

Serie **Parasitosis y otras  
Enfermedades Infecciosas**

**Nitazoxanida**



Stanley William Hayter, «Cladúgne», aguafuerte sobre papel, 1972.

**Propiedades Farmacológicas, Eficacia y Tolerabilidad de la Nitazoxanida en el Tratamiento de las Infecciones Gastrointestinales**  
Wolters Kluwer Health, Auckland, Nueva Zelanda. Pág. 3

**Eficacia de la Nitazoxanida en Niños y Adultos para el Tratamiento de la Enfermedad Invasiva Intestinal por *E. histolytica***  
Romark Institute for Medical Research, Tampa, EE.UU.; University of Benha, Benha, Egipto y otros centros participantes. Pág. 5

**Estudios Clínicos e Indicaciones de la Nitazoxanida**  
Michael E DeBakey VA Medical Center, Houston, EE.UU. Pág. 7

**Efectos de la Nitazoxanida, la Tizoxanida y Otros Tiazóolidos sobre los Virus de las Hepatitis B y C**  
Georgetown University Medical Center, Washington DC; Romark Institute for Medical Research, Tampa y otros centros participantes; EE.UU. Pág. 9

**Eficacia y Seguridad de la Nitazoxanida para el Tratamiento de las Infecciones por *Taenia saginata* Resistente...**  
University of Kashmir, Sher-i-Kashmir Institute of Medical Sciences; Srinagar, India. Pág. 11

**Efectividad y Seguridad de la Nitazoxanida para el Tratamiento de la Ascariasis en Niños y Adultos**  
Universidad de Guadalajara, Guadalajara; Hospital Infantil de México Federico Gómez, México DF; México. Pág. 12

**Utilidad de Nitazoxanida para el Tratamiento de Gastroenteritis Virales**  
Romark Institute for Medical Research, Tampa, EE.UU.; University of Alexandria Faculty of Medicine, Alejandria, Egipto. Pág. 14

**Eficacia Comparable de la Nitazoxanida y del Metronidazol en el Tratamiento de la Colitis por *Clostridium difficile***  
Michael E DeBakey Veterans Affairs Medical Center, Houston, EE.UU. Pág. 15

**Revisión sobre la Utilidad Clínica de la Nitazoxanida para Infecciones Gastrointestinales**  
University of Berne, Berna, Suiza. Pág. 17

**Nueva Opción Terapéutica para el Tratamiento de Blastocistosis: Nitazoxanida**  
Instituto de Infectología Emílio Ribas, San Pablo, Brasil. Pág. 19

**Nitazoxanida en Parasitosis Intestinales de los Niños**  
Instituto Mexicano del Seguro Social, Coacalco de Berriozabal; Universidad Nacional Autónoma de México, Cuautitlán Izcalli; México. Pág. 21

**Estudio *in Vitro* para Evaluar el Efecto de la Nitazoxanida sobre el Metacéstodo *Echinococcus multilocularis***  
University of Berne, Berna, Suiza. Pág. 22

**Se Evalúan Parámetros Farmacocinéticos de la Nitazoxanida y sus Metabolitos Plasmáticos**  
SGS Biopharma, Wavre, Bélgica. Pág. 23

**Evaluación *in Vitro* de la Nitazoxanida Frente a Gérmenes Aerobios y Anaerobios**  
University of Lille, Lille, Francia; Dron University Hospital, Tourcoing, Francia; The Romark Institute for Medical Research, Tampa, EE.UU. Pág. 24

# Comparación de los Efectos de la Nitazoxanida y el Placebo en el Tratamiento de Pacientes con Flatulencia

Resumen objetivo elaborado

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

**Evaluación del Efecto de la Nitazoxanida Comparada con el Placebo en Pacientes con Flatulencia de la Consulta Ambulatoria de la Clínica Central de INPPARES-LIMA**

del autor

**Bremer VN**

integrante de la

Clínica Central INPPARES, Perú

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

**Revista de Gastroenterología del Perú**

28(1):30-36, 2008

**El uso de nitazoxanida produce una percepción estadísticamente significativa de mejoría del síndrome de flatulencia en comparación con el placebo.**

## Introducción

La flatulencia es un síntoma muy frecuente en la práctica clínica y constituye uno de los principales motivos de consulta en los servicios de gastroenterología. Si bien se ha investigado en varios estudios, hasta el momento se desconoce su causa; entre las posibles, se destaca la producción excesiva de gas por la microbiota colónica y los parásitos, las alteraciones en la motilidad y la hipersensibilidad ante la presencia de gas en el intestino.

Los gases del tubo digestivo provienen de la ingestión de aire, difusión desde la circulación, interacción de las secreciones digestivas y fermentación intestinal. El promedio de gas liberado por un individuo adulto es de 0.5 a 1.5 litros, o el equivalente a un número de flatos rectales de 12 a 25 por día. Uno de los mecanismos principales para la formación de gas es la fermentación intestinal por bacterias, en particular las coliformes y anaerobias, que fermentan en el íleon terminal y el colon residuos de hidratos de carbono de los alimentos que escapan a la digestión y absorción en los segmentos altos del tubo digestivo.

Se han evaluado varios fármacos para el tratamiento de la flatulencia: el metronidazol puede utilizarse por pocos días debido a su baja tolerabilidad; con el bismuto se ha demostrado una mejoría parcial y podría emplearse por más días; los probióticos, como *Lactobacillus casei* y *planarum*, mejoran la digestión en casos de intolerancia a la lactosa y disminuyen la flatulencia posterior a episodios de diarrea por *E. coli* porque restauran el balance de la flora. La rifaximina disminuye la flatulencia en los pacientes con síndrome del intestino irritable.

La nitazoxanida es un derivado nitrotiazólico con eficacia potenciada y baja toxicidad en comparación con otros imidazólicos, si bien se lo considera un antiparasitario; además, tiene efectos antibacterianos sobre *Helicobacter pylori*, bacteroides, coliformes, anaerobios, etc. Se emplea en dosis de 500 mg cada 12 horas durante 3 días y es mejor tolerada que el metronidazol.

La finalidad del presente trabajo fue evaluar la eficacia de la nitazoxanida como agente terapéutico en el tratamiento de la flatulencia.

## Materiales y métodos

Se evaluaron 126 pacientes, entre los 18 y 70 años, que acudieron a la consulta ambulatoria con síntomas de flatulencia de más de 3 meses de evolución. Se los dividió en 2 grupos: uno recibió nitazoxanida y el otro, placebo; luego de 1 semana se evaluó la mejoría clínica. Los criterios de inclusión fueron la

eructación excesiva, el meteorismo y la expulsión de gas por vía rectal mayor de 2 000 ml por día o 26 expulsiones de gas por día. Entre los criterios de exclusión se consideraron la edad (los individuos menores de 18 o mayores de 75 años); las enfermedades neurológicas; el examen parasitológico de heces seriado positivo; la diarrea aguda, persistente o crónica; el síndrome de intestino irritable; el uso reciente de antibióticos y el empleo de proquinéticos.

Se realizó un ensayo clínico controlado, a doble ciego, en el que se calculó la muestra tomando en cuenta un nivel de confianza de 99% y una potencia de 90%. Los valores de la media de ambos grupos señalaron un puntaje de percepción de mejoría de 4.18 y 2.13.

Para evaluar la mejoría se utilizó la escala de percepción de mejoría clínica de Jerome Frank, que incluye las siguientes opciones: mucho mejor, mejor, un poco mejor, igual y peor.

Seis pacientes se retiraron del estudio, 3 por presentar reacciones adversas atribuibles al fármaco, 2 porque interrumpieron el tratamiento y 1 porque no pudo contestar en la prueba de Jerome Frank.

## Resultados

La mayoría de los pacientes tenía entre 21 y 60 años. Las características de los grupos de nitazoxanida y placebo fueron similares en cuanto a edad, sexo y síntomas al ingreso, sin diferencia significativa entre ambos grupos; por tanto, fueron adecuados para el estudio. El sexo femenino predominó entre los 120 pacientes con flatulencia.

Dentro del cuadro clínico que presentaban los pacientes con flatulencia, predominó la sensación de molestia posprandial asociada con la presencia de gas (82.5%) frente al dolor de tipo ulceroso (12.5%); además, resultó mucho más frecuente la eliminación de gas por vía rectal (87.5%) que la eliminación por vía alta (38.3%) bajo la forma de eructos. El valor de p en todos los síntomas fue menor de 5%, con un porcentaje de error menor de 0.45.

Se encontró una alta prevalencia de ansiedad (71.6%), depresión (32.5%) y trastornos del sueño (69.17%) en los participantes; estos parámetros fueron evaluados mediante inventarios para la ansiedad (INVAN) y para la depresión (INSIDEP).

La escala de percepción de mejoría clínica se midió reemplazando los síntomas de mejoría por valores numéricos. El mayor porcentaje de mejoría se observó en el grupo de nitazoxanida, un 18.33% se ubicó en el puntaje 3 (mejor) y 36.6% en el puntaje

4 (mucho mejor), mientras que un alto porcentaje del grupo placebo (58.33%) se instaló en el puntaje 2 (igual). El porcentaje de mejoría global (suma de valores 3, 4 y 5) para el grupo de nitazoxanida fue de 91.67% y para el de placebo, de 36.67%.

Cabe destacar que 3 pacientes presentaron reacciones adversas farmacológicas, de tipo intoxicación, que obligaron a interrumpir el tratamiento. Además, 18 pacientes informaron otras reacciones adversas más leves, como deposiciones sueltas 1 o 2 veces por día, o dolor abdominal leve que no requirió la interrupción del tratamiento.

### Discusión

En las enfermedades funcionales resulta indispensable contrastar el efecto de un agente activo –en este caso, la nitazoxanida– frente a un placebo, corroborado con el porcentaje de mejoría global en un grupo y otro. Entre los pacientes con flatulencia se observó alta prevalencia de ansiedad (71.6%); esto se comparte con otras patologías, como el síndrome de intestino irritable; por lo tanto, la intensidad del síntoma y la sensación de mejoría pueden depender del grado de ansiedad de los pacientes, que puede evaluarse por la respuesta al placebo.

En el estudio comparativo de los 2 grupos se observó que los pacientes presentaban características similares en cuanto a la edad, el sexo, los síntomas asociados con flatulencia, la ansiedad y la depresión. Por lo tanto, debe considerarse la flatulencia como un conjunto de signos y síntomas; los principales son: la presencia de flatos (87.5%), las molestias posprandiales (82.5%), los borborismos (o borborigmos; 59.16%), los eructos (38.33%) y el dolor de tipo ulceroso (12.5%); se añade como signo la distensión abdominal, que en algunos pacientes puede acompañar a la sensación de gas.

Durante 30 años se ha estudiado la microbiota; se obtuvieron entre 300 y 500 tipos de bacterias clonadas de ADN de las heces, nunca antes aisladas ni cultivadas, casi en su totalidad anaerobios, y se encontró que la probabilidad de repetir un mismo tipo de bacterias en 2 seres humanos es casi de 1 en 30, y que cada alteración bioquímica o trastorno agudo o crónico puede alterar esta microbiota durante un lapso corto o muy prolongado.

Puesto que el estudio demoró más de 2 años, se puede informar que aproximadamente el 60% de los pacientes del grupo de nitazoxanida volvieron a la consulta tras un promedio de 6 meses en los que permanecieron asintomáticos. Sin embargo, a la mitad de ellos, luego de la evaluación de los inventarios psicológicos, se les recomendó recibir tratamiento para la ansiedad o depresión al finalizar el estudio. A los pacientes que volvieron para control, luego de un período asintomático prolongado, se les asocian probióticos al tratamiento con nitazoxanida para mantener una mejoría más sostenida.

### Conclusiones

Se puede concluir que la nitazoxanida podría tener una nueva indicación terapéutica; si bien se la suele utilizar como antiparasitario, podría emplearse en el tratamiento de la flatulencia.

La flatulencia debe ser estudiada como síndrome, puesto que siempre se acompaña por un conjunto de signos y síntomas, que se presentan de manera muy constante.

El tercer aporte del presente trabajo es el esbozo de una tendencia a los trastornos emocionales asociados, que en este estudio se presentan con una prevalencia muy alta y que deberían ser materia de otro trabajo que utilice instrumentos de mayor validación y en el que participen especialistas en psiquiatría.

# La Nitazoxanida como Monoterapia de la Hepatitis C Crónica

Resumen objetivo elaborado

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

## Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Nitazoxanide Monotherapy for the Treatment of Patients with Chronic Hepatitis C Genotype 4

de los autores

Rossignol JF, Kabil SM, Keeffle EB y colaboradores

integrantes del

Romark Institute for Medical Research, Tampa, EE.UU.;  
University of Benha, Benha, Egipto y otros centros participantes

El artículo original fue editado por

Alimentary Pharmacology & Therapeutics

Jun 2008

### **La monoterapia con nitazoxanida parece segura y eficaz para alcanzar la respuesta virológica sostenida en pacientes infectados crónicamente por el genotipo 4 del virus de la hepatitis C.**

#### Introducción

La infección crónica por el virus de la hepatitis C (HCV) afecta a 170 millones de personas en el mundo. La prevalencia de la enfermedad es del 15% en Egipto, país en el cual el 90% de los pacientes están infectados por el genotipo 4. El tratamiento recomendado para el tratamiento de la hepatitis C crónica (HCC) es el uso de interferón pegilado y ribavirina durante 24 a 48 semanas, según el genotipo del virus. La tasa de respuesta viral sostenida para el genotipo 4 es de 50% a 60%. Por lo tanto, una proporción importante de los pacientes tratados no tiene respuesta o bien recae después de la terapéutica inicial, así como hay pacientes que no toleran el tratamiento. Además, actualmente no existe una alternativa al esquema de fármacos mencionado con anterioridad.

La nitazoxanida es la primera tiazolida antimicrobiana, que se comercializa en los EE.UU. para el tratamiento por vía oral de la infección por *Cryptosporidium parvum* y *Giardia lamblia*. De manera fortuita se observó que algunos pacientes con sida y criptosporidiosis coinfectados por los virus de la hepatitis B o C tuvieron una reducción de los niveles séricos de alanina aminotransferasa (ALT) durante el tratamiento con nitazoxanida. En consecuencia, se llevaron a cabo ensayos en los que se demostró la inhibición de la replicación viral en ambas formas de hepatitis por acción de la nitazoxanida y de su metabolito activo, la tizoxanida.

De acuerdo con los autores, el objetivo principal de este estudio fue evaluar la seguridad y la eficacia de la monoterapia con nitazoxanida durante 24 semanas para el tratamiento de la HCC en pacientes infectados por el genotipo 4 del HCV.

#### Métodos

Fueron incluidos pacientes de más de 18 años con HCC, con anticuerpos y ARN viral detectables en suero, así como con biopsia hepática compatible con hepatitis crónica. Todos los sujetos se encontraban infectados por el genotipo 4 del HCV.

Se consideraron criterios de exclusión el uso de otros fármacos por vía oral, el tratamiento con interferón en los últimos 3 meses o con ribavirina dentro de los 30 días previos, las mujeres en edad fértil que no utilizaran anticonceptivos, el embarazo o la lactancia, el consumo de alcohol superior a los 40 g/día, la infección aguda por virus de la hepatitis A o la coinfección por el virus de la hepatitis B, la hipersensibilidad a la nitazoxanida o la presencia de alguna comorbilidad que provocara inestabilidad clínica.

Los sujetos, provenientes de 3 centros de Egipto, fueron divididos de manera aleatoria en 2 grupos de 25 integrantes cada uno. Los participantes de la primera cohorte recibieron 500 mg de nitazoxanida en 2 tomas diarias durante 24 semanas, mientras que a los miembros del segundo grupo se les administró un placebo de manera similar.

Los pacientes fueron controlados cada 4 semanas con la determinación cuantitativa y cualitativa del ARN viral en suero. Además, en cada consulta se registraron los efectos adversos, que se clasificaron según la gravedad y la probabilidad de ser atribuidos a la medicación en estudio. Por otra parte, se midieron los niveles de ALT en distintas fases del estudio.

Se consideró como criterio principal de valoración la respuesta virológica al final del tratamiento, con niveles de ARN viral por debajo del límite de detección. El criterio secundario fue la respuesta al tratamiento a las 48 semanas.

Los datos obtenidos fueron analizados estadísticamente a través de un protocolo por intención de tratar. Se aplicaron técnicas de regresión logística y de análisis repetidos de varianza.

#### Resultados

De los 50 pacientes reunidos de manera inicial, 47 completaron el estudio. Los autores no observaron diferencias de significación estadística entre ambos grupos en relación con la edad, la distribución por sexos, la raza, el peso, el índice de masa corporal, el recuento de ARN viral, la ALT basal y el índice necroinflamatorio de Knodell en la biopsia hepática.

Uno de los pacientes del grupo tratado con nitazoxanida estaba coinfectado por el virus de la hepatitis B, pero se permitió su participación debido a que era HBeAg negativo y los niveles plasmáticos basales de ADN viral de HBV eran de 1 000 copias/ml y se mantuvieron indetectables a lo largo del seguimiento.

Uno de los participantes del grupo control y 3 de los sujetos que recibían nitazoxanida tenían cirrosis en fase descompensada, definida por los niveles de albúmina, bilirrubina total (> 1.5 mg/dl) y el tiempo de coagulación medido por el índice internacional normalizado. Ninguno de estos pacientes presentó ascitis, hemorragia por vórices esofágicas ni encefalopatía hepática. Del mismo modo, en ninguno de los sujetos de ambos grupos se diagnosticó carcinoma hepatocelular.

De acuerdo con el análisis de la respuesta virológica, el 30.4% de los pacientes tratados con nitazoxanida respondieron al tratamiento al final del período de evaluación, en comparación con ninguno de los sujetos del grupo placebo ( $p = 0.004$ ). De

los 7 sujetos que respondieron, 3 lo hicieron en la semana 4, otros 3 en la semana 8 y el restante en la semana 20. Todos mantuvieron la respuesta durante el seguimiento. Cuatro de estos sujetos (17.4% de los pacientes tratados) siguieron con respuesta sostenida hasta 24 semanas después de finalizado el tratamiento ( $p = 0.0497$ ).

Por otra parte, la reducción de los niveles séricos de ARN viral desde el comienzo hasta el final del estudio fue mayor entre los participantes que recibieron nitazoxanida ( $-1.55 \pm 2.34 \log_{10}$  IU/ml) que en el grupo placebo ( $-0.21 \pm 0.98 \log_{10}$  IU/ml), con una  $p = 0.017$  para la prueba de Student ( $p = 0.087$  para la prueba de Mann-Whitney). Esta reducción fue enteramente atribuida a los sujetos con respuesta virológica, debido a que los cambios en el nivel de ARN viral de los pacientes que no respondieron no fueron estadísticamente diferentes a la de los integrantes del grupo placebo.

El principal predictor de la respuesta virológica fue el nivel basal de ARN viral  $\leq 400\,000$  IU/ml ( $p = 0.009$ ). Otros parámetros que marcaron esta tendencia fueron el sexo femenino ( $p = 0.07$ ), un bajo nivel de  $\alpha$ -fetoproteína ( $p = 0.07$ ), elevado recuento de plaquetas ( $p = 0.04$ ) y baja concentración de protrombina ( $p = 0.06$ ).

Dos de los pacientes que recibieron nitazoxanida habían sido tratados previamente con interferón pegilado y ribavirina. Uno de ellos había abandonado el tratamiento por intolerancia y el otro había tenido una recaída de la enfermedad.

En relación con los cambios en los valores de la ALT, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los 2 grupos.

En otro orden, 17 pacientes (11 de la cohorte de tratamiento y 6 pertenecientes al grupo placebo) refirieron un total de 33 efectos adversos. Un participante de cada grupo presentó hemorragia digestiva alta, que no correspondió en ninguno de los casos a várices esofágicas. Los demás efectos indeseables fueron leves a moderados, similares en ambos grupos, y no provocaron modificaciones o suspensión del tratamiento. De la misma manera, no se observaron diferencias significativas en los análisis de laboratorio a lo largo de las 24 semanas de seguimiento.

## Discusión y Conclusión

La administración de 500 mg de nitazoxanida 2 veces al día durante 24 semanas se asoció con una respuesta virológica del 30.4%, que se produjo entre las semanas 4 y 20 del esquema terapéutico y se mantuvo hasta el final del tratamiento. Un bajo nivel inicial de ARN viral fue el predictor más significativo de la respuesta a la terapia. Además, ninguno de los pacientes presentó cirrosis ni inestabilidad metabólica por diabetes a lo largo del seguimiento. La nitazoxanida resultó una droga segura para la población estudiada, sin diferencias significativas en los efectos adversos o en las mediciones de laboratorio al ser comparada con el placebo.

Los autores afirman que los resultados del ensayo llevaron a diseñar un trabajo, publicado en 2008, en el que se estudió la combinación de nitazoxanida con el interferón pegilado y la eventual asociación con ribavirina. Fueron incluidos 97 pacientes infectados por el genotipo 4 del HCV y sin tratamiento previo, que fueron divididos de manera aleatoria en 3 grupos. Los sujetos tratados con las 3 drogas tuvieron una tasa de respuesta mayor que los que recibieron un tratamiento convencional ( $p = 0.023$ ), mientras que aquellos a los que se les administró interferón con nitazoxanida mostraron una respuesta intermedia.

En el presente trabajo, algunos individuos respondieron a la monoterapia con nitazoxanida y la respuesta al tratamiento se mantuvo a lo largo del seguimiento y hasta 24 semanas después de concluida la administración de la medicación. Según los expertos, estos resultados son congruentes con los efectos observados *in vitro*, ya que la nitazoxanida parece ejercer su acción antiviral a través de la modulación de las señales intracelulares, por lo cual no induce mutaciones que puedan provocar resistencia.

Los investigadores afirman que la monoterapia con nitazoxanida es segura y eficaz para lograr una respuesta virológica en un cierto número de pacientes con HCC debida al genotipo 4 del HCV. Se considera que el perfil farmacocinético de las tiazolidas de segunda generación puede permitir una tasa de respuesta aún mayor, tanto para su uso como monoterapia de esta enfermedad como para la inclusión de estos fármacos en esquema combinados con interferón, ribavirina o con futuros inhibidores de la proteasa o de la polimerasa.

# Las Tiazolidas Serían Eficaces en el Tratamiento de la Hepatitis Crónica por Virus B y C

Resumen objetivo elaborado

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

**Thiazolides: A New Class of Drugs for the Treatment of Chronic Hepatitis B and C**

de los autores

**Rossignol JF, Keeffe EB**

integrantes de los

Romark Laboratories, Tampa, EE.UU.

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

**Future Microbiology**

3(5):539-545, Oct 2008

**Resumen de los resultados de varios estudios que avalan el uso de las tiazolidas en el tratamiento de la hepatitis crónica por virus B y C, que destacan su mayor selectividad en cuanto a su mecanismo de acción y, por ende, su perfil de seguridad y tolerancia más aceptables.**

## Introducción

La nitazoxanida, una 2-acetil-N-(5-nitro-2-tiazolil) benzamida, se desarrolló inicialmente para el tratamiento de las infecciones por *Cryptosporidium parvum* (única droga aprobada para este uso en los EE.UU.) y *Giardia lamblia*, y su eficacia también se demostró contra otros parásitos y bacterias anaerobias (por ejemplo, *C. difficile*). En este trabajo, los autores resumen la información reciente acerca del potencial papel de esta droga en el tratamiento de las hepatitis crónicas por virus B y C.

## Mecanismo de acción y farmacocinética

La nitazoxanida ejerce un efecto inhibitorio directo sobre la reacción de transferencia de electrones dependiente de la enzima piruvato-ferredoxina oxidoreductasa, imprescindible para el metabolismo anaerobio de las bacterias anaerobias y de los protozoarios. Se han sugerido mecanismos de acción adicionales que incluirían otras enzimas o la interferencia en los mecanismos de defensa del hospedero frente a estos organismos. Su vida media plasmática es de 6 minutos a 37° C y es rápidamente desacetilada a su metabolito activo, la tizoxanida. Los únicos metabolitos detectables en plasma son la tizoxanida y su forma glucuronizada y un conjugado sulfurado. Los tiempos máximos y medios ( $T_{max}$  y  $T_{1/2}$ ) de la tizoxanida son 2 y 1.5 horas, respectivamente. La biodisponibilidad de la nitazoxanida aumenta al ingerirse con alimentos (más del 70%). Una vez desacetilada, es metabólicamente estable en la materia fecal, en tanto que la tizoxanida es el único metabolito rescatado en ésta 10 días luego de la administración por vía oral. La tizoxanida tiene escasa afinidad por las enzimas oxidasas del sistema citocromo P450, por lo que presenta pocas probabilidades de interacciones farmacológicas.

La nitazoxanida posee un bajo riesgo de efectos adversos cardiotóxicos. Tanto en estudios realizados en animales como en seres humanos se demostró una prolongación del intervalo QT corregido, y administrada en perros en dosis elevadas (25, 50 y 100 mg/kg/día) causó diarrea con repercusión sobre el apetito y el peso. Por otro lado, no demostró efectos mutagénicos ni teratogénicos en ratas o en conejos y se señaló su excreción por la leche en período de lactancia en ratas.

## Actividad de la nitazoxanida frente a la infección por virus de las hepatitis B y C

### Estudios experimentales

Luego del hallazgo casual de un efecto de la nitazoxanida y la tizoxanida contra los virus de las hepatitis B (VHB) y C (VHC),

éste fue confirmado en pruebas de cultivos celulares. Ambos agentes demostraron la inhibición sustancial del VHB con una concentración eficaz del 50% ( $CE_{50}$ ) de 0.12  $\mu$ M y 0.15  $\mu$ M y una concentración eficaz del 90% ( $CE_{90}$ ) de 0.83  $\mu$ M y 0.58  $\mu$ M, respectivamente. Al combinarse con otros agentes antivirales con actividad frente al VHB, como lamivudina y adefovir, mostraron un sinergia moderada, con una  $CE_{50}$  de 0.06  $\mu$ M y 0.03  $\mu$ M y una  $CE_{90}$  de 0.16  $\mu$ M y 0.11  $\mu$ M para nitazoxanida y tizoxanida, en igual orden. También se demostró su actividad frente a cepas de VHB con mutaciones de resistencia a lamivudina. La nitazoxanida reduce las proteínas del VHB sin afectar el proceso de transcripción de su ADN, con una  $CE_{90}$  menor de 1  $\mu$ M tanto frente el antígeno de de la VHB (HBeAg) como para el antígeno de superficie (HBsAg).

También se demostró el efecto inhibitorio de la nitazoxanida y de la tizoxanida frente al VHC genotipo 1, con una  $CE_{50}$  de 0.33  $\mu$ M y 0.25  $\mu$ M y una  $CE_{90}$  de 1.1  $\mu$ M y 1.0  $\mu$ M, respectivamente. Para las pruebas con el VHC genotipo 1b, la  $CE_{50}$  fue de 0.21  $\mu$ M para nitazoxanida y de 0.15  $\mu$ M para tizoxanida, en tanto que la  $CE_{90}$  fue de 0.93  $\mu$ M y 0.81  $\mu$ M, en igual orden. Se observó una sinergia moderada cuando la nitazoxanida se combinó con interferón- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ), con una  $CE_{50}$  de 0.07  $\mu$ M y una  $CE_{90}$  de 0.22  $\mu$ M. Las pruebas realizadas con un pretratamiento de 3 días con nitazoxanida sensibilizaron los replicones celulares a los efectos del IFN- $\alpha$  y se observó una  $CE_{50}$  de 0.03  $\mu$ M y una  $CE_{90}$  de 0.09  $\mu$ M.

Se intentó provocar la aparición de resistencia del VHC mediante el tratamiento de células de la línea Huh-7 que contenían replicones de VHC con concentraciones crecientes de nitazoxanida y tizoxanida por 24 semanas. No se observaron cambios en la susceptibilidad del virus a los efectos antivirales del IFN- $\alpha$ -2b, de ribavirina o de 2'-C-metil-citidina.

### Tratamiento de la hepatitis crónica por virus B

En un estudio abierto de 12 pacientes realizado para evaluar el papel de la nitazoxanida en el tratamiento de la hepatitis crónica por VHB, que incluyó 4 sujetos HBeAg positivo y 8 con HBeAg negativo, Rossignol y colaboradores administraron una dosis de 500 mg de nitazoxanida 2 veces por día durante 12 meses. En 3 de los 4 pacientes con HBeAg positivo, el antígeno se negativizó en un promedio de 3 meses. Los niveles de ADN de VHB disminuyeron en todos los pacientes HBeAg positivos y se alcanzaron niveles no detectables en 2 de ellos, incluso en un paciente se detectó la negativización del HBsAg luego de alcanzar niveles no detectables de ADN. Entre los 8 pacientes con

HBeAg negativo, 7 alcanzaron niveles no detectables de ADN y en 2 de éstos se produjo la negativización del HBsAg.

Los autores mencionan 2 casos clínicos que aportan datos sobre la actividad de la nitazoxanida en el tratamiento de la infección por VHB: en el primer caso, un paciente de 17 años con HBV, HBeAg positivo y nivel de 310 000 copias/ml de ADN de VHB, alanina transferasa (ALT) de 25 UI/ml, grado de inflamación de 3/18 y estadio de fibrosis de 1/6 por biopsia. El paciente fue tratado con 500 mg de nitazoxanida 2 veces/día por 5 meses, luego ésta se interrumpió por 3 meses por la elevación de los valores de la ALT y después se reinició con una dosis de 500 mg/día. Por otro lado, un paciente de 60 años con infección por VHB, HBeAg positivo, tratado durante 2 años con lamivudina en dosis de 100 mg/día y, luego, durante 1 año con 10 mg/día de adefovir, sin respuesta. Se agregó al tratamiento nitazoxanida en dosis de 500 mg, 2 veces/día, completando 2 años de tratamiento combinado.

Ambos pacientes normalizaron los valores de ALT, alcanzaron niveles indetectables de ADN VHB y negativizaron el HBeAg y HBsAg; en el segundo caso, además, se logró la conversión serológica con la aparición de anticuerpos anti-HBsAg. Estos resultados, señalan los autores, sugerirían que la nitazoxanida lograría mejores resultados que los antivirales de administración oral actualmente disponibles en el tratamiento de la hepatitis crónica por VHB.

#### **Tratamiento de la hepatitis crónica por virus C**

La primera vez que se evaluó el papel de la nitazoxanida en el tratamiento de la hepatitis crónica por VHC fue en un estudio a doble ciego y controlado con placebo de 50 pacientes infectados por VHC genotipo 4. Los sujetos fueron asignados a 500 mg de nitazoxanida 2 veces/día o placebo, durante 24 semanas. Entre los 23 participantes asignados a nitazoxanida, 7 (30%) presentaron respuesta al final del tratamiento (niveles séricos < 10 UI/ml de ARN VHC) y 4 (17%), respuesta virológica sostenida (RVS: niveles séricos de ARN VHC < 10 UI/ml a las 24 semanas de terminado el tratamiento). Ningún paciente del grupo placebo alcanzó la respuesta al final del tratamiento o la RVS. La droga fue bien tolerada.

En el estudio aleatorizado y controlado STEALTH C-1 se evaluaron los efectos de nitazoxanida combinada con peginterferón- $\alpha$ -2a (PEG) (terapia dual) y nitazoxanida con PEG- $\alpha$ -2a y ribavirina (terapia triple); estos esquemas se compararon con el tradicional de PEG- $\alpha$ -2a y ribavirina. Fueron incluidos 96 pacientes sin tratamiento previo, con HVC genotipo 4. La nitazoxanida se administró en dosis de 500 mg 2 veces/día por 48 semanas; el PEG- $\alpha$ -2a, en dosis de 180  $\mu$ g/semana por vía subcutánea desde la semana 13 a la 48 y la ribavirina, por vía oral en dosis de 1 000-1 200 mg/día, de acuerdo con el peso, desde la semana 13, por 36 semanas. Se obtuvo respuesta virológica rápida (niveles séricos indetectables de ARN a la cuarta semana de terapia combinada) en el 38%, 54% y 64% de los grupos de tratamiento tradicional, dual y triple, respectivamente. También se obtuvo una respuesta virológica completa temprana (niveles séricos indetectables de ARN a la duodécima semana de terapia combinada) en el 70%, 68% y 86%, en igual orden. La RVS fue del 50%, 61% y 79%, respectivamente.

En un tercer estudio (Rossignol y colaboradores), 44 pacientes con hepatitis crónica por VHC (40 con infección por genotipo 4, 3 por genotipo 1 y 1 por genotipo 2) recibieron tratamiento con 500 mg de nitazoxanida 2 veces/día, durante 4 semanas, luego de las cuales se agregaron 180  $\mu$ g/semana de PEG- $\alpha$ -2a por otras 36 semanas. Los porcentajes de respuesta virológica rápida, la respuesta virológica completa temprana y la RVS, a las 12 semanas

de finalizado el tratamiento, fueron de 59%, 82% y 80%, respectivamente. A las 24 semanas de terminado el tratamiento se alcanzó una RVS en los 3 pacientes con infección por el genotipo 1 del VHC y en el paciente con genotipo 2. La nitazoxanida fue bien tolerada y no aumentó la toxicidad del tratamiento.

En un cuarto estudio, 24 pacientes con infección crónica por VHC genotipo 4 que habían recibido tratamiento previo con IFN, sin respuesta, fueron tratados con nitazoxanida, PEG- $\alpha$ -2a y ribavirina. Se logró una RVS del 25% (3/12) en comparación con un 8% (1/2), en el que se repitió el tratamiento con el esquema tradicional (PEG- $\alpha$ -2a y ribavirina). La diferencia no fue estadísticamente significativa.

En los EE.UU. se lleva a cabo un estudio en pacientes con infección por VHC genotipo 1 que no respondieron a PEG. Según resultados preliminares, se obtuvo una RVT (reducción de los niveles séricos de ARN de 2 log<sub>10</sub> o más a la semana 12 de terapia combinada) en el 43% de los pacientes (9/12) frente a un 27% (3/11) de los que recibieron la terapia tradicional. Se planean estudios con nitazoxanida en pacientes coinfectados por VHC y VIH, que también presentan respuesta poco favorable al tratamiento tradicional de la infección por VHC.

#### **Mecanismo de acción antiviral de la nitazoxanida**

El factor de iniciación 2- $\alpha$  eucariótico fosforilado (FI 2- $\alpha$ ) es un mediador reconocido en la inmunidad celular del hospedero, cuyas concentraciones intracelulares aumentan ante la acción de la nitazoxanida que induce la fosforilación de la proteinquinasa activada por ARN. El IFN exacerbó el aumento de FI 2- $\alpha$  inducido por la nitazoxanida en las células tratadas con ambos agentes, lo que es consistente con los hallazgos de los estudios clínicos en cuanto a la mayor eficacia del tratamiento combinado. La nitazoxanida es mucho más selectiva en el efecto de fosforilación que el IFN, lo que explicaría la menor toxicidad de esta droga.

#### **Nuevas tiazolidas**

Entre los nuevos compuestos investigados se destaca el RM-4863, que posee una eficacia de aproximadamente 1 log<sub>10</sub> más que la nitazoxanida frente al VHC en modelos celulares; además, tendría baja toxicidad cardíaca, no parece ser mutagénico y tiene escasa a nula afinidad para las enzimas oxidasas del citocromo P450.

Para fines de 2008 se planean estudios para su evaluación en el tratamiento de la HVC en forma de comprimidos de liberación prolongada.

#### **Conclusiones**

La nitazoxanida ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de la HVB y la HVC tanto en modelos de cultivos celulares como en seres humanos. Actualmente se evalúan compuestos de segunda generación de liberación prolongada. Las tiazolidas son muy bien toleradas, con escasos efectos adversos leves. Su mecanismo de acción es un ejemplo interesante de interacción molécula-gen al interferir selectivamente con genes necesarios para la supervivencia del virus, lo que explicaría su perfil favorable de toxicidad. Este mecanismo de acción es similar al del IFN, y la nitazoxanida podría constituir una alternativa a aquel al combinarse con otros antivirales directos, con la ventaja de evitar la vía subcutánea de administración.

#### **Perspectivas**

Según los autores, las características de la nitazoxanida como su seguridad, su mayor eficacia en el tratamiento de la HVC al combinarse con otros antivirales y la aparente ausencia de resistencia, la hacen una candidata interesante como parte del tratamiento futuro de la HVC.

# Eficacia de la Nitazoxanida en la Diarrea Aguda por Rotavirus en los Niños

Resumen objetivo elaborado

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

## Nitazoxanide vs. Probiotics for the Treatment of Acute Rotavirus Diarrhea in Children: A Randomized, Single-Blind, Controlled Trial in Bolivian Children

de los autores

Teran CG, Teran-Escalera CN, Villarroel P

integrantes del

Pediatric Center Albina Patiño, Cochabamba, Bolivia; Simon I Patiño Foundation, Ginebra, Suiza; San Simon University, Cochabamba, Bolivia

El artículo original fue editado por

International Journal of Infectious Diseases (IJID)

Dic 2008

### **El tratamiento con nitazoxanida y probióticos fue eficaz en los lactantes con diarrea aguda por rotavirus y deshidratación moderada a grave.**

## Introducción

El rotavirus es el agente causal más frecuente de diarrea en los niños a nivel mundial y, en los países en vías de desarrollo, es causa de internación por diarrea con deshidratación grave. Según los autores, el 80% de las defunciones debidas a diarrea por rotavirus en la población pediátrica se producen en los países más pobres. Los pilares del tratamiento se basan en la rehidratación oral, la lactancia materna y la realimentación temprana. En diversos estudios clínicos se demostró la eficacia de los probióticos para la prevención y el tratamiento de la diarrea aguda, la disminución de la gravedad y la duración de las infecciones por rotavirus en los niños y de diarrea en los adultos.

La nitazoxanida tiene actividad contra los helmintos y protozoos intestinales y fue aprobada por la *Food and Drug Administration* de los EE.UU. para el tratamiento de la diarrea por especies de *Cryptosporidium* y *Giardia lamblia* en pacientes pediátricos en 2002, en tanto que la tizoxanida (el metabolito activo de la nitazoxanida) demostró un efecto citoprotector en las células infectadas por el rotavirus en estudios *in vitro*. Los ensayos a doble ciego y controlados con placebo, llevados a cabo en niños y adultos, comprobaron una reducción significativa en la duración promedio de la diarrea con la primera dosis de nitazoxanida en comparación con el placebo.

## Métodos

El diseño del estudio fue prospectivo, aleatorizado, a simple ciego y controlado con placebo, y se llevó a cabo entre agosto de 2007 y febrero de 2008 en un hospital pediátrico de Bolivia. El objetivo fue evaluar la eficacia de la nitazoxanida en comparación con una preparación de probióticos y un grupo control. Los criterios de inclusión abarcaron lactantes entre 28 días y 24 meses de ambos sexos con antecedentes de diarrea aguda acuosa por rotavirus de menos de 72 horas de duración y deshidratación moderada a grave. La diarrea acuosa se definió ante la presencia de al menos 3 deposiciones de consistencia líquida por día. Los participantes fueron asignados al azar a uno de tres grupos. El grupo 1 recibió nitazoxanida (15 mg/kg/día en dos dosis por 3 días), el grupo 2 fue tratado con una preparación de probióticos (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Bifidobacterium longum*, *Saccharomyces boulardii*) de 1.5 billones de células por gramo en dosis de 1 g dos veces por día, por 5 días (media 4.2 días), en tanto que el grupo 3 fue asignado a soluciones de rehidratación por vía oral o sistémica. Los grupos

1 y 2 también recibieron soluciones de rehidratación, por las mismas vías.

Los padres o cuidadores desconocían la asignación a los grupos. Los pacientes fueron alimentados según su edad: aquellos menores de 6 meses recibieron lactancia materna o fórmulas lácteas, mientras que a los mayores de 6 meses además se les incorporaron alimentos sólidos basados en pollo, papas, arroz, zanahorias y aceite vegetal. Ningún participante recibió leche deslactosada, suplementos vitamínicos o cinc.

Se realizaron cultivos de materia fecal y examen microscópico de las heces para las bacterias enteropatógenas comunes y pruebas inmunocromatográficas para rotavirus y adenovirus. Las enfermeras registraron el número y la consistencia de las deposiciones, la presencia de fiebre, vómitos y los probables efectos adversos. Después del alta, se realizó una consulta de seguimiento dentro de las 48 a 72 horas. La recurrencia de la diarrea se consideró un criterio de exclusión ulterior. El estado nutricional se evaluó según el puntaje Z y las tablas de la Organización Mundial de la Salud para los países en vías de desarrollo. Para clasificar el grado de deshidratación se empleó la escala clínica de Fortin y Parent.

En cuanto al análisis estadístico, los datos se presentaron como media, mediana, rango de intercuartiles (RIC) y desvío estándar. Se utilizaron las pruebas de  $\chi^2$  para proporciones, no paramétrica de Wilcoxon para las medianas, de la t de Student para las medias y de Kruskal-Wallis. También se realizó un análisis de supervivencia adicional para comparar la eficacia de la nitazoxanida y los probióticos según la prueba de Wilcoxon.

## Resultados

Se incluyeron en el estudio 147 pacientes pediátricos con diarrea aguda secundaria a infección por rotavirus, internados entre agosto de 2007 y febrero de 2008. No hubo diferencias entre los grupos respecto de la edad y el sexo. La duración de la internación fue significativamente inferior en los grupos de nitazoxanida (81 horas, RIC 61.5-97) y de probióticos (72 horas, RIC 56-101) en comparación con el grupo control (108 horas, RIC 77-119). La duración de la diarrea también fue significativamente inferior en los grupos de nitazoxanida (54 horas, RIC 30-68.5) y de probióticos (48 horas, RIC 46-76) en comparación con el grupo control (79 horas, RIC 56-91.5). La duración promedio de la diarrea a partir de la primera dosis de nitazoxanida fue más corta (26 horas) en comparación con el grupo de probióticos

(41 horas), pero la diferencia no fue estadísticamente significativa.

No se hallaron discrepancias estadísticamente sustanciales entre los grupos con respecto a la presencia de fiebre, vómitos y número de deposiciones diarias. El único efecto adverso informado fue la coloración amarillenta de los líquidos corporales asociada con el uso de la nitazoxanida.

El análisis de supervivencia mostró que la duración de la diarrea y de la internación fueron significativamente más breves en los grupos de nitazoxanida y probióticos con respecto al grupo control ( $p = 0.0113$  y  $p = 0.0227$ , respectivamente). En la consulta de seguimiento después de 48 horas del alta no se informó recurrencia de la diarrea en los pacientes que concluyeron el estudio.

### **Discusión y conclusión**

Comentan los autores que los resultados del presente estudio confirmaron los efectos beneficiosos de la nitazoxanida y de los probióticos, con una disminución significativa en la duración de la diarrea y de la internación en comparación con un grupo control. Se hallaron diferencias pequeñas a favor de la nitazoxanida con respecto a los probióticos en la duración promedio de la diarrea a partir de la primera dosis, pero sin significación estadística.

Como limitaciones se señalan que el examen de la materia fecal se realizó dentro de las primeras 24 horas de internación,

lo que aumentó la duración de las internaciones, y que la prueba empleada para el diagnóstico de la infección por rotavirus y adenovirus tiene baja sensibilidad en comparación con la reacción en cadena de la polimerasa.

Los autores consideran que la nitazoxanida constituye una buena opción terapéutica para la diarrea por rotavirus, ya que demostró ser eficaz, segura, de costo accesible y con adecuada adhesión por parte de los padres y niños. Destacan que la vacuna contra el rotavirus constituye la mejor herramienta para disminuir la morbilidad y la mortalidad de las infecciones por rotavirus y su incorporación en los programas de vacunación por parte de muchos países resultó en costos aún más bajos que los de los probióticos y la nitazoxanida. Sin embargo, no está disponible en los programas de vacunación de los países con menos recursos, como Bolivia. La nitazoxanida y los probióticos son buenas alternativas en el tratamiento de los pacientes internados por infecciones por rotavirus en los lugares en los que no está disponible la vacuna, para aquellos que no pueden ser vacunados o no logran la inmunidad apropiada. Si bien los resultados preliminares demuestran la eficacia de la nitazoxanida, es necesaria la realización de estudios con un mayor número de casos.

En conclusión, el tratamiento con nitazoxanida y probióticos fue eficaz en los lactantes internados con diarrea aguda por rotavirus y deshidratación moderada a grave.

# La Nitazoxanida es un Agente Nuevo contra la Hepatitis C

Resumen objetivo elaborado

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

**Nitazoxanide: Beyond Parasites Toward a Novel Agent for Hepatitis C**

de los autores

**Darling JM, Fried MW**

integrantes de la

University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, EE.UU.

El artículo original fue editado por

**Gastroenterology**

Ene 2009

**La nitazoxanida posee propiedades antivirales contra la hepatitis B y C, descubiertas por casualidad cuando el fármaco se evaluó como posible tratamiento de la criptosporidiosis en pacientes con VIH coinfectados por VHB o VHC. Asimismo, por estudios de la terapéutica de la diarrea infecciosa efectuados en Egipto se vio facilitada la evaluación de la NTZ como parte del tratamiento de la hepatitis C crónica. Esta población presenta alta prevalencia de infección por VHC, genotipo 4, debido a la inmunización masiva contra la esquistosomiasis efectuada en la década del 50.**

La nitazoxanida (NTZ), un tiazólico con actividad contra las bacterias anaerobias, protozoos y virus, fue la primera droga aprobada en los EE.UU. para el tratamiento de la infección por *Cryptosporidium parvum*. Las propiedades antivirales contra los virus de las hepatitis B (VHB) y C (VHC) fueron descubiertas por casualidad cuando este fármaco se evaluó como posible tratamiento de la criptosporidiosis en pacientes con VIH coinfectados por VHB o VHC. Asimismo, por estudios de la terapéutica de la diarrea infecciosa efectuados en Egipto se vio facilitada la evaluación de la NTZ como parte del tratamiento de la hepatitis C crónica. Esta población presenta alta prevalencia de infección por VHC, genotipo 4, debido a la inmunización masiva contra la esquistosomiasis efectuada en la década del 50.

A pesar de la abundante literatura acerca de la NTZ como agente antiparasitario eficaz y seguro, en el año 2008 se ha informado acerca de sus características como agente antiviral en pacientes infectados por VHC. Esta información se obtuvo de un estudio a doble ciego y controlado con placebo efectuado en 50 pacientes con VHC genotipo 4, tratados con NTZ como monoterapia (500 mg, dos veces al día) durante 24 semanas. El 30% de los pacientes presentó respuesta al finalizar el tratamiento y el 17% mostró respuesta virológica sostenida.

En otro estudio aleatorizado y controlado con placebo, que evaluó la eficacia de la NTZ en combinación con peginterferón (PEG) y ribavirina (RIB), se analizaron pacientes infectados por VHC, genotipo 4, tratados con NTZ como monoterapia por 12 semanas. Posteriormente, los sujetos fueron aleatorizados para la administración de PEG más NTZ (terapia dual) o PEG más RIB más NTZ (terapia triple) por 36 semanas. Otro grupo recibió dosis estándar de PEG y RIB durante 48 semanas. Se verificó una rápida respuesta virológica (definida como ARN de VHC indetectable a la cuarta semana de terapia combinada) en el 38% de los pacientes del grupo tratado con la terapéutica estándar, del 54% en el grupo que recibió la terapia dual y del 64% en el grupo asignado a la terapia triple. También se verificó respuesta virológica completa y temprana (es decir, ARN de VHC indetectable a las 12 semanas de terapia combinada) en el 70%, 68% y 86% de los pacientes, respectivamente, y respuesta virológica sostenida, luego de 24 semanas de finalizado el tratamiento, en el 50%, 61% y 79% de los sujetos, en igual orden. Así, los resultados obtenidos con la terapia triple fueron superiores a los del tratamiento estándar.

En relación con los efectos adversos, se observó mayor incidencia de anemia entre los pacientes tratados con RIB. Por lo

tanto, los autores sostienen que el tratamiento con NTZ junto con PEG y RIB aumentan la tasa de respuesta virológica sostenida y de respuesta virológica rápida sin incrementar los efectos adversos, en comparación con la terapia estándar.

Según los investigadores, la fundamentación para utilizar NTZ como monoterapia por 12 semanas parece relacionarse con el mecanismo de acción a nivel celular que se ha propuesto, ya que se ha observado que esta droga inhibe la replicación viral del VHC (genotipos 1a y 1b) en el sistema replicador. También se verificó que el pretratamiento con NTZ por 3 días, seguido de la terapéutica con NTZ e interferón, ha resultado en una disminución de 3 veces en el ARN viral. Además, se ha propuesto que la NTZ aumenta la fosforilación de la proteínquinasa (PKR) dependiente del ARN de doble cadena e induce el factor de iniciación eucariótico 2  $\alpha$  (eIF2 $\alpha$  [eukaryotic initiation factor]), considerado importante en la respuesta inmune innata. A su vez, se ha observado que la PKR desempeña un papel esencial en la defensa antiviral del huésped, dado que fosforila el eIF2 $\alpha$  en respuesta a la infección viral de una célula, que concluye con la inhibición de la de traducción del ARN viral. En gran cantidad de estudios se demostró que las proteínas del VHC se pueden unir directamente a la PKR y, de esta forma, determinan la inhibición de la autofosforilación y el ocultamiento de la región determinante de la sensibilidad del interferón. Respecto de esta interacción entre el virus y el huésped, se ha verificado que la NTZ parece aumentar la respuesta del interferón contra el virus.

Los autores señalan una serie de limitaciones del estudio, como la ausencia de condición a doble ciego (tanto para los médicos como para los pacientes) y el hecho de que sólo se haya considerado el genotipo 4 del VHC. Por otro lado, la respuesta virológica sostenida del PEG y la RIB para el genotipo 4 fue intermedia, respecto de la obtenida para los genotipos 2 y 3. Sin embargo, se observó que los pacientes en los que se llevó a cabo el estudio presentaron tasas mayores de respuesta frente a la infección por el genotipo 4, que probablemente se relacionó con la etnia (pacientes provenientes de Oriente Medio) o con la infección por el genotipo 4a. Otra limitación fue que el grupo estándar presentó un índice de masa corporal mayor que el resto de los grupos, aspecto que pudo haber afectado la respuesta al PEG y a la RIB.

Según los investigadores, la población estadounidense presenta tasas de respuesta variable a la terapéutica frente a la infección por el VHC, en tanto que la población afroamericana

debería ser un foco de estudios de tratamiento de la hepatitis C crónica.

Por otro lado, en este estudio sólo se incluyó un 5% de pacientes con cirrosis o fibrosis avanzada. Asimismo, dos de los estudios de fase II que se llevarán a cabo en los EE.UU. en pacientes infectados por el genotipo 1, no tratados y que tampoco respondieron a terapéuticas previas, incluirán sujetos con cirrosis compensada, lo que podrá determinar una correcta evaluación de la eficacia y seguridad del PEG y la RIB en esta población con bajas tasas de respuesta.

En relación con el estudio ya comentado, la respuesta virológica rápida ha sido mayor en el grupo tratado con la terapia triple, respecto del grupo estándar (68% contra 38%, respectivamente,  $p = 0.048$ ). A pesar de que la respuesta virológica rápida es uno de los factores que mejor predice la respuesta al tratamiento, en comparación con el genotipo; según los expertos, la validez de su uso debe evaluarse luego de superada la semana 16 de tratamiento.

Por otro lado, afirman que es difícil establecer el papel de la RIB, ya que se observó una tasa de recaída del 15% en el grupo tratado con doble terapia, del 4% en el grupo de la terapia triple y del 33% en el grupo que recibió la terapia estándar. A partir de lo expuesto, infieren que el agregado de NTZ al tratamiento disminuye la tasa de recaídas. Recientemente se ha presentado información preliminar de un estudio efectuado en 40 pacientes no tratados, que durante 4 semanas recibieron NTZ, seguida de 36 semanas de terapia dual con PEG  $\alpha$ -2a y NTZ. Al comparar los resultados con los obtenidos de contro-

les históricos, se observó que la respuesta virológica sostenida con la fase de inducción abreviada, y sin RIB, fue del 80% (resultado similar al obtenido en el estudio descrito de la terapia triple). Por lo tanto, se postula una fase de inducción de 4 semanas con NTZ y una evaluación más profunda de los efectos de la RIB en los regímenes con NTZ.

En conclusión, este estudio demostró resultados respecto de la infección por el genotipo 4 del VHC que necesitan mayor evaluación. En segundo lugar, los autores del estudio comentado sostienen que la NTZ puede ser considerada parte del tratamiento del VHC como terapia combinada con PEG y RIB.

Un aspecto importante a tener en cuenta, señalan los autores, es si la NTZ posee la potencia suficiente para incrementar la respuesta terapéutica en pacientes con enfermedad de difícil tratamiento, como la presencia de infección por el genotipo 1, la población afroamericana, la viremia elevada y el antecedente de refractariedad al tratamiento con PEG y RIB. Por otro lado, se ha propuesto el uso de NTZ junto con agentes de tratamiento específico del VHC con resultados promisorios, ya que se ha observado que la NTZ posee mayor protección contra las cepas virales resistentes, efectos sinérgicos en la replicación del VHC al combinarse con agentes antivirales directos y actividad contra variantes comunes resistentes a las drogas que surgen de la presión selectiva de la polimerasa y de los inhibidores de la proteasa.

Por último, afirman que el PEG y la RIB constituyen las piedras angulares del tratamiento de la hepatitis C, aunque la NTZ parece haber ganado terreno en lo que respecta al tratamiento de esta infección.

# El Agregado de Nitazoxanida Mejora la Respuesta Viroológica en el Tratamiento de la Hepatitis C Crónica

Resumen objetivo elaborado

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

**Improved Virologic Response in Chronic Hepatitis C Genotype 4 Treated with Nitazoxanide, Peginterferon, and Ribavirin**

de los autores

**Rossignol JF, Elfert A, El-Gohary Y, Keeffe EB**

integrantes de la

Stanford University Medical Center, Stanford, EE.UU.; University of Tanta, Tanta, Egipto;  
University of Alexandria, Alexandria, Egipto

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

**Gastroenterology**

136(3):856-862, Mar 2009

**El agregado de nitazoxanida al tratamiento convencional de la hepatitis C crónica con interferón y ribavirina se asocia con aumento de la tasa de respuesta virológica sin incremento en el índice de efectos adversos.**

## Introducción

La hepatitis C crónica (HCC) compromete a 170 millones de personas en todo el mundo y se asocia con alta morbilidad y mortalidad. Como consecuencia de estos factores epidemiológicos y de la respuesta subóptima al tratamiento convencional con interferón pegilado y ribavirina, se ha extendido la investigación de nuevos esquemas terapéuticos. Entre ellos se destaca la nitazoxanida (NTZ), fármaco utilizado originalmente como antiparasitario para el tratamiento de la infestación por *Cryptosporidium parvum* y *Giardia lamblia*.

Durante los estudios iniciales, se observó que los pacientes con criptosporidiosis coinfectados por los virus de la inmunodeficiencia humana y de la hepatitis C que recibían NTZ experimentaban un descenso en los niveles séricos de la alanina aminotransferasa (ALT) durante el tratamiento prolongado. A partir de este hallazgo, se evaluó la actividad antiviral de la NTZ y de su metabolito activo, la tizoxanida, sobre distintos genotipos del virus de la hepatitis C y se comprobó la inhibición de la replicación viral incluso a concentraciones submicromolares.

De acuerdo con los datos disponibles, el mecanismo de acción de la NTZ se basa en la inducción de la fosforilación de una proteinquinasa activada por ARN bicatenario. Este proceso desencadena el incremento intracelular de la concentración del factor de iniciación 2alfa fosforilado, que es un mediador esencial de la respuesta inmune celular del hospedero.

En función de los resultados de ensayos anteriores, los autores evaluaron en este trabajo la seguridad y la eficacia antiviral de la NTZ en combinación con el interferón pegilado  $\alpha$ -2a (IFNp- $\alpha$ 2a), en asociación con ribavirina o sin ella, para el tratamiento de la HCC en individuos infectados por el genotipo 4 del virus.

## Pacientes y métodos

Se incluyeron sujetos mayores de 18 años infectados por el genotipo 4 del virus de la hepatitis C que presentaban una biopsia hepática compatible con signos de HCC. Se consideraron criterios de exclusión, el fracaso de un tratamiento previo con IFN, la imposibilidad de utilizar medicación por vía oral, la presencia de otras causas de compromiso hepático, la coinfección por el virus de la hepatitis B, el consumo de alcohol mayor de 40 g diarios y la presencia de comorbilidades que pueden impedir la realización de un tratamiento completo.

Formaron parte de este ensayo controlado 96 participantes procedentes de dos centros universitarios de Egipto. La población fue dividida de manera aleatoria en tres cohortes: el grupo 1 (n = 40) recibió tratamiento convencional con 180  $\mu$ g semanales de IFNp- $\alpha$ 2a y una dosis diaria de ribavirina ajustada al peso corporal durante 48 semanas; el grupo 2 (n = 28) fue tratado con monoterapia de inducción con 500 mg de NTZ administrados dos veces al día con las comidas durante 12 semanas, sucedido por un tratamiento con la asociación de NTZ y 180  $\mu$ g semanales de IFNp- $\alpha$ 2a a lo largo de otras 36 semanas; y el grupo 3 (n = 28), con características semejantes al grupo 2, pero con el agregado de 1 000 a 1 200 mg diarios de ribavirina durante la segunda etapa de tratamiento.

Se registraron los efectos adversos y su magnitud, así como su presunta asociación con el esquema terapéutico. Se redujo la dosis de IFNp- $\alpha$ 2a en los pacientes que presentaron plaquetopenia o neutropenia, con suspensión del tratamiento en los casos en que se alcanzaron niveles menores de 25 000/mm<sup>3</sup> o 500/mm<sup>3</sup>, respectivamente. Del mismo modo, se redujo o suspendió la administración de ribavirina en presencia de niveles de hemoglobina por debajo de 10 g/dl o 8.5 g/dl, respectivamente.

Se llevaron a cabo controles clínicos y bioquímicos cada 4 semanas durante el tratamiento y a las 4, 8, 12 y 24 semanas posteriores a la finalización del protocolo. Se definió como parámetro de eficacia principal a la respuesta virológica sostenida (RVS) observada 24 semanas después de la finalización del tratamiento. Entre los parámetros secundarios se consideraron las tasas de respuesta virológica rápida (RVR), completa y final. Del mismo modo, se calcularon los índices de normalización de la ALT en distintas etapas del estudio.

Todos los datos reunidos fueron procesados estadísticamente sobre la base del protocolo por intención de tratar y los abandonos del tratamiento se consideraron fracasos terapéuticos.

## Resultados

Los análisis de eficacia y seguridad se realizaron sobre los 96 participantes que recibieron al menos una dosis de tratamiento. Las características demográficas e infectológicas de los pacientes que integraban los tres grupos fueron similares, con la excepción de un índice de masa corporal (IMC) significativamente inferior entre los miembros del grupo 3 (p = 0.04).

Los autores afirman que la RVS fue más acentuada entre los

sujetos que recibieron el tratamiento combinado con los tres fármacos, en comparación con la terapia convencional ( $p = 0.023$ ). Si bien la asociación de NTZ e IFNp- $\alpha 2a$  también resultó superior al tratamiento estándar, la diferencia no alcanzó significación estadística.

Asimismo, la RVR fue más pronunciada en el grupo 2 que entre los sujetos tratados con la terapia convencional ( $p = 0.048$ ), aunque no se observaron diferencias relevantes en la respuesta virológica completa y la tasa de respuesta al final del tratamiento. De este modo, el promedio de la reducción en la carga viral desde el inicio hasta el control de la RVR fue de  $-2.86 \log_{10}$  UI/ml (grupo 1),  $-3.74 \log_{10}$  UI/ml (grupo 2) y  $-4.50 \log_{10}$  UI/ml (grupo 3). Además, los investigadores señalan que la ALT se normalizó en casi todos los participantes de los tres grupos, en forma paralela con la pérdida de niveles detectables de ARN viral.

En cuanto a la respuesta virológica, destacan que durante la monoterapia de inducción con NTZ se verificó, en los grupos 2 y 3, una reducción leve pero significativa de la carga viral desde el inicio hasta la semana 12 ( $p = 0.032$ ), sin asociación con una mejoría global de los niveles de ALT en esta etapa.

En relación con el análisis de variables múltiples, los expertos aseguran que el nivel inicial bajo de carga viral se correlacionó de modo independiente con una mayor frecuencia de RVS sólo en el grupo 1 ( $p = 0.008$ ). En cambio, no resultaron factores predictores de la RVS los demás parámetros evaluados, como la raza, la edad, el sexo, el peso, el IMC, la ALT inicial, la dosis relativa de ribavirina y el origen del paciente.

De todos modos, se efectuó un subanálisis de la respuesta virológica con la exclusión de los pacientes que abandonaron el tratamiento o no adhirieron a la terapia, sin que se observaran cambios en los resultados de la RVS y de las tasas de respuesta a lo largo del protocolo. Asimismo, en el contexto de las diferencias significativas en el IMC observadas en el grupo 3, se realizó un análisis separado con la estratificación de los sujetos en función de este parámetro. En todos estos subgrupos, el tratamiento con NTZ se asoció con mayor RVS respecto de la terapia convencional, si bien esta diferencia no alcanzó significación estadística, probablemente por la poca cantidad de participantes.

Por otra parte, los efectos adversos de mayor prevalencia fueron hematológicos, como la trombocitopenia y la neutropenia. Entre los individuos que recibieron ribavirina, los autores describen mayor tasa de anemia ( $p = 0.002$ ). En total, 8 participantes (5 del grupo 1 y otros 3 en el grupo 2) abandonaron el tratamiento por los efectos no deseados, mientras que 11 pacientes debieron reducir las dosis, en especial por citopenias.

## Discusión y conclusiones

Los expertos aseguran que el tratamiento combinado con IFNp- $\alpha 2a$ , ribavirina y NTZ durante 36 semanas, precedido por 12 semanas de inducción con monoterapia con NTZ, se asoció

con una RVS del 79% en individuos con HCC debida al genotipo 4 del virus causante, en comparación con una tasa del 50% lograda con 48 semanas de terapia convencional ( $p = 0.023$ ). El uso de NTZ, por otra parte, no se relacionó con más efectos adversos. Asimismo, la mayor RVS observada entre los sujetos tratados con NTZ se asoció con tasas de RVR más elevadas y con un descenso más pronunciado de la carga viral después de 4 semanas de tratamiento combinado. Por otro lado, destacan que el empleo de NTZ también se asoció con menores índices de recaída respecto de la terapia convencional.

De todos modos, los autores reconocen, entre otras limitaciones de este estudio clínico de fase II, que fueron pocos los participantes incluidos en la evaluación. Además, conjeturan que la falta de un diseño a doble ciego pudo influir en la adhesión de los individuos a la terapia. De la misma manera, advierten que todos los sujetos se encontraban infectados por el genotipo 4 del virus de la hepatitis C, correspondiente al 90% de los casos de infección en Egipto, donde la HCC tiene una prevalencia del 15%. Sin embargo, afirman que en general la RVS para este genotipo es similar o levemente superior a la obtenida para el genotipo 1 y algo menor que la lograda para los genotipos 2 y 3. En los estudios de laboratorio publicados previamente, se ha demostrado que la NTZ es un inhibidor de la replicación viral de los replicones de los genotipos 1a y 1b, así como de los clones del genotipo 2, por lo que es probable que su eficacia antiviral alcance a los pacientes infectados con estos genotipos.

Por otra parte, los autores justifican la inducción con monoterapia con NTZ en una experiencia piloto efectuada con anterioridad, en la cual se demostró la eficacia de esta estrategia antes de la administración de IFNp- $\alpha 2a$ . Sin embargo, se desconoce la duración adecuada de esta fase inicial, si bien se seleccionó un período de 12 semanas como una estimación conservadora para optimizar los beneficios potenciales. En estudios posteriores, se observó que la reducción de esta etapa a 4 semanas no parece asociarse con cambios en la RVS.

A pesar de que el mecanismo de acción de la NTZ sobre los protozoarios y las bacterias anaerobias se basa en sus acciones sobre las reacciones de oxidorreducción, se estima que la acción antiviral se debe a la inducción de la fosforilación de una proteínquinasa activada por ARN bicatenario. Este proceso desencadena un incremento intracelular de la concentración del factor de iniciación  $2\alpha$  fosforilado, mediador esencial de la respuesta inmune celular del hospedero. Este proceso sólo se produce en las células infectadas por el virus de la hepatitis C, lo cual parece explicar su baja tasa de toxicidad. Por otra parte, la NTZ no se asocia con la aparición de resistencia viral.

De este modo, concluyen los autores, el agregado de este fármaco al tratamiento de la HCC se relaciona con incremento en la RVS y se aguardan estudios futuros para evaluar estos resultados en los pacientes infectados por el genotipo 1.

# Señalan la Eficacia del Tratamiento de la Hepatitis Viral Crónica con Nitazoxanida o sus Derivados

Resumen objetivo elaborado

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

**Treatment of Chronic Viral Hepatitis with Nitazoxanide and Second Generation Thiazolides**

de los autores

**Keeffe EB y Rossignol JF**

Romark Institute for Medical Research, Tampa y otros centros participantes; EE.UU.

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

**World Journal of Gastroenterology**

15(15):1805-1808, Abr 2009

**La nitazoxanida es una tiazolida con actividad antiviral sobre los virus de las hepatitis B y C, tanto como monoterapia como en asociación con el interferón. Este fármaco y sus derivados representan una alternativa terapéutica en evaluación.**

## Introducción

La nitazoxanida es la primera tiazolida aprobada en los EE.UU. para el tratamiento de las infestaciones por *Cryptosporidium parvum* y *Giardia lamblia* en pacientes inmunocompetentes. De acuerdo con los resultados de algunos estudios básicos y clínicos, se considera que este fármaco puede ser útil para el tratamiento de las infecciones crónicas por los virus de las hepatitis B (HBV) y C (HCV).

En esta revisión, los autores se propusieron evaluar los ensayos de fase II en los que se describió el uso de nitazoxanida en asociación con el interferón pegilado (IFNpeg) y la ribavirina para el tratamiento de la HCV, por un lado, y las experiencias preliminares de su empleo para la terapia de la HBV, por el otro.

## Farmacología

Si bien la actividad antibacteriana y antiparasitaria de la nitazoxanida se debe a la inhibición directa de la piruvato-ferrodoxina oxidoreductasa, sus acciones antivirales se atribuyen a la estimulación de una proteínquinasa activada por ARN bicatenario. La activación de esta enzima, un mediador de la respuesta celular antiviral inducido por el IFN, provoca la fosforilación de su sustrato natural, el factor de iniciación eucariota 2- $\alpha$  (FIE2 $\alpha$ ). Dado que se considera que la nitazoxanida es un modulador de la respuesta antiviral del hospedero, la posibilidad de generar resistencia es menor que para aquellos fármacos que ejercen sus acciones por efectos directos sobre las funciones virales.

Después de la detección fortuita de los efectos antivirales de la nitazoxanida en los pacientes con sida y criptosporidiosis, en los cuales coexistía una hepatitis viral, estas acciones fueron confirmadas en distintos ensayos *in vitro*. Tanto la nitazoxanida como su metabolito, la tizoxanida, son inhibidores del HBV, tanto cuando se las utiliza como monoterapia como cuando se emplean en asociación sinérgica con otros antivirales útiles frente al HBV como la lamivudina o el adefovir. Del mismo modo, la nitazoxanida y la tizoxanida se relacionan con efectos inhibitorios sobre el HCV, tanto en las células con replicones de los genotipos 1a y 1b como en cultivos celulares infectados por el genotipo 2a.

Asimismo, en modelos de replicones de este virus, se ha demostrado que el tratamiento previo con nitazoxanida se asocia con mayor sensibilidad viral a los efectos del IFN. Se destaca que, en experiencias de exposición de hasta 24 semanas a concentraciones crecientes de nitazoxanida y tizoxa-

nida, no se describió un incremento de la resistencia a IFN, ribavirina o 2'-C-metil-citidina.

## Tratamiento de la HCV

Los autores describen un primer estudio de fase II, publicado en 2008, de diseño aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo, en el que se administraron 500 mg de nitazoxanida en dos tomas diarias para el tratamiento de pacientes con infección crónica por HCV genotipo 4. El 30% de los participantes (n = 23) presentó respuesta virológica con carga viral no detectable hasta 24 semanas después de la finalización del esquema terapéutico. Se destaca que este ensayo fue el primero en el cual se empleó el fármaco durante un tiempo más prolongado que el previsto para la criptosporidiosis y la giardiasis. Asimismo, la proporción de efectos adversos gastrointestinales leves fue similar a la del placebo.

Por otra parte, en el trabajo STEALTH C-1, de diseño aleatorizado, a doble ciego, controlado con placebo y de 36 semanas de duración, se compararon los efectos de la asociación de nitazoxanida e IFNpeg, en combinación con ribavirina o sin ella, con los del esquema terapéutico convencional con IFNpeg y ribavirina en sujetos con infección por el genotipo 4 del HCV. El esquema triple de tratamiento se asoció con la reducción de la carga viral a concentraciones indetectables en el 64% de los sujetos durante las 4 primeras semanas y en el 86% de los casos hacia la semana 12 del protocolo. Estos niveles se mantuvieron en el 79% de los participantes después de 24 semanas de concluida la administración de los fármacos (p = 0.023 en comparación con la terapia convencional).

En un tercer ensayo de diseño abierto (n = 44), publicado en 2008, se evaluaron los efectos del tratamiento constituido por una fase de preinclusión de monoterapia con nitazoxanida durante 4 semanas, sucedida por 36 semanas de terapia combinada con este fármaco e IFNpeg. Al utilizar los resultados del estudio STEALTH C-1 como controles históricos, se observó respuesta viral sostenida del 80%, con la inclusión de algunos pacientes infectados por los genotipos 1 y 2. Tanto en este trabajo como en el estudio STEALTH C-1, la administración de nitazoxanida en combinación con IFNpeg, en asociación con ribavirina o sin ella, se relacionó con bajo índice de recaídas. Por lo tanto, se estima que la nitazoxanida puede sustituir a la ribavirina en la disminución de la incidencia de recaídas.

Si bien estos estudios efectuados en pacientes egipcios infectados predominantemente por el genotipo 4 despertaron el in-

terés de la comunidad científica, los investigadores señalan que deben llevarse a cabo más trabajos en los cuales se compare la nitazoxanida con el tratamiento convencional en individuos infectados por el genotipo 1. En este contexto, recuerdan que se encuentran en curso dos ensayos de fase II de estas características en los EE.UU., tanto en sujetos sin tratamiento previo como en pacientes sin respuesta terapéutica a la terapia combinada con IFNpeg y ribavirina.

Asimismo, en un tercer trabajo de fase II en curso se evalúa una formulación de 675 mg de nitazoxanida de liberación prolongada, en un régimen de una o dos dosis diarias. El perfil farmacocinético parece superior al de las tabletas convencionales, ya que se obtienen mayores niveles plasmáticos como el incremento del área bajo la curva de aproximadamente un 70%. En un análisis provisional se confirmó mayor media de la reducción en la carga viral desde el inicio del tratamiento hasta la semana 8 del protocolo con la administración de dosis altas de esta formulación, sin aumento de la toxicidad gastrointestinal.

### Tratamiento de la HBV

Según algunas publicaciones preliminares, la nitazoxanida parece un fármaco eficaz para el tratamiento de la infección por HBV. Así, en al menos dos estudios, la administración de 500 mg en dos tomas diarias se asoció con disminución de la carga viral en pacientes HBeAg positivos y con la ausencia de ADN viral detectable en sujetos HBeAg negativos. Además, la nitazoxanida se relaciona con mayor tasa de negativización del HBsAg que los demás fármacos empleados para el tratamiento de la infección por HBV. Dada la similitud entre los mecanismos de acción de la nitazoxanida y del IFN, los autores estiman que la nitazoxanida, como monoterapia o en asociación con inhibidores de los

nucleótidos, puede incrementar la tasa de eliminación del HBsAg, que se considera el principal objetivo de este tratamiento.

### Discusión y conclusiones

La nitazoxanida es un fármaco activo sobre los HBV y HCV, tanto en experiencias *in vitro* como en pacientes con estas infecciones. Sus efectos sobre el HCV parecen mediados por la regulación de una proteinkinasa y la fosforilación del FIE2 $\alpha$ , con aumento de los mecanismos antivirales naturales y sin inducción de resistencia. Por otra parte, se han identificado nuevas tiazolidas de segunda generación, con mayor actividad antiviral y sin efectos intrínsecos antiparasitarios o antibacterianos. Estos nuevos medicamentos se encuentran en estudio preliminar en modelos experimentales con replicones. Asimismo, estos fármacos presentan un adecuado perfil de seguridad con baja incidencia de efectos adversos gastrointestinales.

Entre los potenciales usos futuros de la nitazoxanida en el tratamiento de la infección crónica por HCV, se señala la posibilidad de reducir la duración de los esquemas convencionales con IFNpeg. Del mismo modo, debido a su mecanismo de acción similar, se considera que en los esquemas combinados podría utilizarse una menor dosis de IFNpeg. Por otra parte, si bien se requiere la confirmación con otros estudios, la alta tasa de respuesta viral sostenida de la terapia de IFNpeg y nitazoxanida permite suponer que este fármaco puede sustituir a la ribavirina y evitar la toxicidad hematológica asociada con este inhibidor de los nucleósidos. De la misma manera, concluyen los autores, podría utilizarse la nitazoxanida junto con una dosis reducida de IFNpeg o sin él, en asociación con un inhibidor de la proteasa o de la polimerasa, como parte de un esquema combinado para el tratamiento de la hepatitis crónica por HCV.

# Demuestran la Actividad de la Nitazoxanida y sus Derivados sobre *Trypanosoma cruzi* y *Leishmania mexicana*

Resumen objetivo elaborado

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

**Nitazoxanide, Tizoxanide and a new Analogue [4-Nitro-N-(5-Nitro-1,3-Thiazol-2-yl)Benzamide; NTB] Inhibit the Growth of Kinetoplastid Parasites (*Trypanosoma cruzi* and *Leishmania mexicana*) *in Vitro***

de los autores

**Chan-Bacab MJ, Hernández-Núñez E y Navarrete-Vázquez G**

integrantes de la

Universidad Autónoma de Campeche, Campeche; Universidad Autónoma del Estado de Morelos, Cuernavaca; México

El artículo original, compuesto por 2 páginas, fue editado por

**Journal of Antimicrobial Chemotherapy**

63(6):1292-1293, Jun 2009

**De acuerdo con los resultados de este estudio *in vitro*, la nitazoxanida y sus derivados constituyen una fuente promisorio para la creación de nuevos compuestos con acción antiparasitaria sobre *Leishmania mexicana* y *Trypanosoma cruzi*.**

## Introducción

Las enfermedades causadas por los protozoarios del orden *Kinetoplastida* representan un grave problema de salud pública y económico en los países no desarrollados. Las especies del género *Leishmania* provocan distintas afecciones, desde formas cutáneas autolimitadas a lesiones viscerales asociadas con elevada mortalidad. Se estima que la incidencia anual de leishmaniasis es de 1.5 a 2 millones de casos nuevos, de los cuales 500 000 aproximadamente evolucionarán hacia formas viscerales graves y potencialmente mortales de la enfermedad. Asimismo, la enfermedad de Chagas, cuyo agente causal es *Trypanosoma cruzi*, es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad cardiovascular en América Latina. Por otra parte, la mayor parte de los fármacos disponibles para el tratamiento de estas parasitosis endémicas requiere administración parenteral prolongada y no sólo se asocia con numerosos efectos tóxicos sino que su eficacia puede reducirse por la aparición de resistencia.

En este contexto, se considera la necesidad de la elaboración de nuevas alternativas terapéuticas, con alta eficacia y bajo costo. La nitazoxanida es un antiparasitario de amplio espectro perteneciente a la familia de las tiazolidas, que después de su administración se convierte en tizoxanida, un metabolito con actividad similar a la del fármaco original. Si bien se han llevado a cabo diversos ensayos para evaluar la eficacia de la nitazoxanida sobre distintos helmintos, protozoarios, anaerobios extracelulares, bacterias y virus, se dispone de información limitada acerca de sus acciones sobre *T. cruzi* y *Leishmania mexicana*. En este trabajo, los autores se propusieron investigar la actividad *in vitro* de la nitazoxanida, la tizoxanida y el análogo sintético 4-nitro-N-(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-benzamida (NTB) sobre ambos parásitos, en comparación con el benznidazol y la pentamidina.

## Métodos

Se realizó una prueba de inhibición *in vitro* en medios de cultivo que contenían 10 000 promastigotes de *L. mexicana* o 20 000 epimastigotes de *T. cruzi*. Se incorporaron diluciones de nitazoxanida, tizoxanida y NTB obtenidos por hidrolización en concentraciones de 10, 5, 2.5 y 1.25 µg/ml. Se emplearon como controles medios en los que se agregó benznidazol (tratamiento de primera línea para la enfermedad de Chagas) o pentamidina (terapia de segunda elección para la leishmaniasis). Por otra parte, se incluyeron en el estudio medios de cultivos en los cuales no se aplicaron fármacos.

La actividad antiparasitaria se determinó después de 72 horas por medio de la contabilización directa de los protozoarios en una cámara de Neubauer. De este modo, se calculó la concentración necesaria para inhibir el crecimiento parasitario en un 50% ( $CI_{50}$ ).

## Resultados

De acuerdo con los resultados, tanto la nitazoxanida como la tizoxanida se asociaron con la disminución en la tasa de crecimiento de ambos parásitos con una  $CI_{50}$  2 veces menor que las correspondientes al tratamiento convencional. Así, la  $CI_{50}$  para *L. mexicana* se calculó para nitazoxanida, tizoxanida y pentamidina en 1.899 µg/ml, 1.641 µg/ml y 4.532 µg/ml, respectivamente. Del mismo modo, en relación con *T. cruzi*, los índices fueron 5.757 µg/ml (nitazoxanida), 4.636 µg/ml (tizoxanida) y 8.942 µg/ml (benznidazol).

Por otra parte, el análogo sintético NTB resultó 2 veces más potente que la nitazoxanida y la tizoxanida, por un lado, y 6 veces más activo que la pentamidina, por el otro, para el tratamiento de *L. mexicana* ( $CI_{50}$  = 0.745 µg/ml). En cuanto a sus efectos sobre *T. cruzi*, el NTB resultó tan activo como la nitazoxanida y la tizoxanida, mientras que su acción fue 2 veces más potente que la del benznidazol ( $CI_{50}$  = 4.421 µg/ml para el NTB).

## Discusión y conclusiones

Los autores destacan que tanto la nitazoxanida como su metabolito activo tuvieron efectos similares sobre ambos parásitos. De todos modos, destacan que la administración *in vivo* de la nitazoxanida se realiza con una forma hidrofóbica, en comparación con la molécula hidrolizada empleada en el estudio. De la misma manera, la presencia de una cadena de fenol en la molécula de tizoxanida puede asociarse con irritación gastrointestinal. Por su parte, el análogo NTB parece presentar mayor actividad sobre *L. mexicana* que los fármacos originales.

Según los investigadores, éste es el primer estudio en el que se demostró la actividad de estos tres fármacos sobre *L. mexicana* y *T. cruzi* en un modelo *in vitro*. Asimismo, justifican esta actividad antiparasitaria por la presencia de una nitroreductasa intramitocondrial dependiente de NADH en estos parásitos.

Los autores concluyen que la nitazoxanida, la tizoxanida y el NTB constituyen una fuente promisorio para la creación de nuevos compuestos con actividad antiparasitaria.

# Señalan la Utilidad de las Tiazolidas en el Tratamiento de la Hepatitis C Crónica

Resumen objetivo elaborado

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

## Thiazolidas: A New Class of Antiviral Drugs

del autor

Rossignol JF

integrante del

Romark Institute for Medical Research, Tampa, EE.UU.

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

Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology

5(6):667-674, Jun 2009

**Se describen las propiedades farmacocinéticas de las tiazolidas, en especial de la nitazoxanida, así como su eficacia, seguridad y perspectivas terapéuticas vinculadas con el tratamiento de la hepatitis C crónica.**

## Introducción

Si bien las vacunas constituyen una herramienta importante en el control de las infecciones virales, en muchos casos no resulta posible prevenir estas enfermedades. Por otra parte, los fármacos antivirales actuales no permiten inhibir por completo la replicación de algunos virus y pueden asociarse con la aparición de resistencia. No obstante, las tiazolidas representan un nuevo grupo de fármacos con actividad antiviral. La nitazoxanida (NTX) es el primero de estos fármacos que se encuentra en fase de investigación para el tratamiento de la hepatitis C crónica (HCC), mientras que se ha sugerido que las nuevas generaciones de tiazolidas podrían emplearse para la terapia de la hepatitis B, los virus entéricos y la influenza.

En este contexto, el autor describió la historia, las propiedades farmacológicas y los resultados de los ensayos clínicos en los que se utilizó NTX. Asimismo, recuerda que las tiazolidas se consideran parte de un grupo mayor de fármacos relacionados con los nitroimidazoles. Estos fármacos se administraron inicialmente como antiparasitarios, con la inclusión del metronidazol, el mebendazol y el albendazol, mediante los cuales puede efectuarse el tratamiento de infestaciones por parásitos unicelulares (tricomonirosis, giardiasis, amebiasis) o pluricelulares (nematodos, cestodos). La NTX se utilizó en un principio en modelos con animales para la terapia de distintas parasitosis intestinales. Las investigaciones vinculadas con este fármaco se retomaron en virtud de su eficacia para el tratamiento de la infestación por *Cryptosporidium parvum* en pacientes con sida. En este subgrupo de enfermos, se observó que la NTX se asociaba con mejoría en la función hepática y con actividad sobre los virus de la hepatitis B y C.

## Actividad antiviral de la NTX

Tanto la NTX como su metabolito activo, la tizoxanida (TZX), inhiben la replicación de los virus de las hepatitis B y C en forma selectiva y dependiente de la dosis. La concentración necesaria para inhibir la replicación en un 50% ( $CE_{50}$ ) se estima en 0.5  $\mu$ M para ambos virus. La unión a las proteínas plasmáticas, tanto de la NTX como de la TZX, es elevada, ya que se acerca al 99% y se asocia con una menor eficacia en la inhibición de la replicación viral en los modelos de experimentación con replicones. Sin embargo, si bien la  $CE_{50}$  para la NTX en el suero humano es hasta 30 veces mayor que la descrita en las experiencias de laboratorio, de todos modos resulta menor que la concentración plasmática máxima obtenida con la

administración oral de una dosis convencional de 500 mg.

El efecto de la NTX sobre los microorganismos anaerobios se atribuye a las interferencias con la transferencia de electrones mediada por las oxidorreductasas. En cambio, los mecanismos de su actividad antiviral no se conocen con certeza. La NTX parece inhibir la producción del antígeno de superficie del virus de la hepatitis B. En relación con la infección por hepatitis C, este fármaco presenta efectos sinérgicos con el interferón- $\alpha$ , el telaprevir y la 2'-C-metil-citidina.

Por otra parte, la exposición de los replicones a la NTX se asocia con un incremento de la sensibilidad a los efectos antivirales del interferón. Asimismo, la NTX no induce mutaciones vinculadas con la aparición de resistencia en los modelos con replicones virales. En función de estos resultados y de otros hallazgos, se estima que el fármaco actúa por medio de la inhibición de la maduración de las glucoproteínas virales, con la cual impide la salida del virus de una célula infectada y, en consecuencia, la posibilidad de diseminar la infección a una célula sana.

## Farmacocinética y toxicología

Si bien las tiazolidas se caracterizan por su baja solubilidad, la administración oral de NTX se asocia con una absorción intestinal superior al 50%. El fármaco tiene una vida media plasmática de 6 minutos y es metabolizado por desacetilación a TZX, la cual conserva su actividad antiviral. Este metabolito activo se conjuga a nivel hepático con ácido glucurónico, con excreción urinaria y biliar tanto de la TZX como de su forma conjugada. De acuerdo con los resultados de los estudios *in vitro*, la NTX y la TZX no interactúan con las enzimas del grupo citocromo.

En cuanto a la toxicidad, la administración de dosis supratrapéuticas en modelos con animales se asoció con intolerancia gastrointestinal, aunque no se observaron efectos sistémicos. Del mismo modo, el autor señala la ausencia de acciones teratogénicas o embriotóxicas en roedores y recuerda que la *Food and Drug Administration* considera la NTX un fármaco de categoría B en relación con el embarazo. Por otra parte, en las pruebas de evaluación específicas no se demostraron efectos mutagénicos o de prolongación del intervalo QT.

## Experiencia actual

De este modo, el investigador señala que la seguridad y la tolerabilidad de la NTX se han verificado a lo largo de más de

10 años de comercialización de este fármaco, tanto en tratamientos breves como en esquemas terapéuticos prolongados. Así, la NTX resulta una herramienta útil para la terapia de la diarrea provocada por la infestación por *C. parvum*, *Giardia intestinalis* y *Entamoeba histolytica*, cuando se la administra en dos dosis diarias en individuos desde los 12 meses de vida. Asimismo, la NTX no es menos eficaz que el metronidazol o la vancomicina para el tratamiento de la enteritis por *Clostridium difficile* en ancianos hospitalizados.

Por otra parte, los principales efectos adversos asociados con la indicación oral de NTX son el dolor abdominal, la diarrea, las cefaleas y las náuseas, si bien en general se trata de reacciones leves y transitorias y sin diferencias significativas respecto del placebo, según se desprende de los resultados de estudios controlados y aleatorizados.

En los primeros ensayos dirigidos al tratamiento de la HCC, se observó que la administración de NTX durante 6 a 12 meses se asociaba con una eficacia leve. En este contexto, el autor reconoce que la potencia antiviral elevada del fármaco en modelos *in vitro* con replicones, no se correlacionó con su eficacia clínica cuando se lo empleaba como monoterapia en el tratamiento de la HCC. Esta disparidad se atribuye tanto a la influencia de la biodisponibilidad (absorción, unión a proteínas plasmáticas) como a factores vinculados con el hospedero. Asimismo, señala que un fenómeno similar se produce con la ribavirina, que se caracteriza por una actividad antiviral baja cuando es administrada como monoterapia, si bien su eficacia aumenta significativamente en los esquemas combinados con interferón pegilado (IFNP).

En consecuencia, en ensayos posteriores se emplearon esquemas de menor duración en los cuales la NTX se combinaba ya sea con IFNP o bien con la asociación de IFNP y ribavirina. En estos trabajos se describió que el esquema de tres fármacos se vinculaba con una respuesta viral sostenida (RVS) del 79% después de 24 semanas de concluido el tratamiento. De la misma manera, la tasa de recaídas de los sujetos que habían recibido la combinación de los tres fármacos fue significativamente inferior que el índice observado en los individuos tratados con IFNP y ribavirina. Por otra parte, en el estudio STEALTH C-1 se describió que la administración de NTX durante 4 semanas como

monoterapia en una fase de preinclusión, sucedida de 36 semanas de tratamiento convencional con IFNP y ribavirina, se asoció con una RVS del 80%. Del mismo modo, según los resultados de otras publicaciones, el uso de un triple esquema se vinculó con la reducción de la carga viral a niveles no detectables en pacientes con HCC con fracaso terapéutico después del tratamiento convencional.

En otro orden, el experto menciona que el uso de formas de liberación controlada de NTX (NTX-LC) puede mejorar las concentraciones plasmáticas de su metabolito activo. Así, la administración de NTX-LC se asoció con incrementos significativos del área bajo la curva en voluntarios sanos, en comparación con controles históricos. Asimismo, esta formulación se relacionó con una mayor tolerabilidad que las tabletas convencionales. Sobre la base de estos hallazgos, el autor señala que se encuentra en curso un estudio de fase II, aleatorizado, controlado y a doble ciego en el cual se intenta comprobar la eficacia y la seguridad de la administración de dos tomas diarias de NTX-LC en dosis de 675 mg o 1 350 mg, en conjunto con la terapia habitual con IFNP y ribavirina, en pacientes con HCC sin tratamiento previo. En un análisis preliminar efectuado después de las primeras 12 semanas, el esquema combinado con dosis altas se asoció con un índice de respuesta virológica del 100%.

### Conclusiones

El autor manifiesta que las tiazolidas presentan actividad antiviral selectiva y dependiente de la dosis en modelos *in vitro*, en el contexto de baja toxicidad, adecuada biodisponibilidad y estabilidad metabólica. Por otra parte, no se han demostrado efectos mutagénicos o teratogénicos ni interacciones con las enzimas del complejo citocromo. La NTX, el primero de este grupo de fármacos, se caracteriza por su seguridad en la experiencia clínica y se emplea en ensayos de fase II para el tratamiento de la HCC, en los cuales su agregado a la terapia convencional con IFNP y ribavirina se asocia con un incremento de la RVS superior al 20%.

De este modo, concluye el investigador, la NTX y las demás tiazolidas constituyen una clase nueva y promisoría de fármacos antivirales, en especial en combinación con otras drogas con acciones antivirales directas.

# Tratamiento de la Diarrea Aguda por Rotavirus con Nitazoxanida o Probióticos en los Niños

Resumen objetivo elaborado

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

## Nitazoxanide vs. Probiotics for the Treatment of Acute Rotavirus Diarrhea in Children: A Randomized, Single-Blind, Controlled Trial in Bolivian Children

de los autores

Teran CG, Teran-Escalera CN y Villarroel P

integrantes del

Pediatric Center Albina Patiño, Cochabamba, Bolivia y otros centros participantes

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

International Journal of Infectious Diseases (IJID)

13(4):518-523, Jul 2009

### **La nitazoxanida y los probióticos logran reducir la duración de la diarrea y de la internación en los niños con infección por rotavirus.**

#### Introducción

Los rotavirus son la causa más frecuente de diarrea infecciosa en los niños en todo el mundo. En los países en desarrollo, suele causar cuadros graves asociados con deshidratación. También son responsables de alrededor de 440 000 muertes por diarrea por año. Según indican los autores, se estima que 1 205 niños mueren diariamente por diarrea por esa causa y que el 80% de dichas defunciones se producen en los países más pobres.

El tratamiento de la diarrea por rotavirus no tuvo cambios en los últimos 35 años. Este se basa en la rehidratación por vía oral, la continuidad de la lactancia y la realimentación temprana. En algunos trabajos se ha demostrado la eficacia de los probióticos en el tratamiento de las diarreas agudas, puesta de manifiesto por la disminución de la gravedad y de la duración de las infecciones por rotavirus. También se ha explicado el efecto beneficioso de los probióticos por el acortamiento del tiempo de supervivencia de los rotavirus, la normalización de la permeabilidad intestinal alterada por el virus y el aumento de la expresión de células secretoras de IgA que enfrentan la infección.

Por otra parte, los investigadores refieren que la nitazoxanida, un agente antiparasitario eficaz para el tratamiento de las parasitosis por protozoos y helmintos, ha demostrado tener efectos antivirales. En estudios *in vitro* se ha observado que su metabolito activo tiene efectos citoprotectores sobre las células infectadas por rotavirus. Además, en estudios controlados en niños y en adultos, agregan, se ha verificado una disminución de la duración promedio de la diarrea en los casos afectados en comparación con placebo.

#### Métodos

**Diseño del estudio y población.** Los investigadores diseñaron un ensayo prospectivo, aleatorizado, controlado y a simple ciego para determinar la eficacia de la nitazoxanida respecto de los probióticos y el tratamiento de rehidratación administrados a un grupo control. El trabajo fue llevado a cabo en el Centro Pediátrico Albina Patiño, en Cochabamba, Bolivia, desde agosto de 2007 a febrero de 2008. Ingresaron niños de ambos sexos, de 28 días a 24 meses, que cursaban una diarrea aguda acuosa por rotavirus de no más de 72 horas de evolución, con un grado de deshidratación de moderado a grave.

Se excluyeron los casos con malnutrición grave, con infección sistémica con necesidad de antibioticoterapia y a los portadores de enfermedades crónicas graves. Tampoco ingresaron al estu-

dio los casos en los que fueron identificados 1 o más gérmenes enteropatógenos en materia fecal ni los que estuvieran recibiendo antibióticos, probióticos o nitazoxanida en las 3 semanas previas a la internación.

**Procedimientos.** Los padres o las personas encargadas de los niños desconocían qué preparado les fue asignado a sus hijos para su tratamiento. Dicha medicación fue administrada por el personal de enfermería. Los pacientes fueron seleccionados al azar para integrar tres grupos diferentes. El primero de ellos recibió una solución de nitazoxanida (100 mg/5 ml) en dosis de 15 mg/kg/día dividido en 2 tomas durante 3 días. El segundo fue asignado a una preparación de probióticos que contenía *Lactobacillus acidophilus*, *L. rhamnosus*, *Bifidobacterium longum* y *Saccharomyces boulardii* a razón de 1.25 mil millones de células por gramo en dosis de 1 g/día durante por lo menos 5 días. El tercer grupo recibió rehidratación por vía oral o sistémica según la evolución de la diarrea.

Los dos primeros grupos recibieron, además, rehidratación por vía oral o parenteral según la evolución de su cuadro clínico. Los niños fueron alimentados de acuerdo con lo indicado para su edad.

Se efectuaron análisis microscópicos y cultivos de materia fecal para descartar otros agentes etiológicos de diarrea. El diagnóstico de la infección por rotavirus o por adenovirus fue efectuado con una prueba de inmunocromatografía. Se consignaron el número y la consistencia de las deposiciones y la aparición de fiebre, vómitos y de efectos adversos posibles atribuibles a la medicación.

Una vez que los pacientes fueron dados de alta, se los citó para una consulta a las 48 a 72 horas. Los niños con diarrea recurrente fueron excluidos del análisis.

**Definiciones.** La diarrea se definió por la presencia de por lo menos 3 deposiciones diarias de consistencia acuosa. La duración se consideró desde el momento de la admisión hasta la aparición de deposiciones blandas durante por lo menos 24 horas. Se otorgó el alta hospitalaria después de 24 horas de la resolución de la diarrea.

El tiempo entre la primera dosis del probiótico o de nitazoxanida y la aparición de la primera deposición blanda fue considerado uno de los objetivos principales del trabajo.

El estado nutricional de cada paciente fue clasificado según el Z-score y las tablas de la Organización Mundial de la Salud para los países en desarrollo y el grado de deshidratación según la escala de Fortin y Parent en leve, moderado y grave.

## Resultados

En el lapso evaluado ingresaron 147 pacientes con diarrea aguda secundaria a infección por rotavirus. Sólo 90 niños completaron el estudio. Quince casos fueron excluidos por presentar un segundo agente causal de la diarrea y los demás por cumplir con alguno de los criterios antedichos.

Se incluyeron 29 niños en el grupo que recibió nitazoxanida, 30 en el tratado con probióticos y 31 en el grupo control. La duración de la internación fue significativamente más corta para los pacientes del primer grupo (81 horas) respecto de los del segundo (72 horas) y el tercer grupos (108 horas) ( $p = 0.017$ ).

La duración de la diarrea fue, asimismo, sustancialmente más corta en los niños tratados con nitazoxanida (54 horas) y en los que recibieron probióticos (48 horas), en comparación con aquellos del grupo control (79 horas) ( $p = 0.009$ ).

La duración promedio de la diarrea desde la primera dosis de nitazoxanida fue de 26 horas y en los pacientes tratados con probióticos fue de 41 horas. Esta diferencia, sin embargo, no alcanzó significación estadística.

El único efecto adverso observado con el tratamiento fue la coloración amarillenta de los fluidos fisiológicos en los pacientes que recibieron nitazoxanida.

En un estudio estadístico adicional (test de Wilcoxon), los autores corroboraron que la duración de la diarrea y de la internación fue significativamente menor en los niños tratados con nitazoxanida o con probióticos respecto de los del grupo control ( $p = 0.0113$  y  $p = 0.0227$ , respectivamente).

No se observó recurrencia de la diarrea en ninguno de los niños controlados a las 48 a 72 horas del alta médica.

## Discusión

Los autores sostienen que su trabajo confirmó los efectos beneficiosos de la nitazoxanida y de los probióticos en el tratamiento de la diarrea por rotavirus. Con ambos recursos terapéuticos lograron reducir la duración de la diarrea y de la internación. Aun cuando hubo una diferencia a favor de la eficacia de la nitazoxanida respecto de los probióticos, ésta no alcanzó significación estadística. Señalan que en otro trabajo efectuado por Rossignol y col., la duración de la diarrea luego de la pri-

mera dosis de nitazoxanida fue de 31 horas en comparación con el placebo (75 horas), diferencia que resultó significativa.

Los investigadores reconocen que el retraso en el diagnóstico de la infección por rotavirus es una limitación del presente trabajo. El análisis de las heces fue efectuado en las primeras 8 a 24 horas luego del ingreso, lo que incrementó el número total de horas de internación. Además, señalan que el método que utilizaron para identificar a los rotavirus no es el ideal, tiene una sensibilidad del 75% y una especificidad moderada en comparación con la técnica de reacción en cadena de la polimerasa. Suponen que este factor pudo haber restado pacientes a su estudio.

Por otra parte, refieren que existe una serie de medidas que se han propuesto para el tratamiento de la diarrea por rotavirus en los niños (cinc, vitamina A, inmunoglobulinas, probióticos), aunque no se han establecido recomendaciones precisas al respecto.

En relación con los probióticos, dicen, varios estudios controlados avalan su eficacia y, aunque no hay indicaciones oficiales, son prescritos con frecuencia por los pediatras.

En América Latina, la nitazoxanida es utilizada ampliamente para el tratamiento de infecciones parasitarias. Su costo en Bolivia, al igual que el de los probióticos, resulta bastante aceptable. Los autores hacen notar que, si se considera la tasa de incidencia alta de casos graves de diarrea por rotavirus en ese país –al igual que en otros países en desarrollo–, la reducción de la duración de la diarrea y de los días de internación que se consiguen con dichos fármacos resulta rentable.

Por otra parte, los investigadores comunican que la vacuna contra rotavirus es la mejor herramienta para disminuir la morbimortalidad asociada con esta infección. Refieren que muchos países la han incluido en el programa oficial de vacunación, como es el caso de los países desarrollados y algunos de América Latina como Brasil, Ecuador, El Salvador, Panamá, Nicaragua y Venezuela. En las naciones que no cuentan con este programa de vacunación, la nitazoxanida y los probióticos representan una herramienta terapéutica eficaz para el tratamiento de pacientes internados por casos graves de diarrea, como se verificó en el presente trabajo. No obstante, recomiendan efectuar nuevos estudios con más pacientes para obtener diferencias con una significación estadística mayor.

# Identifican el Mecanismo de Acción de las Tiazolidas sobre el Virus de la Influenza

Resumen objetivo elaborado

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

## Thiazolides, A New Class of Anti-Influenza Molecular Targeting Viral Hemagglutinin at Post-Translational Level

de los autores

Rossignol JF, La Frazia S, Santoro MG y colaboradores

integrantes de la

Stanford University School of Medicine, Stanford, EE.UU.;

University of Rome Tor Vergata, Roma, Italia

El artículo original fue editado por

Journal of Biological Chemistry

Jul 2009

### **Las tiazolidas ejercen efecto sobre los virus de la influenza mediante la inhibición de la glucosilación final de la hemagglutinina viral, al impedir su transporte intracelular desde el retículo endoplasmático al complejo de Golgi.**

#### Introducción

La influenza es una enfermedad respiratoria aguda muy contagiosa que afecta a todos los grupos etarios, asociada con 36 000 defunciones anuales sólo en EE.UU. Sus agentes etiológicos son los virus de la influenza de la familia *Orthomyxovirus*, de los cuales el tipo A es el de mayor importancia clínica. El genoma de este virus está conformado por 8 segmentos de ARN monocatenario que codifica un total de 11 proteínas, entre las cuales se destacan como glucoproteínas de superficie la hemagglutinina (H) y la neuraminidasa (N). Se describen 16 subtipos de H y 9 formas de N.

El proceso de infección por los virus de la influenza se inicia mediante la adherencia de la H a las glucoproteínas asociadas con ácido siálico de la membrana de las células del hospedero. Después de su ingreso por endocitosis, se produce la fusión y liberación de la proteína ribonuclear del virus en el citoplasma. Esta molécula se transloca al núcleo para la replicación del ARN viral. De esta manera se sintetizan tanto la proteína M2 como la H y la N, que llegan a la membrana de la célula infectada por medio de la vía secretoria, la cual es esencial para la formación y la salida de las partículas virales.

En los seres humanos, este proceso se produce en el aparato respiratorio. En general, la influenza se caracteriza por su curso autolimitado que se extiende por una semana. Sin embargo, la repercusión clínica es variable y puede expresarse en un intervalo de formas que van desde la enfermedad leve hasta la neumonía viral mortal. Se presume que la producción de citoquinas inflamatorias y los infiltrados pulmonares inflamatorios representan un factor de importancia en la patogenia de la enfermedad. En este contexto, las glucoproteínas H y N son los principales antígenos que generan la respuesta inmunitaria. Sin embargo, ambas moléculas pueden mutar, de modo tal que los diferentes subtipos que circulan en las aves y otros animales constituyen un reservorio viral. Así, en los últimos años se describieron los brotes de gripe aviar (H5N1) y de gripe A de origen porcino (H1N1).

Dado que se necesitan nuevos fármacos antivirales con eficacia contra las diferentes cepas de los virus de la influenza, los autores se propusieron en este ensayo la evaluación de la nitzoxanida (NTZ), una tiazolida eficaz para el tratamiento de la infección por *Cryptosporidium parvum* y *Giardia lamblia*, así como de la tizoxanida (TIZ), su metabolito activo.

#### Métodos

Se utilizaron líneas celulares de origen canino y humano, las cuales fueron cultivadas en condiciones apropiadas en presencia de NTZ y TIZ. Se emplearon como grupo de control las mismas líneas celulares, cultivadas sólo con las soluciones usadas como vehículo. Los medios de cultivo fueron infectados con 4 cepas diferentes del virus de la influenza A, entre las que se mencionan 3 formas originadas en mamíferos (2 cepas H1N1 [PR8 y WSN] y 1 cepa H3N2) y una de origen aviar de baja patogenicidad (H5N9). Del mismo modo, se utilizó una cepa del virus de la influenza B. Después de completado el período de adsorción, se removió el inóculo y se efectuó el lavado de las monocapas celulares con solución fisiológica.

Por otra parte, se infectó un cultivo de células HeLa con un inóculo de rinovirus humanos de tipo 2, el cual fue removido después del período de adsorción. Se incubó una monocapa de células con la solución de transporte como grupo de control.

Todas las líneas celulares se marcaron con 10  $\mu\text{Ci/ml}$  del péptido  $^{35}\text{S}$ -metionina-cisteína en un medio libre de ambos aminoácidos. Se procesaron los cultivos con técnicas específicas para la detección de las proteínas incorporadas a las partículas virales. Se aplicaron métodos de inmunoprecipitación, cultivo con anticuerpos monoclonales, microscopía con inmunofluorescencia y estudios de hemoadsorción.

Todos los datos se analizaron estadísticamente y se consideró significativo un valor de  $p < 0.05$ .

#### Resultados

Los autores señalan que la incubación con NTZ se asoció con una inhibición de la replicación viral dependiente de la dosis, con una mediana de concentración efectiva ( $\text{CE}_{50}$ ) de 1  $\mu\text{g/ml}$ , 0.5  $\mu\text{g/ml}$  y 1  $\mu\text{g/ml}$  para los virus PR8, WSN y N3N2, respectivamente. La TIZ se relacionó con una elevada eficacia, con valores de  $\text{CE}_{50}$  de 1  $\mu\text{g/ml}$ , 0.5  $\mu\text{g/ml}$  y 0.5  $\mu\text{g/ml}$ , en orden respectivo. Ninguno de los fármacos se vinculó a efectos citotóxicos para la concentración antiviral efectiva alcanzada en las células no infectadas. Asimismo, la TIZ inhibió en forma eficaz la replicación viral en concentraciones submicromolares y no tóxicas en las distintas líneas celulares humanas utilizadas ( $\text{CE}_{50} = 0.3 \mu\text{g/ml}$ ).

Con el objetivo de demostrar si la exposición a las tiazolidas antes de la adsorción viral podía proteger a las células de la infección, se incubó una línea celular canina con 10  $\mu\text{g/ml}$  de

TIZ durante 12, 6 o 3 horas antes de su contacto con el inóculo viral. Este pretratamiento de las células hasta 12 horas antes de la infección viral no alteró la replicación del virus. Por consiguiente, los autores presumen que el fármaco no modifica variables como la capacidad infectante de las partículas virales, su unión a receptores o el ingreso del virus en las células. Por el contrario, la mayor eficacia de la TIZ se observó entre las 0 y las 3 horas posteriores a la infección viral.

Por medio de la evaluación de la actividad radiactiva del péptido <sup>35</sup>S-metionina-cisteína se verificó que la TIZ no se vinculó a la inhibición de la síntesis proteica de las células del hospedero ni provocó alteraciones detectables de los polipéptidos sintetizados. Tampoco modificó la fosforilación del factor de iniciación 2- $\alpha$  eucarionte, tanto en las células infectadas como en aquellas sin exposición al virus. Por medio del análisis electroforético, se describió una alteración en la movilidad de la proteína viral HAO, una precursora de la H. En este contexto, la TIZ no provocó una inducción de la expresión de la Grp78/BiP, una proteína de estrés regulada por la glucosa que se comporta como un marcador de la respuesta celular extendida. Las tiazolidas parecen actuar en forma diferente de los inhibidores de la  $\alpha$ -manosidasa, ya que incrementan la incorporación de manosa a la proteína inmadura NAO. Dado que en la maduración de la N influyen tanto los sistemas enzimáticos de glucosilación de la célula del hospedero como las cepas del virus, los autores compararon las alteraciones de la proteína precursora NAO en 2 líneas celulares diferentes expuestas a las cepas WSN y al virus aviar H5N9. En este modelo, la TIZ se asoció con la inhibición de la maduración de la proteína NAO en ambos contextos, en forma independiente de la línea celular y de la cepa viral. Asimismo, se vinculó con alteraciones similares en la H de los virus aviar y humano.

La glucosilación de la H se inicia en el retículo endoplasmático (RE) con el agregado de oligosacáridos ricos en manosa. Estas moléculas son procesadas en el aparato de Golgi con una glucosilación terminal. De acuerdo con los resultados de este modelo *in vitro*, la TIZ parece provocar una inhibición en el transporte de la HAO entre el RE y el complejo de Golgi, por lo cual se impide la llegada de esta proteína a la membrana celular. Por medio de técnicas de hemadsorción de eritrocitos, se confirmó que el tratamiento con TIZ se asoció con una disminución importante de la expresión de H en la membrana plasmática de las células infectadas. La reducción del número de partículas virales en los medios de cultivo celular tratados con el fármaco se comprobó mediante análisis de alta sensibilidad.

Se destaca que la TIZ y la NTX no se vincularon a la inhibición del rinovirus de tipo 2, un picornavirus cuya maduración no requiere el transporte de proteínas virales hacia la membrana celular.

### Discusión y conclusiones

La aparición de cepas de virus de la influenza A altamente patogénicas representa una amenaza mundial para la salud. Entre

las estrategias de control, se destaca la creación de vacunas eficaces y de nuevos medicamentos antivirales. En este contexto se dispone de dos grupos de fármacos para la quimioprofilaxis y el tratamiento de la influenza. Por un lado, los inhibidores de la N (oseltamivir y zanamivir), que modifican la eficacia de la liberación del virus desde las células del hospedero. Por otra parte, la amantadina y la rimantadina, que inhiben a la proteína M2, requerida para la remoción de la cubierta viral. Si bien estos productos reducen los síntomas clínicos, se asocian con efectos adversos de relevancia. Por otra parte, ambos grupos de fármacos se vinculan con elevadas tasas de resistencia atribuidas a sustituciones puntuales de aminoácidos en las proteínas N y M2. Por este motivo, los expertos destacan la necesidad de disponer de nuevos antivirales, en especial ante la aparición de cepas virulentas.

En este contexto, señalan los efectos de la NTX y la TIZ, cuyas acciones sobre el virus de la influenza A son independientes de la cepa viral y del tipo de célula del hospedero. Asimismo, otras nuevas tiazolidas, como el compuesto RM5014, parecen asociarse con una actividad antiviral aún mayor. Las tiazolidas no actúan mediante la inhibición de la capacidad infectante del virus, la unión o el ingreso del virus en las células, sino que impiden de modo selectivo el transporte intracelular de la H viral. Esta proteína se sintetiza y se glucosila en el RE en forma de un precursor (HAO) que se polimeriza luego en forma no covalente en trímeros. Estas moléculas son transportadas al complejo de Golgi antes de su llegada a la membrana celular, donde, tras su inserción, inician el proceso de ensamblado y maduración de las partículas virales. La TIZ impide la glucosilación final de la H en el aparato de Golgi, por medio de la inhibición del transporte intracelular a partir del RE. Así, no permite que la H se traslade e inserte en la membrana de la célula del hospedero y, en consecuencia, las partículas virales maduras no pueden abandonar el interior celular.

Los investigadores recuerdan que las tiazolidas presentan además efectos antivirales sobre otros agentes, como el virus de la hepatitis C y los rotavirus. Por lo tanto, el amplio espectro antiviral parece deberse a un efecto celular y no a una acción definida sobre los virus. Según publicaciones previas, se presume que la TIZ inhibe la maduración y el transporte de glucoproteínas virales durante la replicación de los rotavirus. En cambio, las tiazolidas no ejercen efectos sobre la replicación de los rinovirus, los cuales no requieren el transporte intracelular de glucoproteínas.

La NTX se encuentra aprobada en EE.UU. para el tratamiento de las gastroenteritis infecciosas. En estudios de fase II se la evalúa también como una alternativa para la terapia de la hepatitis C crónica. En otros estudios recientes, se demostró su actividad sobre la infección intestinal por rotavirus. Los autores concluyen que, de confirmarse su actividad contra el virus de la influenza en los seres humanos, la NTX puede ser una herramienta de utilidad para la quimioprofilaxis y el tratamiento de esta infección.

# Mecanismo de Acción de la Nitazoxanida en la Infección por Virus de la Hepatitis C

Resumen objetivo elaborado

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

**The Anti-Hepatitis C Agent Nitazoxanide Induces Phosphorylation of Elongation Initiation Factor 2(Alpha) Via Protein Kinase Activated by Double-Stranded RNA Activation**

de los autores

**Elazar M, Liu M, Glenn G y colaboradores**

integrantes de la

Stanford University School of Medicine, Palo Alto, EE.UU.

El artículo original fue editado por

**Gastroenterology**

Ago 2009

**La nitazoxanida se asocia con incremento de la fosforilación del factor de iniciación eucariota 2alfa y de la proteinquinasa activada por ARN bicatenario; así, ejerce sus efectos mediante la modulación de la respuesta antiviral de la célula del hospedero, sin acciones sobre moléculas virales específicas.**

## Introducción

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) es un problema de salud pública a nivel mundial. Entre los tratamientos disponibles en la actualidad, la combinación de interferón (IFN) pegilado y ribavirina se asocia con la obtención de beneficios en alrededor del 50% de los casos. El VHC es un virus con una secuencia de ARN monocatenario de orientación positiva que contiene cerca de 9 600 nucleótidos. En este genoma se encuentra codificada una poliproteína de aproximadamente 3 000 aminoácidos que se metaboliza para dar lugar a proteínas estructurales del virus maduro y a otras proteínas no estructurales vinculadas con la replicación viral. Si bien el objetivo de algunos de los nuevos fármacos dirigidos al tratamiento de la infección por el VHC son las moléculas como las proteasas y la polimerasa, con frecuencia se observa la rápida aparición de resistencia.

En general, las infecciones virales se relacionan con fenómenos biológicos que, en conjunto, se denominan «respuesta antiviral de la célula del hospedero». Una de las moléculas involucradas en este proceso es la proteinquinasa activada por ARN bicatenario (PKR), que actúa por medio de la fosforilación del factor eucariota de iniciación 2alfa (EIF2alfa), con la consecuente inhibición de la iniciación de la traslación y la imposibilidad del virus de acceder a los mecanismos celulares de síntesis proteica. Asimismo, la fosforilación del EIF2alfa activa otras moléculas como el ATF-4, un factor de transcripción asociado con la activación de genes relacionados con la respuesta integrada al estrés.

Por otra parte, la nitazoxanida (NTZ) está aprobada en los EE.UU. para el tratamiento de la infestación por *Cryptosporidium parvum* y *Giardia lamblia*. Este fármaco presenta actividad antiviral sobre el VHC en modelos *in vitro*. En este contexto, los expertos se propusieron demostrar el mecanismo de acción antiviral de la NTZ, con énfasis en sus efectos sobre la respuesta celular innata mediada por el IFN.

## Materiales y métodos

Se utilizaron monocapas de líneas celulares de procedentes de tejidos de carcinoma hepatocelular humano (Huh-7, Huh-7.5) con replicones subgenómicos (RP7) y completos (FLRP1) en medios de cultivo enriquecidos. En algunas de estas poblaciones celulares y por medio de un gen promotor se indujo una mutación puntual en la PKR para impedir su acción catalítica.

Por otro lado, se dispuso de plásmidos creados por ingeniería genética que contenían los genes necesarios para la expresión de luciferasa, una proteína específica de las luciérnagas. También se emplearon anticuerpos específicos dirigidos contra ambas formas del EIF2alfa y la PKR (total y fosforilada) con fines diagnósticos.

Las células cultivadas y sometidas a infección con ARN viral fueron tratadas con NTZ, IFN y un inhibidor de la proteasa NS3 del VHC. Los cultivos fueron procesados con posterior incubación y sobre la lisis del material obtenido se determinó la concentración de proteínas presentes. Del mismo modo, se extrajo el contenido de ARN, así como se determinó el nivel de transcripción *in vitro*, el título de virus producidos y el nivel de fosforilación de la PKR.

## Resultados

Según los resultados de publicaciones previas, la NTZ se asocia con el incremento de la respuesta al tratamiento con IFN en los pacientes con infección por el VHC. El EIF2alfa es una molécula relacionada con la modulación de la respuesta antiviral del hospedero mediada por el IFN.

Los autores afirman que el tratamiento con NTZ de las células Huh-7 previamente infectadas con el ARN del VHC se asocia con incremento de la fosforilación del EIF2alfa. Este efecto se observó tanto en las células cultivadas con replicones subgenómicos (RP7) como con replicones completos (FLRP1), e incluso en células infectadas 4 semanas antes del tratamiento con el genotipo 2alfa del VHC.

La fosforilación del EIF2alfa se asoció con la inhibición de la traducción de la mayor parte de las proteínas, si bien se vinculó con mayor traducción del factor ATF-4. Con el objetivo de establecer una determinación cuantitativa de estos efectos, los autores efectuaron una experiencia con cultivos de la línea celular Huh-7.5 que contenían una fusión estable del factor ATF-4 con luciferasa. En este modelo experimental, la NTZ se asoció con mayor actividad de la luciferasa en forma directamente relacionada con la dosis y el tiempo de administración, sin efectos tóxicos evidentes durante el lapso de observación.

Se considera que el EIF2alfa participa del proceso de respuesta a las proteínas no plegadas (UPR [*unfolded protein response*]), que consiste en una serie de señales intracelulares que permiten un estímulo de los plegamientos de las proteínas en fase de formación, por un lado, y una menor síntesis de nuevas proteínas, por el otro. En consecuencia, se presume que el proceso

de fosforilación del EIF2alfa puede producirse en el retículo endoplásmico, por medio de una enzima similar a la PKR. Para evaluar este mecanismo hipotético, los autores emplearon un modelo experimental en el que se expusieron células infectadas con un plásmido que permitía la expresión de luciferasa. A partir de los resultados de esta experiencia, los investigadores afirman que la fosforilación del EIF2alfa inducida por la NTZ no parece una consecuencia de la activación general de la UPR.

En otro orden, en coincidencia con los estudios clínicos en los que se ha sugerido que la combinación de NTZ e IFN se asocia con mayor actividad antiviral, los autores afirman que el IFN incrementa los efectos de la NTZ sobre la fosforilación del EIF2alfa. Además, en función de la ausencia de acciones de la NTZ sobre la UPR, los expertos se propusieron demostrar que este fármaco ejerce sus efectos por medio de la activación de la PKR. Esta hipótesis fue verificada en modelos *in vitro*, tanto con líneas celulares con replicones completos del VHC cultivados en presencia de NTZ, como en experimentos de autofosforilación de la PKR, que se incrementó de modo dependiente de la dosis ante la exposición a la NTZ.

Por lo tanto, este aumento de la fosforilación del EIF2alfa mediado por la acción de la NTZ parece atribuirse a una mayor actividad de la PKR. Si bien admiten que otros mecanismos independientes de los efectos de la PKR podrían contribuir a la mayor fosforilación del EIF2alfa, la experiencia de infección por plásmidos marcados con luciferasa que contenían una forma de PKR con una mutación que impedía su actividad permitió demostrar que los efectos de la NTZ son dependientes de las acciones de esta enzima.

### Discusión

La NTZ, un fármaco con efecto antiparasitario sobre protozoarios y helmintos, se asocia con actividad antiviral de amplio espectro, observada tanto *in vitro* como *in vivo*, que parece atribuirse a sus acciones sobre las funciones celulares del hospedero. En este contexto, los autores afirman que la NTZ incrementa la fosforilación del EIF2alfa, una molécula relacionada con la respuesta antiviral, mientras que este efecto del fármaco se acrecienta cuando se lo administra en asociación con IFN. En modelos de experimentación con cultivos celulares y en ensayos *in vitro*, se observó que el mecanismo por el cual la NTZ se asocia

con la mayor fosforilación del EIF2alfa se relaciona con la activación de la PKR, una enzima con actividad antiviral que puede ser inducida por el IFN. La PKR también constituye uno de los principales mediadores de la respuesta intracelular antiviral del hospedero, cuya importancia permite explicar los múltiples mecanismos por los cuales los distintos virus intentan inhibir su actividad. Así, al menos dos proteínas del VHC, como la proteasa y la polimerasa, se han involucrado en la inhibición de la PKR. Según los autores, la NTZ actúa mediante un incremento de la fosforilación de la PKR a nivel celular en forma directa. Si bien consideran que otros mecanismos podrían formar parte de la fosforilación del EIF2alfa, sostienen que la activación de la PKR representa el efecto predominante de la NTZ.

Por otra parte, señalan que, en distintos ensayos clínicos, la administración de NTZ se ha asociado con aumento significativo de la respuesta viral rápida y temprana en los sujetos infectados por el VHC que recibían tratamiento convencional. Aunque en estos trabajos participaron de modo predominante individuos infectados por el genotipo 4, de acuerdo con los resultados obtenidos en este ensayo y en otras publicaciones, los expertos presumen que la NTZ puede resultar eficaz en pacientes infectados por el genotipo 1.

En otro orden, dado que la NTZ actúa sobre una función de las células del hospedero, la probabilidad de aparición de resistencia viral parece menor que la observada con los antivirales convencionales, que en general ejercen sus efectos sobre las moléculas relacionadas con el virus. En este contexto, aseguran que la resistencia fenotípica a la NTZ *in vitro* no pudo ser transferida mediante replicones aislados de estas células, a diferencia de lo que ocurre con los fármacos que actúan sobre las enzimas virales.

### Conclusiones

Los autores señalan que, en función de los resultados obtenidos, la fosforilación del EIF2alfa puede representar un biomarcador útil para el control de la respuesta al tratamiento de los pacientes infectados por el VHC. Por otra parte, estiman que la modulación de los sistemas de respuesta antiviral del hospedero atribuidos a la NTZ puede permitir la administración de una menor dosis de IFN en la terapia de estos pacientes.

# Eficacia del Triple Régimen con Ribavirina, Nitazoxanida e Interferón Pegilado alfa-2a en la Hepatitis C Crónica

Resumen objetivo elaborado

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

## Effects of High Dose Ribavirin, Alinia® (Nitazoxanide) and Pegylated Interferon Alfa-2a in Attaining Sustained Viral Response in Treatment of Chronic Hepatitis C (ERAIS-C Trial) - Interim Results in Naïve Genotype 1 Patients

de los autores

Basu P, Rayapudi K, Brown R y colaboradores

integrantes de

Columbia University College of Physicians and Surgeons, Nueva York, EE.UU.;  
Forest Hills Hospital, Forest Hills, EE.UU.

El artículo original fue editado por

ACG 2009 Annual Scientific Meeting and Postgraduate Course

Octubre 23-28, 2009

**El régimen combinado con nitazoxanida, dosis altas de ribavirina e interferón pegilado alfa-2a aumentó la respuesta viral rápida con respecto a los controles históricos y sus resultados son promisorios en cuanto a un incremento de la respuesta viral sostenida en la hepatitis C crónica con genotipo 1.**

### Introducción

El interferón pegilado alfa (PEG IFN-alfa) y la ribavirina (RBV) son la base del tratamiento de la hepatitis C crónica, con una respuesta viral sostenida (RVS) de aproximadamente el 50% para todos los genotipos. La nitazoxanida (NTZ) es un inductor de interferón (IFN) que puede aumentar la RVS cuando se utiliza en combinación con IFN y RBV. En un estudio se demostró una correlación entre la respuesta viral rápida (RVR) y la RVS y que la respuesta viral muy rápida (RVMR) puede predecir tasas de RVS más altas. La RVMR se definió como la carga viral indetectable 14 días después del comienzo del tratamiento. En este estudio se analizó la eficacia de la combinación de NTZ con altas dosis de RBV y PEG IFN-alfa 2a en el logro de la RVMR, la RVR y la respuesta viral temprana (RVT) en pacientes con hepatitis C crónica y genotipo 1 sin tratamientos previos.

### Métodos

El diseño del estudio piloto fue de tipo abierto y prospectivo. Los criterios de exclusión fueron diabetes mellitus no controlada, cirrosis descompensada, abuso de drogas, consumo excesivo de alcohol (> 40 g/día), comorbilidades como la infección por VIH y poca motivación. Los participantes recibieron una dosis de NTZ de 500 mg 2 veces por día durante las primeras 2 semanas; en las siguientes 2 semanas, a la NTZ se le sumó RBV 800 mg a la mañana y 600 mg a la noche; y por último, en las siguientes 12 semanas, a la RBV y NTZ en iguales dosis, se le agregó PEG IFN-alfa 2a subcutáneo, 180 µg semanalmente (triple régimen). En los casos en los que se logró la RVT, se

continuó sólo con el PEG IFN-alfa 2a y la RBV por las siguientes 12 semanas en igual dosis. Se utilizaron los factores de crecimiento hematopoyéticos según necesidad. A las 24 semanas se evaluaron la RVMR, la RVS, la RVT y la carga viral. Se presentaron los resultados interinos de la respuesta viral.

### Resultados

Participaron 23 pacientes (9 [39%] de raza blanca; 4 [17%] hispanos; 5 [21%] de raza negra y 5 [21%] asiáticos). El índice de masa corporal promedio fue del 27.9%, la carga viral promedio < 600 000 UI/ml y la mayoría presentó un puntaje de fibrosis F2 (57%). Once de 23 pacientes (47.8%) presentaron neutropenia que requirió factor estimulante de colonias granulocíticas; 12 de 23 (52%) presentaron anemia que requirió eritropoyetina y 39% (9/23) requirieron ambos factores. Un 39% (9/23) de los pacientes presentaron RVMR, 8.6% (2/23) de los pacientes no respondieron al tratamiento, 47.8% (11/23) presentaron RVR, 60.8% (14/23) presentaron RVT completa y 30.4% (7/23), RVT parcial. A las 24 semanas, hubo respuesta en el 65.2% de los casos (15/23).

### Conclusión

En este estudio el régimen combinado con NTZ, dosis altas de RBV y PEG IFN-alfa 2a aumentó la RVR con respecto a los controles históricos y sus resultados son promisorios en cuanto a un incremento de la RVS. Es necesario evaluar la eficacia del régimen con el análisis de esta respuesta, concluyen los autores.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2013  
www.siic.salud.com



Sociedad Iberoamericana de  
Información Científica (SIIC)

Directora PEMC-SIIC  
Rosa María Hermitte

SIIC, Consejo de Dirección:  
Edificio Calmer, Avda. Belgrano 430 (C1092AAR),  
Buenos Aires, Argentina, Tel.: +54 11 4342 4901  
comunicaciones@siic.salud.com - www.siic.info

Los textos de Acontecimientos Terapéuticos (AT) fueron seleccionados de la base de datos SIIC *Data Bases* por Liomont México.

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

Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio o soporte editorial sin previa autorización expresa de SIIC. Impreso en la México, octubre de 2013.

Colección Acontecimientos Terapéuticos (AT), Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11.723.