosis is a high prevalence entity in Colombian pediatric population.

The most important risk factors associated with this entity are the low social conditions where population lives, deficient nutrition, lack of education, poor medical attention, inappropriate fecal distribution and lack of drinkable water. All of this factors are the most important causes of preventable deaths such as desnutrition and diarrhea.

Trying to find out solutions for this public health problem, we will be able to decreased pediatric mortality in a significant way.

Tinidazol and Albendazol are antiparasitic agents use nowadays to treat intestinal parasitosis due to the great spectrum of work, covering protozoos and helminths.

Up today new products are used for treatment of this entity, nitazoxanida, is the most used and studied. Nitazoxanide is an antiparasitic agent used in three doses, with a wide pharmacologic spectrum, similar to tinidazol and albendazol.

We want to evaluate and identify through this systematic review the efficacy, tolerance and secondary effects of all the different treatments used for intestinal parasitosis. In this way we would be able to suggest the best option of treatment for patients and physician.

Methodology: A systematic review was performed based on previous documented literature about the conventional parasitosis treatment in pediatric population older than one year old using the criteria previously standardized for this type of study.

The researching of this systematic review is based on scientific bases such as pubmed, cochrane, medline, ovid, web sites and medical journals. We also used manual literature such as books from CES university library.

Twenty three articles were analyzed, sixteen fulfill the inclusion criteria. In order to make conclusions, we analyzed randomized, double blind studies, systematic review, and clinical experiments, retrospective and prospective studies, case report.

All articles included for this systematic review were developed and published over the last 10 days. Search and analysis by authors of this document were done from 2005 to 2007.

Conclusion: We analyzed all the evidence about treatment of intestinal parasitosis in pediatric population based of predesign criteria of inclusion.

We can say that no literature is available in order to compare nitazoxanida versus dual treatment with tinidazol plus albendazol.

However, the studies didn't show a significant statistic difference between the efficacy of different treatment. Even nitazoxanida showed a greater percent in secondary effects.

It would be interesting to perform a great study to compare nitazoxanida versus tinidazol plus albendazol, so we can realize the real secondary effects, efectivity, and tolerance of single versus combined antiparasitic agents.

With this study, we can confirm that nitazoxanida is wide spectrum antiparasitic agent, and a great empiric therapy. However it showed a greater prevalence of secondary effects such as abdominal pain.

It would be interesting to realize new studies that develop the recent report of nitazoxanida against rotavirus, a virus who affects pediatric population.

The last thing to conclude is that in parasitosis endemic countries, like Colombia, the most important thing for parasitosis treatment is prevention and reduction of public health problems, trying to keep clean the water, give health education to the population and efficient fecal disposal.

CONTENIDO

	pág.
INTRODUCCION	12
1.1. GENERALIDADES	12
1.2 CLASIFICACIÓN	13
1.2.1 Protozoos	13
1.2.2 Helmintos	15
1.3. FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS	18
1.3.1. Contaminación fecal	18
1.3.2. Condiciones ambientales	19
1.4. PREVALENCIA DE LAS PARASITOSIS	19
1.5. TRATAMIENTO	20
1.5.1. Nitazoxanida	21
1.5.2. Albendazol	22
1.5.3. Tinidazol	23
1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	24
2. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	25
3. METODOLOGÍA	26
3.1 TIPO DE ESTUDIO	26

3.2	CRITERIOS DE INCLUSIÓN DE LOS ESTUDIOS PRIMARIOS	26
3.2.1	Tipos de estudios Incluidos en la RS	26
3.2.2	Tipo de intervención	26
3.2.3	Tipo de mediciones clínicas de los estudios	27
3.2.4	Tipo de Pacientes	27
3.2.5	Idioma	27
3.3	CRITERIOS DE EXCLUSION	28
3.4	ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA PARA IDENTIFICACIÓN DE LOS ESTUDIOS	28
3.4.1	Palabras Clave	28
3.4.2	Tiempo	29
3.5	Control de sesgos	29
4.	RESULTADOS DE LA REVISION	30
4.1	CONCLUSIONES SOBRE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS	34
4.2	CONCLUSIONES SOBRE LOS ESTUDIOS NO INCLUIDOS	50
5.	CONCLUSIONES FINALES	55
	BIBLIOGRAFIA	59

LISTA DE TABLAS

	pág.
Tabla 1. Resumen de resultados de los 15 artículos incluidos en el estudio	30
Tabla 2. Resultados de los estudios no incluidos	47

INTRODUCCION

1.1. GENERALIDADES ^{i,ii,iii}

Se llama parasitismo a la relación que se establece entre dos especies, ya sean vegetales o animales en donde se distinguen dos factores biológicos que son el parásito y el huésped.

Al instalarse el parásito en otra especie (huésped), se aprovecha de este para alojarse y nutrirse ya sea de un modo definitivo o intermediario para desarrollarse y producir otras formas infectantes y así perpetuar la especie.

Al hablar entonces de parasitosis intestinal, nos referimos a la condición en la cual diferentes especies de parásitos se alojan y fijan al intestino delgado y colon de un humano.

Los parásitos los podemos clasificar en protozoos y helmintos de los cuales La gran mayoría son microorganismos saprofiticos, sin embargo, las especies que con mayor frecuencia resultan patógenas para el hombre son parásitos obligados y dependen de huéspedes vertebrados y/o artrópodos para su supervivencia.

Los mecanismos de transmisión varían dependiendo del tipo de parásito del cual se hable. Podemos decir que los principales mecanismos se establecen a través de la vía fecal-oral debido al inadecuado control de las heces, a la contaminación de alimentos o agua, a la transmisión sexual o mediante la picadura de un artrópodo vector.

1.2 CLASIFICACIÓN

1.2.1 Protozoos

Los protozoos, son microorganismos simples, unicelulares con estructura eucariótica. Se diferencian de otras eucariotas por su capacidad de desplazarse durante cualquier estadio de su ciclo biológico y por su falta de pared celular.

El ciclo vital de los protozoos intestinales consta de 3 fases: trofozoito, prequiste y quiste el cual está rodeado por una pared celular externa gruesa capaz de proteger al microorganismo frente a agresiones físicas y químicas potencialmente letales que facilitan en últimas la estadía del parásito en el huésped; este entonces representa la forma infectante de los protozoos intestinales y facilita la transmisión de un huésped a otro.

Se dividen en cuatro familias según su forma de locomoción: flagelos, amebas, esporozoos y ciliados.

- *Flagelados*: Se caracterizan por tener uno o más flagelos y algunos de ellos pueden tener seudópodos. Se multiplican por fusión longitudinal y muchos forman quistes.

-Género tripanosoma: transmitido por invertebrados hematófagos, son parásitos del sistema circulatorio y de los líquidos tisulares, aunque algunos pueden invadir los tejidos.

-Género Leishmania: Se presentan principalmente en los mamíferos. También pueden producir enfermedad en el hombre y otros roedores. Se transmiten por vectores Dipterus del género phlebotomus.

Nota: el género *leishmania* y *trypansomoma* son protozoos flagelados pero como tal no son intestinales.

-Género tricomona: Tienen forma piriforme, tienen flagelos anteriores y membrana ondulante.

-Género giardia: El cuerpo puede ser de piriforme a ovoide con simetría bilateral. Producen diarreas crónicas. Produce la enfermedad llamada giardiasis y esto lo hace parasitando el intestino delgado alto, fundamentalmente el duodeno fijándose a la mucosa de este. Es importante destacar que es un patógeno que predomina en niños y es usual encontrarlo en ambientes de malo nivel higiénico y sanitario. Tiene dos formas biológicas, trofozoitos y quistes, siendo el último la forma infecciosa del parásito (como ya se había mencionado anteriormente)

- Ameba: caracterizados por el movimiento mediante pseudópodos, algunos puede desarrollar flagelos en ocasiones especiales y se reproducen por división binaria.

-Género entamoeba: Parásitos del tracto digestivo de los vertebrados e invertebrados.

Entamoeba histolítica: Implicada en la producción de la enfermedad conocida como amebiasis o disentería. Viven en aguas estancadas, charcos, lagunas y pozos de agua y debajo de las hojas en estado de descomposición. Transmisión oro-fecal. Habitan la luz y las paredes del colon, especialmente sigmoides y recto.

Puede provocar malestar y diarrea alternada con estreñimiento, también puede causar disentería, es decir diarrea dolorosa con salida de sangre y moco en abundancia.

Las amebas pueden entrar en la corriente sanguínea, introducir infecciones en el hígado, pulmones, el cerebro y salida de úlceras en la cara, también puede producir anemia.

Grupos según el número de núcleos: coli, histolítica y bovis y gingivales.

-Género endolimax

- *Ciliados*: La mayoría son de vida libre. Su cuerpo está cubierto por membranas vibrantes o cilios usados en la locomoción.
- *Esporozoos*: Se caracterizan por tener en algún momento del ciclo vital un complejo apical.

-Género coccidios: Producen enfermedades diarreicas y disenterías.

-Género isospora: Se hallan generalmente en los carnívoros, primates y aves.

-Género toxoplasma: Se hallan en el tejido o intestino de los hospedadores

-Género babesia: Se presentan dentro y fuera del eritrocito.

1.2.2 Helmintos

Los gusanos o helmintos son organismos pluricelulares, invertebrados, sin aparato circulatorio ni respiratorio. Sus formas larvarias o adultas pueden parasitar al hombre y producir numerosas enfermedades. Su tamaño puede variar, pudiendo llegar a alcanzar hasta varios metros de longitud.

Se dividen en dos grandes grupos: *platelmintos* (gusanos de cuerpo aplanado; taenia

saginata) y *nematelmintos* (gusanos de cuerpo cilíndrico; áscaris lumbricoide, uncinarias, enterovibius vermicularis, strongiloides vermicularis, trichuris trichura). Los platelmintos se dividen a su vez en dos clases: trematodos y cestodos.

□ *Nematelmintos (nematodos)*

-*Trichuris trichura*: Es el parásito conocido como tricocéfalos. Las personas infectadas que no usan la letrina sanitaria, contaminan el suelo con materia fecal, que contiene los huevos del parásito.

Con el calor, la humedad del suelo y la sombra, los huevos maduran y se convierten en embriones del parásito. Este proceso lleva tres semanas.

Las personas, principalmente los niños, pueden ingerir los embriones del parásito, por medio de las manos sucias, el polvo, el agua, los alimentos, las frutas, y los objetos contaminados.

Los embriones del tricocéfalos ingeridos bajan al estomago y llegan al intestino grueso, donde se concierten en gusanos adultos.

En el intestino grueso los gusanos se pegan a las paredes, se alimentan y se multiplican, produciendo malestar estomacal intermitente, diarrea, pérdida de peso y anemia.

-*Áscaris lumbricoides*: Es el parásito conocido como lombriz intestinal grande del ser humano. Ubicados en el intestino delgado; generando complicaciones al conglomerarse y causar obstrucción intestinal. En los niños se acompaña de fiebre y malestar general, también es habitual distensión del estomago con dolor a la palpación, produciendo síndrome del niño flaco y barrigón.

Infecciones parasitarias, también pueden llegara a producir sintomatología sistémica secundaria a invasión hepática, de la cavidad peritoneal, apéndice, y glotis produciendo sofocación, asfixia e incluso la muerte.

Las larvas de áscaris también invadir las vías respiratorias y provocar hemorragias o inflamación en los pulmones.

Las personas con ascariasis pueden tener síntomas variables, algunas veces son leves o pueden estar ausentes; el primer signo es la salida de lombrices en las heces o vomitadas, una infección grave puede producir trastornos digestivos, dolores abdominales, vomito, intranquilidad y alteración del sueño.

-*Uncinarias*: Se encuentra en los suelos húmedos. Entran al organismo, generalmente por la piel de los pies descalzos; penetran la vía sanguínea hasta el tracto digestivo y se pegan a la pared del intestino delgado, para absorber sangre, desarrollarse y multiplicarse.

La hembra adulta pone miles de huevos que salen con las materias fecales y contaminan el ambiente. La forma crónica, debilita la persona, en caso de malnutrición, producen anemia e incapacidad. En los niños con gran infección, producen retraso en el crecimiento y en las facultades mentales.

-*Enterobius vermicularis* (oxiuro): La hembra adulta sale generalmente de noche hasta las márgenes del ano poniendo sus huevos. Las personas parasitadas presentan escozor anal, a veces intenso, que obliga a rascarse logrando de esta forma que los huevos penetren en las uñas y posteriormente en la boca (mecanismo ano-mano-boca).

□ Platelmintos (Cestodos)

-*Taenia saginata* (de la carne de res) *Taenia solium* (de la carne de cerdo): La tenia se transmite por el contacto de las manos sucias con los huevos de la tenia o solitaria y por la ingestión directa de los alimentos o el agua contaminada con huevos de solitaria.

En el caso de los huevos de la tenia de cerdo, llegan al intestino delgado, se abren y la larva se pega al tejido celular subcutáneo y a los músculos; cuando se pega en el corazón, los ojos o en el cerebro producen graves consecuencias.

En la tenia de la carne de res, la larva llega al intestino y se pega a las paredes, chupa sangre y se desarrolla.

La infección por las tenias adultos, pueden producir nerviosismo, problemas para conciliar el sueño, falta de apetito, pérdida de peso, dolores abdominales y trastornos digestivos.

1.3. FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS ^{iv}

Se conocen bien las características biológicas de la mayoría de los parásitos, los mecanismos de invasión, localización en el organismo, patología, tratamiento y medidas de prevención y control. A pesar de esto las infecciones parasitarias están ampliamente difundidas y su prevalencia en la actualidad es similar a la que existía hace 50 años o más. Las razones para que esto suceda son los diversos factores epidemiológicos que hacen más difícil controlar o eliminar las parasitosis en los humanos. Algunos de estos factores son:

1.3.1. Contaminación fecal

Factor más importante en la diseminación de los parásitos intestinales, la contaminación fecal de la tierra o del agua es frecuente en las regiones donde no existe adecuada disposición de excretas y hacen la defecación en el suelo, lo cual permite que los huevos y larvas de helmintos eliminados en las heces, se desarrollen y lleguen a ser infectantes. Las protozoosis intestinales se transmiten principalmente por la contaminación fecal a

través de las manos y alimentos

1.3.2. Condiciones ambientales

La presencia de suelos húmedos y con temperaturas apropiadas es indispensable para la supervivencia de los parásitos.

- Vida rural: la ausencia de letrinas en los lugares de trabajo rural es el factor predominante de la alta prevalencia de las parasitosis intestinales en estos sitios.
- Deficiencias en higiene y educación: la mala higiene personal y la ausencia de conocimientos acerca de la transmisión y prevención de las enfermedades parasitarias, son factores favorables para la presencia de ellas.
- Costumbres alimenticias: la contaminación de los alimentos y el agua de bebida favorecen el parasitismo intestinal.
- Migraciones humanas: el movimiento de personas de zonas endémicas a regiones no endémicas favorecen la diseminación de estos parásitos.
- Inmunosupresión.

1.4. PREVALENCIA DE LAS PARASITOSIS

Ascaris Lumbricoides es el parásito patógeno más frecuente en el mundo con prevalencia próxima del 10%. Los cálculos realizados para las zonas tropicales de América Latina, al comienzo del siglo XXI, demuestran que aproximadamente el 30% de la población presenta este parásito. Este dato es muy significativo, no tanto por la posibilidad de producir enfermedad o muerte, sino, por que su presencia está ligada a la contaminación fecal del suelo, lo que conlleva a la existencia de otras infecciones bacterianas o virales de origen fecal.

En 1996 la OMS calculó que el número de muertes por enfermedad en el mundo fue de 52 millones en ese año y de este total el 33% correspondían a personas muertas por

enfermedades infecciosas y parasitarias, de este grupo el 1.2% pertenecían a los países desarrollados y el 43% a los del mundo en vía de desarrollo.

En Colombia se han realizado dos encuestas nacionales de morbilidad, la primera terminada en 1966 y la segunda en 1980. El parasitismo intestinal fue de 88% y 82% respectivamente. La prevalencia de *Ascaris* y *Trichuris* disminuyó de 54 y 50% a 34 y 37%, por mejor saneamiento en las ciudades y amplio uso de antihelmínticos. En contraste, la uncinariasis, una helmintiasis esencialmente rural, tuvo prevalencias de 21% y 32% respectivamente, la gran mayoría de intensidad leve. La amibiasis por *E. histolytica*/E. dispar disminuyó de 24 a 12% debido a mejor método diagnóstico en la segunda encuesta, pues descartó el error de confundirlas con *E. arman*, que presenta quistes con menos de 10 micras de diámetro.

Estudios recientes que han diferenciado *E. histolytica* de *E. dispar*, han demostrado que la prevalencia de la primera es de únicamente de 1 a 3%. En cambio, *Giardia lamblia* permaneció con una prevalencia de 12 y 13% respectivamente. Es importante saber que esas parasitosis intestinales estuvieron siempre más altas en la población infantil.

1.5. TRATAMIENTO ^v

Para que un agente antiparasitario, que previamente haya demostrado efectividad terapéutica, se considere un candidato para ser utilizado en forma periódica en intervenciones poblacionales, necesita demostrar ser efectivo en la erradicación de los parásitos más frecuentes (amplio espectro), tener un amplio margen de seguridad, contar con esquemas de fácil administración (que utilicen dosis única) y tener un adecuado costo-beneficio.

Diversos agentes terapéuticos han sido empleados de acuerdo con los patrones de morbilidad de parasitosis intestinal en diversas áreas geográficas. Para tratamientos masivos contra nemátodos intestinales se han empleado, solos o combinados, el

albendazol, levamisol, mebendazol y pamoato de pirantel y se adiciona tinidazol al tratamiento para el cubrimiento de protozoos.

El albendazol ha sido efectivo contra ascariasis, enterobiasis e infecciones por cestodos, es bien tolerado y fácil de administrar, y se ha usado en campañas masivas en dosis únicas de 400 mg. Sin embargo, se ha observado que el albendazol es menos efectivo en la erradicación de protozoarios, y se teme que en el mundo esté aumentando la resistencia de parásitos a los agentes comúnmente utilizados para quimioprevención masiva. Por esta razón, es importante emprender una búsqueda de nuevas alternativas de quimioprevención poblacional usando agentes que demuestren tener un espectro amplio, fácil esquema de administración, buen perfil de bioseguridad y que, además, el análisis costo-beneficio justifique su uso en el ámbito poblacional. Una alternativa terapéutica es la nitazoxanida.

1.5.1. Nitazoxanida

Sintetizada por primera vez en 1974 por Rosignol-Cavier, derivada del 5-nitrotiazol. *In Vitro*, la nitazoxanida demostró efectividad en el tratamiento de un amplio espectro de parásitos intestinales que incluyó helmintos (nemátodos, cestodos) como: *Ascaris lumbricoides*, *Hymenolepis nana*, *Trichuris trichura*, *Enterobius vermicularis*, *uncinariasis*, *taenia saginata*; y también diversos protozoarios como *Cryptosporidium parvum*, *Trichomonas vaginalis*, *Giardia lamblia* y *Entamoeba histolytica*. Recientemente, la nitazoxamida tuvo éxito en el tratamiento de diarrea crónica causada por *Cryptosporidium parvum* y *Giardia lamblia* en niños de entre 1 a 11 años de edad.

Como antiprotozoario el mecanismo de acción de la nitazoxanida es inhibir directamente la enzima piruvato ferredoxina oxido – reductasa (PFOR) que se encarga de catalizar una reacción dependiente de la transferencia de electrones y la gran diferencia de este medicamento frente a los nitroimidazoles es que su acción no es dependiente de la ferredoxina reducida la cual si participa en la función antiprotozoaria de los nitroimidazoles

como el metronidazol, secnidazol, tinidazol, etc. El mecanismo en el cual actúa nitazoxanida es fundamental para el metabolismo anaeróbico intermediario del parásito y es diferente al del metronidazol lo cual explica porque puede darse ante un estado de resistencia de este.

Como antihelmíntico el mecanismo de acción planteado es causar una distorsión en el metabolismo de la glucosa lo cual se encuentra posiblemente relacionado con alteraciones en la función del aparato de golgi, alteraciones de la acetilcolinesterasa o simplemente por una disminución en el consumo de energía; además, se encuentra que produce un agotamiento del glicógeno el cual puede llevar a una acidosis láctica. Bajo este mecanismo de acción se cree que este medicamento puede tener un blanco potencial que son las enzimas transportadoras de electrones en los anaerobios.

1.5.2. Albendazol^{vi}

Ovicida, larvicida y vermífuga eficaz contra infecciones únicas o mixtas por helmintos en vías gastrointestinales. Actúa Inhibiendo la fumarato-reductasa de las mitocondrias, disminuyendo el transporte de glucosa y desacoplando la fosforilación oxidativa e inhibe la polimerización de microtúbulos al unirse a beta-tubulina. Está indicado en infecciones por Estrongiloidiasis, en infecciones mixtas por áscaris, oxiuros, tricocéfalos, anquilostoma y Necator americano, teniasis y cisticercosis.

Es teratogénico y embriotóxico en algunas especies animales, por esta razón no deberá administrarse durante el embarazo ni a pacientes con posibilidad de embarazo, no administrar a niños menores de dos (2) años de edad.

La destrucción de los cisticercos en la cisticercosis cerebral y la posterior liberación de componentes por el albendazol a altas dosis, puede ocasionar fenómenos convulsivos, por lo que se recomienda adicionar esteroides y/o un antihistamínico tipo difenhidramina.

1.5.3. Tinidazol ^{vii}

El mecanismo de acción implicado en el efecto antiamebiano es la alteración de las macromoléculas del parásito, en especial de su material genético (ADN).

El Tinidazol está indicado en infecciones por Tricomoniasis urogenital del hombre y la mujer. Amebiasis intestinal y extraintestinal (hepatitis y absceso hepático amebiano). Giardiasis y otras parasitosis. Infecciones por anaerobios y su profilaxis post-operatoria. Gingivitis ulcerativa.

Se ha descrito la producción de un síndrome tipo disulfiram, por lo que no debe consumirse alcohol durante la terapia con estos agentes. Se supone que estos agentes o sus metabolitos pueden tener efectos potenciales de mutagénesis y/o carcinogénesis, por lo que no se deben administrar en el embarazo; ha de tenerse mucha precaución en su indicación cuando concurren discrasias sanguíneas o disfunción hepática. Preferiblemente, estos agentes deben evitarse en madres que se encuentren en período de lactación.

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Colombia es un país que cuenta aproximadamente con 43' 834.115 habitantes y de estos el 64% se encuentra bajo la línea de pobreza y el 23% de los colombianos pueden ser catalogados como pobres extremos.

La población infantil carente de adecuados recursos económicos, se convierte en la población más vulnerable a adquirir enfermedades de cualquier índole siendo la desnutrición, y las infecciones las más comunes en dicho grupo etéreo.

Así mismo, las infecciones mas prevalentes son las infecciones respiratorias, y las enfermedades diarreicas junto con las parasitosis intestinales; cuyos principales factores de riesgo son: la inmuno-supresión y factores ambientales, que conllevan a la transmisión oro-fecal de patógenos entéricos, como el hacinamiento, higiene inadecuada, contacto estrecho con animales, y mala eliminación de las excretas.

Como hemos planteado anteriormente, más de la mitad de nuestra población pediátrica está parasitada, donde el estrongiloides y la giardia son los parásitos más comunes. La parasitosis trae como consecuencia enfermedades diarreicas a repetición, y por lo tanto, desnutrición la cual a su vez altera el desarrollo funcional, antropométrico, neurológico y psicosocial de los niños, lo cual convierte a la parasitosis intestinal en un problema social del cual la población médica debe buscar el tratamiento más costo-efectivo de sus pacientes

Por estas razones, el principal objetivo de nuestro estudio, es comparar, y establecer diferencias, efectividad y especificidad entre los diferentes regímenes establecidos por la literatura para el manejo de acuerdo de la parasitosis intestinal en niños mayores de un año.

Se hará una revisión bibliográfica en base a 3 antiparasitarios de los cuales 2 ellos se utilizan como régimen tradicional; tinidazol (contra protozoos), albendazol (contra helmintos). El tercero, es la nitazoxanida, un nuevo antiparasitario del cual se ha logrado documentar cuenta su amplio espectro de manejo para infecciones intestinales por

protozoos y helmintos, además se cree que es altamente efectivo para el tratamiento de la criptosporidiosis y giardiasis pediátrica, y es de gran utilidad en niños malnutridos y con HIV con conteos celulares altos de CD4 y que estén en un rango de edad de 1 a 11 años.

2. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

De acuerdo a la literatura científica disponible ¿Qué información existe acerca del Tinidazol, Albendazol y la Nitazoxamida en el tratamiento de la parasitosis intestinal en niños?

3. METODOLOGÍA

3.1 TIPO DE ESTUDIO

Se realizó una revisión sistemática de la literatura existente acerca del tratamiento convencional para la parasitosis intestinal en niños mayores de un año, aplicando los criterios metodológicos de las revisiones sistemáticas cualitativas.

Este tipo de estudio nos permitió comparar la efectividad, riesgos y beneficios de cada uno de los métodos antiparasitarios más comunes actualmente utilizados en el tratamiento de la parasitosis en la población pediátrica.

3.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN DE LOS ESTUDIOS PRIMARIOS

3.2.1 Tipos de estudios Incluidos en la RS

Se incluyeron revisiones sistemáticas, y ensayos clínicos prospectivos, experimentales aleatorizados y de cohorte acerca del tratamiento con tinidazol-albendazol y la nitazoxanida para la parasitosis intestinal en niños mayores de un año.

3.2.2 Tipo de intervención

En ensayos clínicos, se suministraron diferentes dosis de antiparasitarios para poder evaluar efectividad de los mismos y sus efectos secundarios.

En estudios de cohorte, se habla de la exposición o no al tratamiento antiparasitario de elección.

3.2.3 Tipo de mediciones clínicas de los estudios

1. Eficacia
2. Efectos secundarios
3. Costo-efectividad
4. Espectro del medicamento

3.2.4 Tipo de Pacientes

1. pacientes entre 1 y 18 años
2. Pacientes con parasitosis intestinal diagnosticada por coprológicos positivo seriado
3. Pacientes con control coprológico luego de Terminar tratamiento
4. Ambos sexos
5. Todos los niveles socioeconómicos
6. Inmunosuprimidos-Inmunocompetentes

3.2.5 Idioma

Se analizaron estudios en inglés y español.

3.3 CRITERIOS DE EXCLUSION

Dentro de la revisión sistemática se excluyeron los estudios que incluyeran las siguientes características:

1. pacientes menores de 1 año y mayores de 18 años
2. estudios in vitro
3. estudios en modelos animales
4. pacientes sin coprológico pre y postratamiento

3.4 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA PARA IDENTIFICACIÓN DE LOS ESTUDIOS

1. Bases de datos bibliográficas sistematizadas: Pubmed, Medline, Ovid, Cochrane, Página web.
2. Búsqueda manual: Referencias bibliográficas de La biblioteca de universidad CES.

3.4.1 Palabras Clave

Palabras usadas en ambos idiomas usando conectores

Parasitosis
Nitazoxanida
Albendazol
Tinidazol
Tratamiento

Helmintos-protozoos

3.4.2 Tiempo

De los estudios incluidos para esta revisión sistemática fueron realizados y publicados en los últimos 10 años (1997-2007)

3.5 Control de sesgos

El control de sesgos de publicación se realizó a través de la búsqueda e inclusión de todos los estudios disponibles tanto en las bases de datos seleccionadas como los encontrados por búsqueda manual en los dos idiomas, sin excluir ningún estudio que llenara los criterios propuestos en la RS, sin importar el resultado del mismo.

4. RESULTADOS DE LA REVISION

Como previamente fue informado, se cumplieron varios de los requisitos previamente establecidos para llevar a cabo la revisión sistemática, especialmente los relacionados con las estrategias de búsqueda y de inclusión-exclusión según el tipo de estudio, pacientes y periodo de elaboración de estudios incluidos.

Los hallazgos de la estrategia de búsqueda, al aplicar las palabras claves, encontraron 128 artículos. Luego de establecer los límites; año de publicación, características de la población, tipos de estudios, revistas e idiomas, quedaron 23 los cuales serán objeto de análisis crítico y búsqueda de resultados claros.

Tabla 1. Resumen de resultados de los 15 artículos incluidos en el estudio

Nombre Del Artículo	Fecha	Autor(S)	Tipo De Estudio	Tamaño De Muestra	Principales Hallazgos
1. Nitazoxanida comparada con quinfamida y mebendazol en el tratamiento para infecciones helmínticas e infecciones protozoarias en niños.	2002	Cesar E. Dávila Gutiérrez, Clemente Vásquez, Benjamín Trujillo Hernández, y Miguel Huerta	Estudio aleatorizado, doble ciego	275 Pacientes	El parásito más frecuentemente encontrado fue entamoeba histolítica / entamoeba dispar, 38.1% (n = 105, 25 sola y 80 asociado a otros parásitos), Giardia lamblia 37.0%, Áscaris lumbricoides 30.4%, Endolimax nana 25.8%, Trichuris trichiuria 13.4% y Hymenolepsis nana 13.0%. No hubo diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos en el tratamiento contra infecciones causadas por un parásito único (grupo A, 70.8%; grupo B, 68% P = 0.7. Tampoco hubo diferencia estadísticamente significativa en el tratamiento contra parasitosis mixta entre ambos grupos (grupo A, 79.2%; grupo B, 73.6% P = 0.1).

<p>2. Estudio aleatorio, doble ciego, placebo-controlado del uso la nitazoxanida en el tratamiento de la fascioliasis en adultos y niños en el norte del Perú</p>	<p>2003</p>	<p>L. Favennec, J. Jave Ortiz, G. Gargala, N. Lopez Chegne, A. Ayoub Y J. F. Rossignol.</p>		<p>50 Adultos 50 Niños</p>	<p>18 de 30 pacientes tratados con nitazoxanida se curaron (60%) vs. 1 de 8 en el grupo de placebo (13%). El resultados fue estadísticamente significativo (P = 0.0422).</p> <p>14 de 35 niños tratados con nitazoxanida se curaron (40%) vs. 0 de 8 recibiendo placebo. El resultado fue estadísticamente significativo con una P = 0.0387</p>
<p>3. Nitazoxanida para el tratamiento de parasitosis intestinal en niños.</p>	<p>Julio 2007</p>	<p>Theresa J. Ochoa y A. Clinton White Jr.</p>	<p>Revisión</p>	<p>NO</p>	<p>Conclusión: la nitazoxanida es un nuevo agente antiparasitario de amplio espectro contra protozoos y contra helmintos intestinales. Es efectiva para el tratamiento de criptosporidium en pacientes inmunocompetentes, niños desnutridos y pacientes con infección por VIH con recuentos elevados de CD4. Es efectiva y bien tolerada en el tratamiento de la giardiasis. La nitazoxanida puede constituir una alternativa razonable y más rentable en poblaciones seleccionadas (efectiva, bien tolerada, bajo costo).</p>
<p>4. Comparación entre cloroquina, albendazol y tinidazol en el tratamiento de niños con giardiasis</p>	<p>Noviembre 4 del 2002 a Marzo 7 del 2003</p>	<p>A.A. Escobedo, F.A. Núñez, I. Moreira, E. Vega, A. Pareja and P. Almirall</p>	<p>Estudio clínico comparativo aleatorizado</p>	<p>165 pacientes</p>	<p>Frecuencia de cura con TNZ no de mayor diferencia con la CQ (P>0.05). ABZ con menor efectividad que el TNZ o CQ (P<0.01)</p>
<p>5. Epidemiología y control de parasitosis intestinal con nitazoxanida en niños mejicanos</p>	<p>Marzo 15 del 2002 a noviembre 18 del 2002</p>	<p>Elvia Díaz, Jaime Mondragon, Enrique Ramírez y Rosa Maria Bernal</p>	<p>Estudio retrospectivo</p>	<p>272 pacientes</p>	<p>NTZ antiparasitario altamente efectivo y bien tolerado contra amplio espectro de protozoos y helmintos. 3% de los pacientes con efectos secundarios</p>
<p>6. Nitazoxanida Vs Albendazol para el tratamiento de la parasitosis intestinal</p>	<p>Febrero a Noviembre del 2002</p>	<p>Uri Belkind Valdovinos, Jaime Belkind-Gerson, Domingo Sánchez-Francia, Mónica Marcela</p>	<p>Estudio clínico aleatorizado doble ciego.</p>	<p>786 pacientes</p>	<p>Según la evidencia en la efectividad y efectos secundarios encontrados, no se justifica el uso de la NTZ para tratamiento masivo y profiláctico en la parasitosis intestinal de población pediátrica de zonas endémicas. NTZ de mayor efectividad en países con altas prevalencias, como</p>

		Espinoza-Ruiz, Eduardo Lazcano-Ponce			estrategia de prevención primaria
7. Tratamiento de la giardiasis y criptosporidiosis con nitazoxanida en niños	27 de Febrero del 2004	Jason M Bailey and John Erramouspe	Revisión sistemática		NTZ como medicamento de primera elección para pacientes menores de 12 años inmunocompetentes con criptosporidiasis. Y como tratamiento alternativo costo-efectivo para giardiasis en niños con poca adherencia al tratamiento con metronidazol secundaria a la duración de la terapia y el mal sabor del mismo.
8 .Estudio clínico comparativo del NTZ, ABZ y prazicuantel en el tratamiento para la ascaridiasis, trichuriasis en niños peruanos	2000	Juan Jave Ortiz, Nicholas López Chegne, Pilles Gargala and Loic Favennec	Estudio clínico aleatorizado	210 pacientes	NTZ tuvo una eficacia en la erradicación de la ascaridiasis, trichuriasis e himenolepsis del 89%, 89% y 82% respectivamente comparados con 91%, 58% y 96% reportados con el uso de ABZ y Prazicuantel No se reportaron eventos adversos o anomalías hematológicas, o químicas en las evaluaciones posteriores
9. Objetivos terapéuticos y mecanismos de resistencia en protozoos anaerobios	Enero 2001	Meter Upcroft y Jacqueline A. Upcroft	Revisión		Protozoos anaerobio con resistencia al MTZ como medicamento de primera línea debido a alteraciones en el metabolismo y a su enzima clave para glicolisis anaerobia
10. Tratamiento efectivo de la NTZ en la giardiasis resistente al tratamiento con MTZ, ABZ en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirido	Abril de 1997 a abril de 1999	Philippe Abboud, Veronique Léeme, Pilles Gargala, Philippe Brasseur, Jean jacques Ballet, Francoise Bors- Lebas, Francois Caron, Loic Favennec	Reporte de caso		Se ha reportado el uso prolongado de NTZ a altas dosis en pacientes inmunodeprimidos con giardiasis intestinal resistente al manejo convencional con albendazol-metronidazol. No reporte de hepatotoxicidad o efectos adversos que pongan en riesgo la vida del paciente
11. Evaluación de la	Entre el año 2001 y el	Uri Belkind- Valdovinos, MC,	Ensayo clínico aleatorizado, doble	786 pacientes:	No existieron diferencias

nitazoxanida en dosis única y por tres días en parasitosis intestinales	año 2003	Jaime Belkind-Gerson, MC, Domingo Sánchez-Francia, QFB, Mónica Marcela Espinoza-Ruiz, QFB, Eduardo Lazcano-Ponce, Dr en C.	ciego		estadísticamente significativas en la efectividad de los tres esquemas de tratamiento: (80.5%) con albendazol, comparado con las dos alternativas adicionales de nitazoxanida (67.6% y 71%, respectivamente). Se observó una mayor prevalencia de efectos secundarios con nitazoxanida por kg /día (26.5%) y en dosis única (32.2%), en comparación con la dosis única de albendazol (7.4%).
12. Efecto de la nitazoxanida para el tratamiento de la diarrea severa por rotavirus	Entre el 15 de junio y el 23 de agosto del año 2005	Jean-François Rossignol, Mona Abu-Zekry , Abeer Hussein and M Gabriella Santoro c	estudio randomizado, doble ciego, placebo control	50 pacientes	El tiempo medio de resolución de la enfermedad fue de 31 hs (IQR 22-73) para el grupo tratado con nitazoxanida y de 75 hs (51-124) para el grupo placebo (p=0.0137). No se observaron acontecimientos adversos significativos.
13. Estudio clínico ramdomizado de nitazoxanida comparada con metronidazol en el tratamiento de giardiasis sintomática en niños del norte de Perú	Mayo del año 2001	J. J. ORTIZ*, A. AYOUB , G. GARGALAà, N. L. CHEGNE* & L. FAVENNECà	Ensayo clínico, controlado, aleatorizado	110 pacientes	La diarrea se resolvió en 47 niños de los 55 (85%) que recibieron nitazoxanida, antes de los 7 días de la cita de control; comparado con 44 de los 55 (80%) niños en el grupo de metronidazol. Sólo se reportaron efectos secundarios leves y transitorios
14. Tratamiento de la giardiasis en niños: dosis única de tinidazol comparada con nitazoxanida por tres dosis	Febrero Agosto 2007	A. A. Escobedo, Alvarez G, Gonzalez M. E. , Almirall P, Cañete R. Cimerman M., Ruiz A., Perez R.	Ensayo clínico. Estudio controlado randomizado	166 pacientes	Nitazoxanida como antiparasitario de elección para inicio de terapia empírica en regiones con parasitosis múltiple y de difícil diagnóstico. Tinidazol de mayor efectividad para el tratamiento de giardiasis intestinal, con menos efectos secundarios y resolución rápida de síntomas.
15. Nitazoxanida en el tratamiento de la	Abril 2007	Rosignol Jean-Francois, Kabil	Estudio prospectivo	4587 pacientes	Nitazoxanida como tratamiento efectivo en amebiasis intestinal

amebiasis intestinal		Sammir, El Gohary Yehia, Younis Azza	randomizado doble ciego	invasiva y erradicación de la colonización intestinal por entamoeba histolítica
----------------------	--	--------------------------------------	-------------------------	---

4.1 CONCLUSIONES SOBRE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

1. Nitazoxanida comparada con quinfamida y mebendazol en el tratamiento para infecciones helmínticas e infecciones protozoarias en niños.

Este estudio fue realizado en 3 comunidades de Calima, México (estado con las mayores tasas de parasitosis intestinales en niños).

El objetivo era evaluar la efectividad de la nitazoxanida comparada con la quinfamida y el mebendazol para el tratamiento de infecciones helmínticas y protozoarias en niños de 2 a 12 años.

Se incluyeron 275 pacientes todos con parasitosis, los cuales se dividieron en 2 grupos:

- Grupo A (142 pacientes = 52%) recibió nitazoxanida (200 mg por 3 días)
- Grupo B (132 pacientes = 48%) recibió quinfamida (100 mg por 1 día), mebendazol (200 mg por 3 días), o ambos (Según los parásitos hallados en el coprológico).

Se realizó examen de materia fecal el día 14 luego de haber iniciado el tratamiento.

La tasa de erradicación de parásitos fue superior en el grupo A, a la del grupo B. Pero sin embargo no hubo diferencia significativa entre los dos grupos ($P > 0.05$).

Se evaluó la efectividad de cada medicamento en el tratamiento de una infección única o mixta para cada parásito.

Se observó una significativa diferencia en el tratamiento de la amibiasis ($P < 0.02$) con nitazoxanida.

Es importante mencionar que la nitazoxanida mostró la mejor tasa de erradicación en el tratamiento de *H. nana* (90-100%) y la peor en el tratamiento de *G. lamblia* (56.2%-73.9%). Resultados similares se obtuvieron con quinifamida y mebendazol (una erradicación del *H. nana* del 100% y de *G. lamblia* del 57.1- 64.1%).

Este estudio concluyó que la quinifamida y el mebendazol fueron muy efectivos en la erradicación de amibiasis, giardiasis y ascariasis. De forma similar la nitazoxanida demostró eficacia como un antiparasitario de amplio espectro.

Ambos tratamientos fueron muy bien tolerados.

2. Estudio aleatorio, doble ciego, placebo-controlado del uso la nitazoxanida en el tratamiento de la fascioliasis en adultos y niños en el norte del Perú

Se incluyeron 50 adultos y 50 niños con diagnóstico de “fascioliasis” hepática (diagnóstico basado en la presencia de huevos de *f. hepática* en muestra).

Los pacientes seleccionados se les dio tratamiento por 7 días con nitazoxanida (100 mg cada 12 horas a los niños de 2-3 años; 200 mg cada 12 horas, a los niños de 4 a 11 años y 500 mg, a los mayores de 12 años) o placebo

A cada paciente incluido se le realizó una historia clínica detallada, examen físico completo y exámenes de laboratorio (hemoleucograma, función hepática, función renal, ionograma, citoquímico de orina) y se repetían durante el estudio según el examen de base.

Los pacientes se consideraban que estaban curados cuando los 3 exámenes postratamiento fueran negativos.

18 pacientes (11 adultos y 7 niños) no terminaron el estudio por que no cumplieron 1 o más veces con los seguimientos y fueron excluidos.

Este estudio concluyó que un tratamiento de 7 días con nitazoxanida era muy efectivo en adultos y en niños para el tratamiento de f. hepática comparado con placebo. La tasa de curación fue relativamente baja 60% (adultos) y 40% (niños), sin embargo los resultados son significativamente satisfactorios comparados con el placebo.

Se reportaron 47 efectos adversos por 29 pacientes adultos, 42 fueron del grupo recibiendo nitazoxanida y 5 del grupo recibiendo placebo. Ninguno de estos efectos fueron considerados como serios.

En los niños se reportaron un total de 22 efectos adversos por 15 pacientes; 13 fueron del grupo del tratamiento activo y 2 del grupo placebo. Aquí tampoco hubo ningún efecto secundario considerado como serio.

3. Nitazoxanida para el tratamiento de parasitosis intestinal en niños.

En este artículo revisaron estudios de la nitazoxanida en tratamiento contra la criptosporosis y la giardiasis.

Uno de los estudios fue realizado en Egipto con niños inmunocompetentes (controlado con placebo). Al séptimo día se resolvió la diarrea en 39 de 49 (80%) casos tratados con nitazoxanida en comparación con 20 de 49 (41%) de los que recibieron placebo.

En Zambia, se realizó un curso terapéutico de 3 días con nitazoxanida que mostró mejoría clínica y parasitológica y además mostró que mejoraba la supervivencia en niños con desnutrición crónica por *criptosporidium*.

En los pacientes sin infección por VIH se observó la resolución del cuadro a los siete días en 14 de 25 (56%) pacientes tratados con nitazoxanida en comparación con 5 de 22 (23%) de los 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 recomendadas usualmente (están en estudio dosis más altas y por periodos prolongados).

Además mencionan un estudio realizado en Perú donde comparan la nitazoxanida con el metronidazol en el tratamiento contra la giardiasis, que muestra que 47 de 55 (87%) niños recibieron nitazoxanida presentaron resolución del cuadro en comparación con 44 de 55 (80%) de los tratados con metronidazol.

Además relataron que un ensayo controlado con placebo demostró una resolución más rápida contra la giardiasis con la nitazoxanida.

4. Comparación entre cloroquina, albendazol y tinidazol en el tratamiento de niños con giardiasis

En este estudio clínico, comparativo aleatorizado se tomaron 165 niños cubanos entre 2-15 años, con monoinfección con giardiasis, sin uso previo de antiparasitarios. Los 165 niños fueron repartidos en tres grupos para suministro de TNZ 50mg/kg (55 niños) dosis única, 10mg/kg dos veces al día por 5 días (50 niños), ABZ 400mg/kg una vez al día por 5 días (60 niños). Posteriormente se hicieron coprológicos de control, a los 7-10 días post tratamiento para confirmar cura.

Se demostró que aunque el tinidazol es el medicamento de elección para la giardiasis con un porcentaje de cura del 91%, la cloroquina por 5 días es igual de efectiva con un porcentaje de cura del 86%, sin mostrar efectos secundarios más frecuentes o más graves, incluidos sabor amargo, náuseas, dolor abdominal, vómito y diarrea. Por lo tanto puede ser usada como terapia alternativa para giardiasis intestinal. El albendazol demostró una mejor tolerancia, con menos efectos secundarios pero menor absorción y efectividad, con un porcentaje de cura del 62%.

5. Epidemiología y control de parasitosis intestinal con nitazoxanida en niños mejicanos

Este estudio buscaba evaluar la eficacia y tolerancia de la NTZ en niños como agente antiparasitario único para el tratamiento de infecciones intestinales parasitarias por protozoos y helmintos.

Se incluyeron 272 niños entre los 2 y 14 años con coprocultivo positivo y posterior

confirmación de erradicación con tres coprológicos consecutivos negativos 7 a 10 días post finalización de tratamiento.

44% de los niños tenía coprocultivo positivo, reportando a la giardia lamblia como el protozoo de mayor prevalencia, 18% y el ascaris lumbricoides y trichuris trichuria como los helmintos de mayor prevalencia, 6% cada uno.

69% de los pacientes presentaban monoinfecciones y 31% infecciones mixtas.

Se concluyó que la NTZ es un antiparasitario de amplio espectro, efectivo tanto para infecciones únicas como múltiples con buena eficacia y poca variabilidad en la sensibilidad antiparasitaria.

Se encontró un porcentaje de eficacia entre los protozoos del 100% para el cryptosporidium parvum, blastocystis hominis y entamoeba histolytica, 87% para la cyclopora cayetanensis, y 81% para la giardia lamblia.

Entre los helmintos dichos porcentajes de eficacia fueron del 100% para trichuris trichuria, ascaris lumbricoides y enterobius vermicularis y del 84% para el hymenolepis nana.

Solo el 3% de los pacientes reportaron efectos secundarios, siendo el dolor abdominal el más común 85%, seguido por meteorismos y flatulencia, 63% y 55% respectivamente.

6. Nitazoxanida Vs Albendazol para la parasitosis intestinal

Este estudio, fue realizado con el objetivo de valorar la efectividad y tolerancia de tres esquemas diferentes de antiparasitarios en la población pediátrica mexicana.

Se tomó una muestra con 786 niños entre los 5 y 11 años, con coprológico tomado antes de tratamiento y 7a 10 días post tratamiento.

Se formaron tres grupos con prevalencias similares entre los parásitos aislados; 6.6% de E. Histolytica y 6.4% de giardia.

El primer grupo recibió 400mg dosis única de ABZ, el segundo 15mg/kg cada día por tres días de NTZ y el tercero 1.2 mg dosis única de NTZ.

No se encontró una diferencia significativa de la eficacia en los diferentes esquemas.

El primer grupo reporto un porcentaje de efectividad del 80.5%, el segundo de 67.7% y el tercero de 71%. Estas escasas diferencias encontradas se deben a la posible

erradicación espontánea de la parasitosis, la reinfección poco tiempo después a finalizar tratamiento en zonas endémicas y el escaso efecto del ABZ contra los helmintos.

Los porcentajes de efectos secundarios reportados fueron 7.4% en el primer grupo, 26.5% en el segundo grupo y 32.2% en el tercer grupo, siendo el dolor abdominal el más común con 14.7%. Dichos hallazgos pueden limitar significativamente el uso potencia de la NTZ.

7. Tratamiento con nitazoxanida para la giardiasis y criptosporidiosis en niños

Tanto la giardiasis como la criptosporidiasis son infecciones entéricas protozoarias productoras de diarrea. Esta revisión sistemática fue elaborada con el objetivo de evaluar efectividad, dosis, efectos adversos, de la nitazoxanida en este tipo de infecciones.

La NTZ fue aprobada por la FDA para el tratamiento de las infecciones intestinales protozoarias y diarreicas causadas por giardia lamblia y criptosporidium parvum en niños inmunocompetentes entre los 1 y 11 años.

Para sustentar esto se han realizado diferentes estudios:

Giardiasis:

- Estudio en Egipto en 91 pacientes con diarrea y coprológico positivo. Se establecieron dos tipos de tratamientos; el primero con 500mg de NTZ dos veces al día por tres días y el segundo placebo. Se obtuvo una respuesta al tratamiento de 81% y 40% respectivamente con un p de 0.0002
- Estudio aleatorizado comparativo entre la NTZ y el MTZ. Niños entre los 2-3 años recibieron 100mg dos veces al día por tres días de NTZ y entre los 4-11 años 200mg dos veces al día por tres días. Los pacientes recibiendo MTZ tomaron 125mg dos veces al día por cinco días entre los 5-6 años y 250mg dos veces al día por cinco días entre los 6-11 años. No se encontraron diferencias estadísticas significativas, con resolución del 75%, p de 0.8307 y 80%, p de 0.6148 respectivamente

Criptosporidiasis

- Estudio prospectivo aleatorizado con 50 niños entre 1 y 11 años comparando NTZ (niños entre 1-3 años recibiendo 100mg/5ml y entre 4-11 años 200mg/5ml dos veces al día por tres días) Vs placebo. Se encontró una respuesta clínica de 78% Vs 41% con una $p < 0.0001$ y una respuesta parasitológica del 66% Vs el 22% con una $p < 0.0001$

Los diferentes estudios reportaron buena tolerancia hacia la NTZ y pocos efectos secundarios, siendo el dolor abdominal el de mayor prevalencia 7.8%, diarrea 2.1%, vomito y diarrea de 1.1%

Debe usarse con precaución en pacientes tomando medicamentos altamente unidos a las proteínas como la warfarina, ácido valproico, carbamazepina y aspirina ya que pueden aumentar la biodisponibilidad de los mismos.

Debe administrarse junto con los alimentos para mejorar la tolerancia.

Es dosis dependiente, 100mg/5ml para niños entre los 12 y 47 meses y 200mg/5ml para niños entre los 4 y 11 años tres veces al día por tres días.

Presentación comercial en suspensión, botella de 60ml con un costo de USD\$60.00 comparándolo con USD\$2-5 del MTZ (tratamiento convencional para giardiasis) o los USD\$509 de la azitromicina (tratamiento convencional para criptosporidiosis)

8. Estudios clínicos comparativos de la nitazoxanida, albendazol y praziquantel en el tratamiento de ascaridiasis, trichuriasis e himenoleiasis en niños peruanos.

El ABZ y PZQ han sido usados como tratamiento masivo de elección para la helmintiasis intestinal, erradicando principalmente el *A. Lumbricoides*, *T. trichiura* y *H. nana*.

Este estudio se llevó a cabo con el objetivo de comparar la eficacia y seguridad del tratamiento convencional con la NTZ, antiparasitario de amplio espectro.

Se involucraron en el estudio 210 niños entre 2 y 11 años con coprológico positivo. Las dosis usadas en este estudio fueron establecidas de la siguiente manera: para el ABZ

10ml (suspensión 200mg/5ml) dosis única, para el PZQ 25mg/kg dosis única (tab. 600mg) y para la NTZ 100mg/5ml para niños entre 2 y 3 años y 200mg/10ml para niños entre 4 y 11 años, dos veces al día por tres días.

Los 210 niños fueron distribuidos en tres grupos de estudio.

El primero con 70 niños el cual buscaba demostrar la efectividad del ABZ comparado con la NTZ para el tratamiento de la ascaridiasis.

El segundo con 40 niños buscaba evaluar la superioridad del ABZ comparado con la NTZ para el tratamiento de la trichuriasis y el tercero involucró 100 niños y buscaba comparar la efectividad del prazicuantel comparado con la NTZ en el tratamiento de la heminoleiasis.

Los resultados obtenidos en el primer grupo fueron porcentajes de cura del 100% y 92% para la ascaridiasis leve con el uso de NTZ y ABZ, y del 83% y 100% para la ascaridiasis moderada respectivamente. No se encontraron diferencias en la ascaridiasis severa.

En la himinoleiasis se encontraron porcentajes de cura del 88% y 95% con el uso de NTZ y PZQ respectivamente.

En la trichuriasis se encontraron porcentajes de 94% y 58% con el uso de NTZ y ABZ respectivamente.

En cuanto los efectos adversos reportados, el dolor abdominal es el más común siendo la NTZ el principal agente causal de dicho síntoma con un porcentaje de 8.6% comparado con el 1.9% y 4.1% reportados con el uso de ABZ y PZQ

Como conclusión, se encontró que con el uso de la NTZ por tres días se obtienen resultados similares al uso único de ABZ para el tratamiento de la ascaridiasis con un IC del 95% (-1.176,+0.153) y con el PZQ para la heminoleiasis con un IC del 95% (-0.27,+0.12) y mayores resultados para la trichuriasis con una p de 0.011

9. Objetivos terapéuticos y mecanismos de resistencia en protozoos anaerobios

Protozoos de mayor incidencia que afectan la mucosa intestinal son; giardia duodenalis,

trichomonas vaginalis, entamoeba histolytica, blastocystis hominis y el cryptosporidium parvum.

- Giardia duodenalis: protozoo flagelado más común del tracto gastrointestinal, de transmisión oro fecal. Según la OMS (organización mundial de la salud), 280 millones de personas son infectadas cada año, generando 2.5 millones de muertes por enfermedad diarreica. Los países en desarrollo son los de mayor incidencia, disminuyendo un 2 a 7% en los países desarrollados.

Periodo de incubación post infección es de 1 a 2 semanas.

Disminuye el área absorptiva de la mucosa y genera atrofia de las microvellosidades intestinales.

Causa importante de diarrea crónica generando mal absorción de alimentos y electrolitos.

Puede ser la causa de hepatitis granulomatosa y colangitis.

Medicamento de elección, metronidazol, con porcentajes de cura del 90%, seguido de un 10 a 95% por el albendazol.

Se ha reportado una resistencia del 20% con el uso de estos antiparasitarios, con recurrencias del 90%.

- Entamoeba histolítica: Infecta a 500 millones de personas cada año, 10% de las cuales son sintomáticas, genera por año 48 millones de casos de enfermedad severa, causando 70.000 muertes cada año. Responsable del 20% de abscesos cerebral en ausencia de tratamiento.

Es un aerobio facultativo. Metronidazol como medicamento de elección con eficacia del 90% luego de 5 a 10 días de tratamiento, erradicando solo el 50% de las infecciones lumbales.

- Tricomonas vaginalis: protozoario flagelado, catalogado como causante de enfermedad de transmisión sexual. Genera 180 millones de infecciones anuales, 50% de los casos son asintomático.

Metronidazol ha sido usado como medicamento de elección. En los casos de resistencia, 17 casos de 2000 reportados en 1998, existe sensibilidad al nitrofurantoina.

El metabolismo de estos protozoarios es la glicólisis y fermentación anaeróbica usando la

PFOR y la ferroxina como enzima clave en ambos procesos transportadores de hidrogeniones y generadores de energía.

El metronidazol, medicamento de primera elección es activado por acción de la PFOR. La acción enzimática se ve reducida cinco veces su actividad normal (downregulation) en casos de resistencia, alterándose así la transferencia continua de electrones

Por lo tanto se resume que el mecanismo de resistencia, es la disminución de la actividad de PFOR y el transporte de hidrogeniones.

10. Tratamiento efectivo de la NTZ en la giardiasis resistente al tratamiento con MTZ, ABZ en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida

La giardiasis intestinal es una causa muy común de diarrea en pacientes HIV positivo.

En Francia, un paciente homosexual de 32 años HIV positivo (carga viral de 6.5×10^5 copias/ml y CD4 de 3 cel/ml con cuadro de diarrea persistente y coprocultivo positivo con quistes de giardia Duodenalis. Post diagnostico fue tratado con MTZ-ABZ durante 5 ocasiones sin resolución.

Un año después del diagnostico y múltiples tratamientos recibió NTZ (500mg dos veces al día por 10 días, luego 1g dos veces al día por 15 días y posteriormente 1.5mg dos veces al día por 30 días) con posterior negativización de coprológico.

La resistencia a los nitro-5-imidazoles se sospechó clínicamente debido a la no respuesta con dosis única de secnidazol suministrada al ingreso, la exclusión en falta de adherencia al tratamiento y el tratamiento concomitante de compañero para prevenir la reinfección.

La resistencia se comprobó con estudios in vivo e in Vitro.

La NTZ ha sido descrita para el tratamiento habitual de giardiasis intestinal. El uso de dosis altas y prologadas para la resolución de giardiasis resistente a MTZ-ABZ, ha sido reportado y sustentado en casos extremos de inmunodeficiencia. No efectos adversos o hepatotóxicos fueron reportados.

11. Evaluación de la nitazoxanida en dosis única y por tres días en parasitosis intestinal

En este ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, se buscaba evaluar la utilidad de nitazoxanida con esquema de tres días y en dosis única, comparando su efecto con el del albendazol en dosis única, como quimiopreventivo masivo contra parásitos intestinales en población pediátrica endémica. Se tomaron 786 pacientes pediátricos de México, de los cuales 92 (15.1%) pacientes tuvieron un examen parasitológico positivo y se formaron 3 grupos: grupo 1 incluyó 27 pacientes que recibieron 400 mg de albendazol en dosis única; el grupo 2 incluyó 34 pacientes a quienes se administró nitazoxanida en dosis de 15 mg/kg/día durante tres días consecutivos; y el grupo 3 incluyó 31 pacientes que recibieron 1.2 g de nitazoxanida en dosis única.

El estudio concluyó que no existieron diferencias estadísticamente significativas en la efectividad de los tres esquemas: (80.5%) con albendazol, comparado con las dos alternativas de nitazoxanida (67.6% y 71%, respectivamente). Sin embargo se observó una mayor prevalencia de efectos secundarios con nitazoxanida por kg /día (26.5%) y en dosis única (32.2%), en comparación con la dosis única de albendazol (7.4%); por lo cual no recomiendan a la nitazoxanida como quimiopreventivo masivo contra parásitos intestinales en áreas endémicas y recalcan la importancia que tienen las medidas de prevención primaria.

12. Efecto de la nitazoxanida para el tratamiento de la diarrea severa por rotavirus.

Se realizó un estudio aleatorizado, 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. 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 horas en los pacientes con tratamiento activo comparado con 75 horas para los asignados a placebo.

En conclusión, tres días de tratamiento con Nitazoxanida oral redujo la duración de la enfermedad en pacientes pediátricos hospitalizados y permitiría un nuevo manejo en la

infección por rotavirus en niños.

13. Estudio clínico aleatorizado de nitazoxanida comparada con metronidazol en el tratamiento de giardiasis sintomática en niños del norte de Perú.

Este ensayo clínico que se realizó para demostrar la equivalencia de la nitazoxanida comparada con el metronidazol en el tratamiento de la giardiasis (*Giardia intestinalis*) en niños entre 2 y 11 años; tomó 110 pacientes y los dividió en 2 grupos, de los cuales uno recibió nitazoxanida por 3 días (dosis entre 100 y 200mg según la edad del paciente) y el otro recibió un régimen de metronidazol por 5 días (dosis entre 125 y 250 mg según la edad del paciente). Se evaluó la eficacia y los efectos secundarios producidos encontrándose que, la diarrea se resolvió en 47 niños de los 55 (85%) que recibieron nitazoxanida, antes de los 7 días de la cita de control; comparado con 44 de los 55 (80%) niños en el grupo del metronidazol. Sin embargo la diarrea se resolvió en los primeros 4 días en la mayoría de los casos.

En cuanto a efectos secundarios, sólo se reportaron reacciones leves y transitorias como dolor abdominal, vomito, diarrea y cefalea.

Un curso de 3 días de nitazoxanida en suspensión es tan eficaz como el tratamiento estándar con metronidazol en suspensión en un curso de 5 días para el tratamiento de la giardiasis en niños.

14. Tratamiento de la giardiasis en niños: dosis única de tinidazol comparada con nitazoxanida por tres dosis

El tratamiento de primera línea en la giardiasis intestinal han sido los nitroimidazoles, sin embargo se han estado reportando múltiples tratamientos fallidos.

Los principales objetivos de estudio fueron comparar la eficacia de la nitazoxanida en 12 dosis vs. la dosis única de tinidazol y la aparición de efectos secundarios, seguridad y margen de tolerancia de los mismos.

Se hizo un estudio randomizado en el instituto gastroenterológico de cuba, donde 166 niños entre los 5 y 15 años fueron involucrados, diagnostico previo por coprológico de

giardiasis.

Fueron divididos en dos grupos; el primero de 85 niños, a quienes se le administró por 3 días NTZ (7.5 mg/kg cada 12 horas). El segundo grupo de 81 niños se les administro TIN 50 mg/kg dosis única. Se les hizo seguimiento por una semana con evaluación posterior de efectos secundarios.

Los resultados obtenidos de dicho estudio fueron los siguientes

1. Respuesta terapéutica del 90% para el tratamiento con TIN y una de 78.4% para la NTZ, con un P menor de 0.05.
2. Resolución de la diarrea en 4 días para la NTZ y en 3 días para el TIN
3. Efectos secundarios reportados del 43.2% para la NTZ y un 22.2% para el TIN, siendo los más comunes el dolor abdominal (35.8% con TIN Y 42.3% con NTZ), nauseas (4.9% con TIN 10.5% con NTZ), vómito (3.7% con TIN y 4.7% con NTZ) y disminución del apetito (30.8% con TIN y 25.8% con NTZ).

Se concluyó, que la NTZ por 12 dosis, es una buena opción de tratamiento para la giardiasis, es segura, tiene buena tolerancia, viene en presentación líquida y deja menor sabor amargo, y sus efectos secundarios son leves y autolimitados. Sin embargo, tiene menor efectividad y más efectos secundarios que la dosis única de TIN.

15. Nitazoxanida en el tratamiento de la amebiasis intestinal

La amebiasis por *Entamoeba histolítica*, es la tercera causa de muerte dentro de las enfermedades parasitarias.

El 90% de los pacientes con amebiasis son asintomático, el resto, tiene como principales síntomas la colitis, y los abscesos hepáticos.

El tratamiento establecido es el metronidazol o cualquier nitroimidazol.

Se hizo un estudio randomizado, doble ciego que evaluara la efectividad de la NTZ en el tratamiento de la diarrea y la enteritis causada por *E. histolítica*.

Se involucraron niños entre los 1 y 12 años con diagnostico previo por coprológico. Se excluyeron todos aquellos con entamoeba dispora u otro patógeno entérico.

Se inicio terapia por tres días cada 12 horas con 5 ml de NTZ para los niños entre 1 y 3

años, 10ml para los niños entre 4 y 11 años y 500mg para los mayores de 12 años. Se hizo un seguimiento coprológico a la semana lo cual logró demostrar la efectividad de la NTZ en el tratamiento de la enfermedad invasiva causada por la E. histolítica al igual que la erradicación de la misma del tracto gastrointestinal.

Además se evidenció la resolución de síntomas asociados a la amebiasis intestinal y la posibilidad de remplazar un tratamiento prolongado con metronidazol por solo tres días de NTZ.

Tabla 2. Resultados de los estudios no incluidos

NOMBRE DEL ARTICULO	FECHA	AUTOR(S)	TIPO DE ESTUDIO	TAMAÑO DE MUESTRA	PRICIPALES HALLAZGOS
1. Eficacia de nitazoxanida, tizoxanida y tizoxanida glucuronidasa contra el desarrollo de Cryptosporidium parvum en células enterocíticas HCT-8 infectadas por esporozoitos	2000	Gilles Gargala, A. Delaunay, Xunde Li, P. Brasseur, L. Favennec, J. Jacques Ballet.	Estudio experimental	No especifica	La tizoxanida sola tiene actividad limitada; pero nitazoxanida mas tizaxanida glucuronidasa inhiben fuertemente los estadios sexual y asexual del parasito.
2. Nitazoxanida en el tratamiento de síndrome de inmunodeficiencia adquirida relacionada a criptosporidiosis: resultados del United States compassionante programa en 365 pacientes	2006	J-F Rossignol	Ensayo clinic	365 pacientes	De los 365 pacientes 8 pacientes fueron excluidos del estudio porque no estaban infectados por VIH quedando 357 pacientes de los cuales 209(59%) tuvieron una respuesta sostenida al medicamento 202 pacientes permitieron al menos una muestra de heces para examen parasitológico después de iniciado el tratamiento y de estos: 116 tuvieron muestra negativa para criptosporidium y 86 permanecieron positivos
3. Giardiasis y desnutrición	2005	Indira Alparo Herrera	Revisión sistemática		La giardiasis es una infección entérica asociada a diarrea, mala absorción, retardo en el crecimiento, bajo peso, baja estatura y desnutrición.

				<p>Para el tratamiento los medicamentos más utilizados son: metronidazol, ornidazol, albendazol, tinidazol y nitazoxanida; de estos se ha encontrado mayor eficacia con el ornidazol (92-95%) y le siguen: Metronidazol (80 – 95%) con 10% de cepas resistentes, tinidazol (85 – 92%), nitazoxanida (76-80%), albendazol (24 – 81%)</p>
<p>4. Evaluación in vitro de actividad de nitazoxanida y tizoxanida contra organismos aerobios y anaerobio</p>	<p>1994-1995</p>	<p>Luc Debreuil, Isabelle Houcke, Yves Mouton, J. Francois Rossignol</p>	<p>Estudio experimental de casos y controles</p>	<p>No especifica</p> <p>El metronidazol mostro un nivel de actividad comparable al de la nitazoxanida excepto contra especies bifidobacterias contra el cual es pobremente activo y especies propionobacterias las cuales son resistentes al metronidazol.</p> <p>Los otros antibióticos mostraron varios niveles de actividad contra anaerobios siendo imipenem junto nitazoxanida los agentes más activos.</p> <p>Tizoxanida fue menos efectiva que nitazoxanida excepto contra el grupo de B fragilis contra el cual la actividad fue similar la nitazoxanida.</p> <p>En condiciones aerobias la nitazoxanida demostró pobre actividad contra especies: enterobacterias, enterococos, pseudomonas, estafilococo</p>
<p>5. Nuevos conocimientos de la criptosporidiosis en humanos</p>	<p>1999</p>	<p>Douglas P. Clark</p>	<p>Revisión sistemática</p>	<p>El criptosporidium es una infección que causa enfermedad diarreaica y compromete principalmente personas inmunocomprometidas. Las</p>

					manifestaciones de la enfermedad diversas y van desde un rango asintomático hasta infecciones que atentan contra la vida. La evidencia reciente sugiere que los humanos pueden ser infectados por lo menos por 2 diferentes tipos de esta especie.
6. Eficacia de la nitazoxanida contra Cryptosporidium parvum en cultivo celular y en modelos animales	1994	Cynthia M Theodos, J. K. Griffinths, Jennifer Donfro, Alexandra Fairfield, Saul Tziport	Estudio experimental de casos y controles		Nitazoxanida fue efectivo contra C. parvum en el sistema in Vitro comparado con la paramomicina. Nitazoxanida en el estudio de ratones no mostro efectividad tampoco cuando fue combinado con la paramomicina. En el modelo con cerdos se encontró que la nitazoxanida fue parcialmente efectiva y este es el modelo que más se puede semejar al beneficio observado en algunos pacientes con criptosporidiasis crónica
7. Efectos secundarios de la nitazoxanida	Noviembre e diciembre 2002	Rodriguez Garcia Roberto, Rodríguez Guzman Leoncio Miguel, Esteba Vaz Jaime Eloi	Ensayo Clínico	781 Pacientes	La misma efectividad encontrada con los diferentes métodos antiparasitarios y la alta prevalencia de los efectos secundarios no justifica el empleo de nitazoxanida como medida de quimioprevención masiva para control de parasitosis en zonas endémicas.
8. Nitazoxanida como medicamento antiparasitario, inhibiendo la piruvato oxidoreductas del helicobacter pylori, bacteria anaerobias, parasitos y campylobacter	Septiembre 15 del 2006 hasta noviembre 7 del 2006	Paul S. Hoffman, Gary Sisson, Matthew A. Croxen, Kevin Elch, W. Dean Harman, Nunilo Cremades, and Michael G. Morash	Experimental		NTZ como antiparasitario de amplio espectro, también con toxicidad contra anaerobios, microaerofilos y algunos virus.

jejuni.					
---------	--	--	--	--	--

4.2 CONCLUSIONES SOBRE LOS ESTUDIOS NO INCLUIDOS

1. Eficacia de nitazoxanida, tizoxanida y tizoxanida glucuronidasa contra el desarrollo de *Cryptosporidium parvum* en células enterocíticas HCT-8 infectadas por esporozoitos.

El *Cryptosporidium Parvum* es una causa común de diarrea en personas inmunocomprometidas a la cual pocos agentes quimioterapéuticos e inmunoterapéuticos han mostrado actividad contra este protozoo.

El propósito de este estudio fue investigar in vitro la eficacia de nitazoxanida, tizoxanida y tizoxanida glucuronidasa en la invasión del esporozoito en el desarrollo sexual y asexual del *C. parvum* en la línea celular enterocítica HCT-8.

Para dicho propósito se utilizaron: enzimas de inmunoensayo e inmunofluorescencia.

En este estudio se encontró que la nitazoxanida fue altamente efectiva in vitro contra el desarrollo de los estadios sexual y asexual de *C. parvum* tal y como otro estudio ya lo había demostrado; además, sugieren que la actividad de la nitazoxanida es en parte debido a su metabolito.

También se demostró que la combinación nitazoxanida y tizoxanida parece ser más activo contra el estadio del esporozoito extracelular mientras que la tizoxanida glucuronidasa actúa principalmente en el desarrollo intracelular.

Esto muestra que la nitazoxanida tiene un buen rango de actividad antimicrobiano contra protozoos y helmintos intestinales y sugiere reproducir un estudio de nitazoxanida y sus metabolitos en estudios in vivo.

2. Nitazoxanida en el tratamiento de síndrome de inmunodeficiencia adquirida relacionada a criptosporidiosis: resultados del United States compassionate programa en

365 pacientes.

En este estudio se recogieron 365 pacientes entre 3 y 65 años de edad, VIH positivos que tuvieran al menos 2 semanas de diarrea y un examen de heces positivo para criptosporidium. A estos pacientes se les inicio tratamiento con 500 - 1500 mg 2 veces al día.

La duración del tratamiento estuvo en un rango de 1- 1528 días de los cuales en algunos de los pacientes (no especifican cuantos) a las 2 semanas tenían resultados positivos de erradicación.

De estos pacientes quedaron para el estudio 357 debido a que 8 pacientes no estaban infectados por VIH

202 permitieron muestras de heces posteriores al estudio

3. Giardiasis y desnutrición.

Este artículo menciona la alta frecuencia no solo de esta parasitosis sino de otras del tipo: pneumocistis, criptosporidiasis, estrongiloidiasis que se encuentran principalmente en pacientes inmunocomprometidos.

La frecuencia de de las parasitosis es más alta en países en desarrollo y sus implicaciones en la nutrición humana ya han sido estudiadas determinando que coexisten: parasito más desnutrición.

La giardia lamblia es un parasito intestinal cosmopolita. Es la infección por protozoarios mas común; la transmisión es: fecal- oral, agua contaminada, contacto sexual (raro), animales.

Este articulo finalmente concluye no solo lo expuesto anteriormente en el cuadro sino además los mecanismos por los cuales se desarrolla la desnutrición a partir de este parasito proponiendo como ítem principal una infección prolongada que altera la masa

celular en la mucosa intestinal llevando a esteatorrea, alteración en aprovechamiento de nutrientes por pérdida de proteínas y consumo de aminoácidos por el propio parásito produciendo malnutrición con un consecuente desarrollo neurológico alterado.

4. Evaluación in vitro de actividad de nitazoxanida y tizoxanida contra organismos aerobios y anaerobio

La nitazoxanida es un 5 nitrotiazol que es efectivo contra una variedad de parásitos y bacterias; en humanos el espectro incluye: flagelados y protozoos ciliados, coccidias como *criptosporidium parvum* e *isospora belli*, *microsporidium* y amebas; tiene un amplio espectro

Este estudio experimental de casos y controles donde los casos fueron: organismos aerobio y anaerobios con nitazoxanida- tizoxanida y los controles fueron: organismos aerobio y anaerobios con: metronidazol, amoxicilina, amoxicilina mas acido clavulánico, piperacilina, cefoxitin, imipenen, clindamicina.

En el cuadro expuesto anteriormente se resumen los principales hallazgos y conclusiones a los cuales llego dicho estudio.

5. Nuevos conocimientos de la criptosporidiosis en humanos.

Los inmunocompetentes manifiestan la criptosporidiasis por diarrea crónica voluminosa. El factor que predispone a estas personas a tener una enfermedad crónica parece ser inmunológica.

El tracto gastrointestinal es el sitio primario de infección pero otros órganos han sido descritos como: pulmones, oído medio, tracto biliar, páncreas, estomago; estos sitios más probablemente representan extensión luminal de una infección primaria mejor que una infección extra intestinal primaria o una infección diseminada.

Desde la introducción de antirretrovirales la morbimortalidad debido a enfermedades oportunistas ha disminuido dramáticamente por mejorar función del sistema inmune.

Estudios han demostrado que esta enfermedad es mas común en niños menores de 1 año y se asocia a malnutrición

El mecanismo por el cual produce enfermedad diarreica subsecuente es incierto pero puede envolver una mala absorción persistente por injuria intestinal inducida o por susceptibilidad a otros patógenos

El *Cryptosporidium* tiene alta resistencia a drogas antimicrobianas; una posible explicación para esto es que establece un compartimiento dentro de la célula de huésped la cual es morfológicamente diferente a la de otros parásitos.

Niños y adultos inmunocompetentes no hay un tratamiento específico indicado, lo único es la hidratación del paciente.

En pacientes con una diarrea persistente una inmunodeficiencia subyacente se debe considerar y sugieren que agentes anti motilidad como opioides y somatostatina podrían ser usados

Aparte de todos los medicamentos con posible efecto anticryptosporidium como la nitazoxanida que tiene un amplio espectro antimicrobiano y es útil en especial para este protozoo; la mejor forma de prevenir la cryptosporidiasis como se menciono anteriormente en paciente VIH inmunosuprimidos es el mantenimiento de un adecuado sistema inmune por medio de terapia antirretroviral ya que esta enfermedad ocurre principalmente con una disminución severa del sistema inmune.

6. Eficacia de nitazoxanida contra *Cryptosporidium parvum* en cultivo celular y en modelos animales.

Se evaluó la eficacia de la nitazoxanida en cultivos celulares y en 2 modelos animales uno con ratones y otro con cerdos.

Estudio realizado porque de los muchos agentes quimioterapéuticos e inmunoterapéuticos estudiados durante los últimos años (antes del 1994) mostraban ser

consistentemente efectivos contra esta infección en animales de laboratorio o en pacientes con diarrea crónica.

Los modelos animales se realizaron para correlacionar los hallazgos encontrados en el modelo in Vitro.

Se utilizaron para dichos estudios nitazoxanida versus paramomicina que es una droga de elección para los controles positivos porque este puede ser usado en concentraciones muy altas sin efectos tóxicos secundarios (en ratones) sin embargo aun dosis altas de este medicamento no eliminan completamente el organismo infeccioso del tracto gastrointestinal de ratones.

La nitazoxanida resulto en una disminución significativamente estadística la extensión de los oocitos y la infección mucosa, sin embargo esta fue menos efectiva que la paramomicina en reducir el paracito.

Únicamente la paramomicina causó una disminución en la severidad de la diarrea, comparado con la nitazoxanida que tiene un efecto diarreagénico

Este artículo finalmente concluye que la demostración de la actividad de una droga in Vitro no garantiza su función in vivo.

7. Efectos adversos de la nitazoxanida

Se realizó en México, un ensayo clínico en un servicio de consulta externa, donde se administró a un grupo de 781 personas, 43.85 hombres, 56.2% mujeres, mediana de edad 35 años tratamiento antiparasitario convencional con nitazoxanida por tres días consecutivos. 726 pacientes hicieron tratamiento completo por tres días, 30 pacientes durante dos días y 25 pacientes durante 1 día. En las cuatro semanas posteriores al uso del medicamento, se entregó una encuesta con escala de severidad de síntomas asociados al tratamiento. Donde se demostró, que la cefalea, vomito, diarrea y dolor abdominal con porcentajes del 24, 14, 12 respectivamente, como principales efectos adversos fueron los causantes del tratamiento incompleto previamente evidenciado y la reconsulta a servicio de urgencias por la severidad de la sintomatología

8. Nitazoxanida, antiparasitario de amplio espectro inhibe la piruvato oxidoreductasa de *H. pylori*, bacterias y parásitos anaerobios y el *Campylobacter jejuni*

Este estudio experimental demostró que la NTZ tiene un espectro de acción similar al MTZ y al nitrofurán. Por su mecanismo de acción no se han reportado microorganismos resistentes.

Se demostró que la NTZ es un medicamento de amplio espectro, inhibe de forma no competitiva la piruvato ferredoxin oxidoreductasa (PFOR), enzima encontrada en todos los parásitos anaerobios (*trichomona vaginalis*, *entamoeba histolytica*, *giardia*, *cryptosporidium*) y las proteobacterias epsilon (*H. pylori* y *C. jejuni*), la cual es usada para el catabolismo del piruvato.

5. CONCLUSIONES FINALES

Para llevar a cabo esta revisión sistemática, se analizaron 23 estudios tipo ensayos clínicos, casos y controles, revisiones sistemáticas, y estudios retrospectivos acerca del tratamiento único antiparasitario para infecciones intestinales por protozoos y helmintos Vs. El tratamiento combinado con, tinidazol-albendazol en niños mayores de un año, de los cuales 15 cumplieron con los criterios de inclusión previamente determinados al inicio del estudio, y son la base de las conclusiones y resultados de este trabajo.

Se usaron bases de datos electrónicas y manuales como herramientas de búsqueda de información. Se analizó la evidencia y literatura existente sobre el tema planteado de estudio y se concluyó:

La parasitosis intestinal es un problema de salud pública que afecta a más de la mitad de la población infantil colombiana, así, un 88% de nuestros niños colombianos están parasitados. Los principales factores epidemiológicos asociados a este problema pueden clasificarse como prevenibles y no prevenibles. La transmisión oro-fecal de este tipo de infección, está íntimamente relacionada a estos factores. Podemos especificar a los prevenibles como, la mala eliminación de excretas, aguas empozadas, faltas de

educación e higiene, contaminación de agua y alimentos. Los no prevenibles como suelos húmedos y temperatura apropiada.

Los parásitos intestinales se dividen en protozoos y helmintos, a su vez estos microorganismos pueden o no hacerse sintomáticos.

Los principales síntomas intestinales reportados por la población son fiebre, pérdida de peso, malestar general, diarrea, dolor y distensión abdominal. Entre lo sistémicos se encuentran; anemia, abscesos hepáticos, desnutrición.

Los parásitos más comunes en Colombia son áscaris, trichuris-trichura, entamoeba histolítica/dispar, giardia y strongiloides.

Ya que la parasitosis intestinal en nuestra población infantil se ha convertido en un problema social, al traer como consecuencias un déficit nutricional y pondo-estatural significativo más alteraciones en el desarrollo cognoscitivo de los niños, se ha tratado de buscar el antiparasitario ideal que disminuya la prevalencia de dicha afección.

El antiparasitario ideal, es aquel que tenga un amplio espectro de trabajo, amplio margen de seguridad, fácil administración y costo-efectividad.

Diversos agentes terapéuticos han sido empleados para el tratamiento masivo de parasitosis intestinal en la población infantil colombiana siendo la combinación albendazol (cobertura para helmintos, dosis única de 400mg, de elección para infección con áscaris lumbricoides y trichuris trichura) y tinidazol (cobertura para protozoos, dosis de 50mg/Kg. dosis única, de primera línea para giardia) los más usados, ambos con buena tolerancia y de fácil administración. Sin embargo se ha reportado aumento en la resistencia a dichos medicamentos, sobre todo al usarlos de forma separada, razón por la cual ha salido al mercado un nuevo agente, la nitazoxanida (suspensión 5/100 y tabletas 500mg. Niños entre los 12-47 meses 100mg, entre los 4 y 11 años 200mg y mayores de 12 años 500mg cada 12 horas por tres días), con un amplio espectro antiprotozoos, antihelmintos, virus y bacterias.

La NTZ fue aprobada por la FDA para el tratamiento de la infección intestinal protozoaria y diarrea causada por giardia y criptosporidium en pacientes inmunocompetentes entre 1y 11 años. Debe administrarse con los alimentos y es dosis dependiente. Aumenta la disponibilidad de la aspirina, warfarina, ácido valproico, y carbamazepina.

Se reportó una alta efectividad en las diarreas por giardias resistentes a metronidazol, en las diarreas por cryptosporidium, aumenta la sobrevivencia de pacientes desnutridos e inmunosuprimidos con dosis más altas y prolongadas.

Ha reportado efectividad contra *Clostridium difficile*, *H. pylori*, rotavirus y *Cryptosporidium*.

Luego del análisis de todos los artículos encontrados en esta revisión se puede concluir que la nitazoxanida es una buena alternativa como terapia empírica, muy útil en zonas con pacientes multiparasitados, sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticas altamente significativas entre la eficacia de los diferentes antiparasitarios estudiados. Se encontró sin embargo, mayor prevalencia en los efectos secundarios reportados con la NTZ, siendo el dolor abdominal el más común, sin embargo todos leves y autolimitados, sin compromiso de la integridad del paciente. También se encontró como una buena alternativa para los tratamientos prolongados ya que su uso es por solo 3 dosis independiente del germen aislado, esto plantea una opción muy buena ya que si se tiene en cuenta la utilidad del albendazol y el tinidazol frente al espectro de acción para el cual fueron diseñados la duración es según el germen a erradicar y esto podría significar una disminución no solo en la adherencia farmacológica sino además una disminución en el impacto a nivel de salud pública por no eliminar completamente el parásito del medio y dejar portadores libres exponiendo a los demás huéspedes susceptibles.

Es importante destacar además que de todos los artículos encontrados no se hallaron estudios con las comparaciones que se esperaban en el planteamiento del problema. A pesar de encontrar artículos que comparen albendazol mas nitazoxanida y tinidazol mas nitrazoxanida no disponemos de estudios que comparen tinidazol mas albendazol (como amplio espectro) junto a nitazoxanida en el manejo de las parasitosis intestinales; A pesar de esto, realizando una evaluación de cada uno de los estudios encontrados se evaluó la eficacia de estos medicamentos sin encontrar significancia estadística que sugiera que uno de los antiparasitarios sea mejor que los demás (como se menciono anteriormente). Sería interesante realizar un estudio e identificar si los efectos del tinidazol unido al albendazon son igualmente eficaces y tolerados (si no se aumenta el número de efectos secundario) comparado con nitazoxanida de la cual se presume por el análisis antes expuesto posee mayor efectos secundarios que los otros.

Sería interesante identificar el costo beneficio de estas 2 opciones terapéuticas.

Llama la atención que en uno de los reportes mencionan la acción de la nitazoxanida además contra virus (rotavirus) agente implicado en diarrea de niños menores de 1 año

las cuales se caracterizan por su alto débito y el compromiso en el estado general del paciente además por su larga duración ofreciendo al parecer una mejoría sustancial en la presentación clínica, duración y secuelas. Sería interesante evaluar nuevos estudios que lo avalen.

Lo último que nos queda por decir es que en países endémicos como el nuestro con elevada prevalencia de parasitosis intestinal, lo más importante en el tratamiento de la parasitosis son las medidas de prevención primaria relacionadas a la salud pública como agua potable, drenajes adecuados, coloración del agua, buen manejo de excretas y educación en salud

BIBLIOGRAFIA

¹ Ochoa, Theresa J, White, A Clinton. Nitazoxanide for Treatment of Intestinal Parasites in Children. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24(7); 641-6

² Villafañe Montoya H. *Microbiología básica para el área de la salud y afines*. Medellín: Universidad De Antioquia; 2003

³ Brooks G. F, Batel J.S, Morse S.A. *Parasitología medica. Microbiología de Jawetz, Melnick y Adelberg*. 17^a ed. México: Manual moderno; 2002. p. 699-738.

⁴ Ministerio de Salud de Costa Rica. Unidad de Promoción de la salud. *Parásitos Intestinales*. [Fecha de último acceso: noviembre 10 de noviembre de 2005] Disponible En: <http://www.binasss.sa.cr/poblacion/parasitosintestinales.htm>

⁵ Botero D, Restrepo M. *Conceptos generales sobre la parasitología. Parasitosis Humanas*. 4^a ed. Medellín: CIB; 2003.

⁶ Grupo Empresarial Rociphar. *Albendazol*. [Fecha último acceso: Noviembre 9 de 2005] Disponible en: <http://www.rocipharge.com/albendazol.htm>

7. Davila-Gutierrez Cesar, Vasquez Clémente, Trujillo Hernandez Benjamin and Huerta Miguel. Nitazoxanide compared with quinifamide and mebendazole in the treatment of

helminthic infections and intestinal protozoa in children. *Am J Trop Med Hyg.* 2002;66:251–254.

8. Ortiz Jave Juan, Lopez Chegne Nicholas, Gargala Gilles and Faveunec Loic. Comparative clinical studies of nitazoxanide, albendazole and praziquantel in the treatment of ascariasis, trichuriasis and hymenolepiasis in children from Peru. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2002;96: 193–196.

9. Faveunec Loic, Jave ortiz Juan, Gargala Gilles, Lopez Chegne Nicholas, Ayoub A and Rossignol J.F. Double-blind, randomized, placebo-controlled study of nitazoxanide in the treatment of fascioliasis in adults and children from northern Peru. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;17:265–270.

10. Escobedo A.A, Nuñez F.A., I. Moreira, E. Vega, A. Pareja and P. Almiralls, Comparación entre cloroquina, albendazol y tinidazol en el tratamiento de niños con giardiasis .*Annals of Tropical Medicine and parasitology.* Vol 97, No 4,367-371(2003)

11. Diaz Elvia, Mondragón Jaime, Ramirez Enrique and Bernal Rosamaria. Epidemiologia y control de parasitosis intestinal con nitazoxanida en niños mejicanos.*The American Society of Tropical Medicine and Higiene.* 68(4), 2003, pp. 384-385.

12. Hoffman Paul S. , Sisson Gary , Croxen Matthew A, Welch Kevin, W. Dean Harman, Nunilo Cremades, and Michael G. Morash. Nitazoxanida como medicamento antiparasitario, inhibiendo la piruvato oxidoreductas del helicobacter pylori, bacteria anaerobias, parasitos y campylobacter jejuni *Antimicrobial Agnets and Chemotherapy,* Mar. 2007, p868-876.

13. Belkind-Valdovinos U, Belkind-Gerson J, Sánchez-Francia D, Espinoza-Ruiz MM, Lazcano-Ponce E. Nitazoxanida Vs Albendazol para el tratamiento de la parasitosis intestinal Salud Publica Mex 2004;46:333-340

14. Upcroft Meter and Upcroft Jacqueline A. . Objetivos terapéuticos y mecanismos de resistencia en protozoos anaerobios Queensland Institute of Medical Research and The Tropical Health Program, Australian Centre for international and Tropical Health and Nutrition, The University of Queensland, The Bancroft Centre, Brisbane, Queensland 4029, Australia. Clinical Microbiology Review, Jan. 2001, p. 150-164

15. Bailey Jason M and Erramouspe John. Tratamiento de la giardiasis y criptosporidiosis con nitazoxanida en niños. Ann Pharmacother 2004;38:634-40

16. Abboud Philippe , Lemee Veronique , Gargala Gilles, Brasseur Philippe, Jean Jacques Ballet, Françoise Borsa-Lebas, François Caron, and Loïc Favennec. Tratamiento efectivo de la NTZ en la giardiasis resistente al tratamiento con MTZ, ABZ en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirido Clinical Infectious Diseases Society of America. 2001;32:1792-4

17. Ortiz Juan Jave, López Chegne Nicholas, Gargala Gilles and Favennec Loïc. Estudio clínico comparativo del NTZ, ABZ y praziquantel en el tratamiento para la ascariasis, trichuriasis en niños peruanos The royal society of tropical medicine and hygiene

18. David Botero, Maricos Restrepo. Parasitosis humanas. Cuarta edición.

19. José Alberto Correa, Juan Fernando Gómez, Ricardo Posada. Fundamentos de pediatría, Tomo II, tercera edición.