

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS  
AMÉRICAS**

**CARRERA DE MEDICINA Y CIRUGÍA**

**COMPARAR LA EFICACIA DE LOS  
NITROIMIDAZOLES CON LA NITAZOXANIDA EN EL  
TRATAMIENTO DE LA GIARDIASIS EN LA  
POBLACIÓN EN GENERAL**

**KARLA MELISSA GARCÍA MARTÍNEZ**

**TUTOR: DR. HONORIO PÉREZ MARTÍNEZ**

**SAN JOSÉ, 11 DICIEMBRE, 2019**

## Contenido

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN .....	8
Planteamiento del Problema .....	8
Objetivos.....	11
Justificación.....	12
Antecedentes.....	16
Antecedentes internacionales.....	17
Antecedentes nacionales.....	21
CAPÍTULO II: MARCO REFERENCIAL.....	22
Sistema gastrointestinal .....	22
Estructura y organización del sistema gastrointestinal.....	22
Control de la motilidad gastrointestinal.....	28
Deglución y motilidad esofágica.....	30
Motilidad gástrica .....	30
Motilidad del intestino delgado .....	31
Motilidad del intestino grueso .....	33
Hormonas gastrointestinales.....	34
Flora intestinal .....	36
Giardiasis .....	37
Anatomía de la Giardia lamblia.....	39
Distribución .....	42
Mecanismo de infección.....	43
Ciclo de vida.....	45
Manifestaciones clínicas.....	47
Diagnóstico .....	53

Tratamiento de primera línea: Nitroimidazoles.....	59
Quinacrina .....	64
Tratamiento de segunda línea: Nitazoxanida.....	66
Otros métodos.....	68
Profilaxis y prevención.....	71
Problemas recientes con la giardia resistente .....	72
CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO .....	77
Método.....	77
Fuentes de información .....	77
Criterios de inclusión y exclusión .....	77
CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE RESULTADOS .....	90
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES .....	116
Recomendaciones.....	118
Referencias .....	119

## Figuras

Figura 1. Partes del estómago .....	25
Figura 2. Intestino delgado.....	26
Figura 3. Intestino grueso.....	27
Figura 4. Contracciones de segmentación.....	32
Figura 5 Contracciones del peristaltismo .....	33
Figura 6. Anatomía de un trofozoíto y de un quiste de la <i>Giardia lamblia</i> .....	40
Figura 7. Ciclo de vida de la giardiasis .....	45
Figura 8. Método de formol-eter o de Ritchie.....	55
Figura 9. Método de faust o flotación en sulfato de zinc .....	56
Figura 10. Microplaca ProSpecTTM Giardia .....	58
Figura 11. Estructuras químicas de agentes quimioterapéuticos para tratar la giardiasis .....	59
Figura 12. Mecanismo de acción de los nitroimidazoles .....	62
Figura 13. Molécula de la quinacrina.....	66
Figura 14. Mecanismo de acción comparativo del metronidazol y la nitazoxanida .....	68
Figura 15. Fotografías de algunas plantas de donde se extraen algunos aceites para el tratamiento de la giardiasis.....	69
Figura 16. Tratamiento de la giardiasis sintomática en la infancia. ....	98

## Tablas

<b>Tabla 1. Movimientos que se dan en el tracto gastrointestinal .....</b>	<b>29</b>
<b>Tabla 2. Hormonas gastrointestinales específicas y sus acciones .....</b>	<b>34</b>
<b>Tabla 3. Mecanismo de acción y de resistencia de las drogas utilizadas para tratar la Giardia intestinalis .....</b>	<b>73</b>
<b>Tabla 4. Farmacocinéticas, efectos adversos, e interacciones de medicamentos utilizados para la Giardia intestinalis .....</b>	<b>75</b>
<b>Tabla 5. Parásitos identificados .....</b>	<b>91</b>
<b>Tabla 6. Giardiasis después del fallo con nitroimidazoles .....</b>	<b>96</b>
<b>Tabla 7. Características demográficas de la población en estudio por grupos de tratamientos .....</b>	<b>100</b>
<b>Tabla 8. Medicamentos utilizados en el estudio.....</b>	<b>101</b>
<b>Tabla 9. Efectos secundarios del albendazol y la nitazoxanida .....</b>	<b>105</b>
<b>Tabla 10. Efectos adversos.....</b>	<b>106</b>
<b>Tabla 11. Efectos adversos de la nitazoxanida y metronidazol .....</b>	<b>109</b>

## Agradecimientos

Eternamente agradecida con Dios, por haberme permitido llegar hasta aquí, por fortalecerme, y moldearme en una persona fuerte y determinada durante todos estos años de carrera; por ayudarme a comprender que todo sucede a su debido tiempo. Gracias, porque me ha permitido concluir esta etapa de mi vida, para convertirme en instrumento suyo. Gracias a Él aprendí que siempre es por fe y no por vista.

Nunca fue suerte; siempre fue Dios.

A mis padres, por ser mi apoyo incondicional, por los millones de consejos a lo largo de este camino. Por nunca rendirse, por creer siempre en mí, aun cuando yo no lo hacía, y por enseñarme a soñar en grande. Gracias por sentirse tan orgullosos de mí; por todos los sacrificios, las preocupaciones compartidas y por las innumerables oraciones levantadas al cielo por mis estudios. Los amo con todo mi corazón. Gracias por simplemente estar ahí; sin ustedes no sería quien soy hoy.

A mi novio Carlos, por estar a mi lado desde el día uno, por no dejar que me rindiera, por entender mis preocupaciones, mi estrés, por su infinita paciencia, por apoyarme infinitamente. Gracias por ser mi mejor amigo, por secar mis lágrimas, por tantas palabras de aliento y por impulsarme a cumplir mis sueños.

## **Dedicatoria**

A mi madre Melissa, la mujer más bondadosa, fuerte e inteligente que conozco. A ti ma, mil gracias por las incontables veces que me has brindado tus abrazos como refugio cuando no podía más. Por enseñarme tantas cosas a lo largo de estos años, por no dejarme caer, por cuidarme y tener inagotable fe en mí. Mis preocupaciones y mis lágrimas nunca fueron solo mías, las compartiste conmigo siempre, así que, por esto mismo, Gracias, porque este éxito no es solo mío, sino tuyo, y para ti.

## **Pensamiento**

Porque yo sé muy bien los planes que tengo para ustedes -afirma el Señor-, planes de bienestar y no de calamidad, a fin de darles un futuro y una esperanza.

Jeremías 29:11

## CAPÍTULO I INTRODUCCIÓN

### Planteamiento del Problema

La Asociación de Médicos de Sanidad Exterior [A.M.S.E.] (2016), establece que “La giardiasis es un parasitismo de amplia dispersión mundial y de elevada prevalencia, sobre todo entre la población infantil.” (párr. 3). La misma institución también dice que: “A nivel mundial se ha estimado una frecuencia de 200.000.000 de individuos infectados, de los cuales 500.000 sufren la enfermedad. Es la causa de diarrea en hasta un 20% de los casos en países en vías de desarrollo, pero sólo [sic] de un 3-7% en países desarrollados.” (párr. 3).

Al conocer la incidencia y prevalencia de la enfermedad, sería importante saber, entonces, las zonas más afectadas del mundo. De esta forma, se generará un mejor entendimiento de la situación actual en el mundo, y en un futuro se podrán plantear nuevas medidas para disminuir la presencia de esta patología.

A.M.S.E (2016) hace mención de que:

No obstante, esta prevalencia varía mucho entre las distintas regiones del planeta, encontrándose las cifras de prevalencia más altas en regiones de menor desarrollo de zonas tropicales y subtropicales, en donde es frecuente la contaminación de agua o alimentos con materia fecal. En los países desarrollados continúan presentes los casos de giardiasis transmitidos a través del agua debido a la resistencia de los quistes de *Giardia* a las medidas convencionales de tratamiento de agua, aunque también los viajes a países de menor desarrollo son una causa fundamental de casos de giardiasis en estas regiones del mundo. De 1996 a 2005, el 31,3 por 1.000 de los viajeros retornados que precisaron asistencia médica en clínicas de la red GeoSentinel fueron diagnosticados de giardiasis. (párr. 3).

A pesar de que la prevalencia de la enfermedad sea mayor en países donde es más común la contaminación del agua, los países sin estos problemas tampoco están exentos de la giardiasis, ya que el turismo y el mal tratamiento del agua los hace igual de vulnerables que las otras zonas. Por

lo tanto, es sumamente importante tratar de erradicar este problema en los países en vías de desarrollo, para tratar de disminuir la enfermedad en el mundo, pues los problemas manifestados por esta patología son molestos y severos.

Escobedo et al. (2008) mencionan que con este protozooario puede haber manifestaciones clínicas, que incluyen diarreas agudas y crónicas con o sin signos de mala absorción intestinal, falta de aumento de peso, sobre todos en niños. Ellos mencionan que los compuestos más utilizados son los nitroimidazoles como tratamiento de primera línea, tanto en niños como en adultos, para tratar la giardiasis. El fármaco líder en esta familia es el metronidazol, que tiene algunas desventajas, tales como: larga duración del tratamiento, un régimen de dosis múltiples y efectos secundarios frecuentes. (p. 200).

Por las razones mencionadas anteriormente, es que surge la preocupación de buscar una alternativa terapéutica para tratar la giardiasis con un fármaco que tenga una duración de tratamiento más corta, y con menos efectos secundarios para el paciente. De esta forma, se puede esperar que el cumplimiento del tratamiento sea más fácil y efectivo.

En una publicación del Colegio de Microbiólogos y Químicos de Costa Rica (2018), comentan que la percepción de que los problemas por parasitosis intestinal en el país son un tema superado, ha contribuido a que se dé un mal abordaje y manejo de la misma. Así mismo, con este pensamiento se han dejado de vigilar epidemiológicamente las zonas más vulnerables. Según los mismos autores, parte de esta percepción puede prevenir de los resultados obtenidos de la última encuesta nacional de nutrición, realizada en 2008-2009, donde se determinó una prevalencia baja de parasitosis intestinales, tanto de los protozoarios como de los helmintos. (p. 2).

Sería importante que se tome en cuenta que, bajo ninguna circunstancia, se debe bajar la guardia para tratar de erradicar este tipo de problemas de salud, y que a la larga pueden generar más gastos para el país, donde los más afectados serían los niños. Se espera que este tipo de investigación sirva para visualizar que no se dé un uso incorrecto de los antiparasitarios, con un mal esquema y con las dosis incorrectas.

Según la Encuesta Nacional de Nutrición (2013): “Las infecciones por helmintos y protozoarios intestinales son un problema de salud pública en el ámbito mundial y una causa importante de morbimortalidad, principalmente en países en vías de desarrollo, donde constituyen una carga medico social.” (p. 3).

Ellos mismos establecen que:

Estudios epidemiológicos revelan que 1,5 millones de niños infectados con geohelminos mantienen el déficit en el crecimiento, incluso cuando son tratados. La importancia sanitaria, económica y social de estas infecciones induce a los gobiernos de los países a desarrollar e implementar campañas de tratamiento antiparasitario, programas masivos de saneamiento ambiental y de higiene personal. (p. 4).

Esta infección, al ser un problema mundial, también afecta de manera importante a Costa Rica. En cuanto al tratamiento farmacológico de primera línea, Solano & León (2018) mencionan, en su estudio, que:

El tratamiento farmacológico de elección para las giardiasis en nuestro país es el metronidazol que muestra ser más eficaz que los tratamientos alternativos. La resistencia de giardia intestinalis a metronidazol ha sido reportada en estudios en otras partes del mundo, tanto in vitro como in vivo. En Costa Rica no contamos con estudios que permitan conocer si existe resistencia de giardia intestinalis al metronidazol. (p. 4).

Es por esta razón que, en esta investigación, se quiere hacer una comparación de la eficacia de la nitazoxanida y los nitroimidazoles para tratar la giardiasis, y así poder contar con una alternativa a la resistencia que se pueda presentar. Dicha problemática se estudiará mediante una revisión bibliográfica, utilizando 15 artículos de carácter científico. De esta manera surge la siguiente interrogante:

¿Es la nitazoxanida tan eficaz como los nitroimidazoles para el tratamiento de la giardiasis intestinal en la población en general?

**Objetivos**

- Comparar la eficacia entre los nitroimidazoles con la nitazoxanida para el tratamiento de la giardiasis en la población general.
- Establecer los diferentes efectos adversos de los nitroimidazoles y de la nitazoxanida.
- Identificar las ventajas y desventajas del uso de nitroimidazoles y de la nitazoxanida como tratamiento para la giardiasis.
- Evidenciar el aumento de resistencia de la giardia a los nitroimidazoles.

## **Justificación**

Las infecciones, como la giardiasis, son afecciones que afectan a la población general, y que afectan a todos los países por igual. Por lo tanto, es necesario conocer los diferentes tratamientos y cuáles son los más indicados, para ayudar a erradicar esta terrible infección, que afecta a todos los seres humanos sin importar género, etnia ni edad. Desafortunadamente, como lo indican Escobedo et al. (2008), muchos de los tratamientos hasta ahora utilizados, para la eliminación de la giardiasis a nivel mundial, tienden a terminar en una terapia fallida; por lo tanto, es de suma importancia valorar nuevos fármacos para tratar de la manera más efectiva esta parasitosis. (p. 2).

La investigación tiene mucho valor, ya que, como se mencionó anteriormente, y como dicen Bances, Rodríguez, Albuquerque & Paz (2013), la:

Giardia lamblia es el parásito intestinal más frecuente aislado en el mundo, con una prevalencia que varía de 3-15 % en Estados Unidos y Europa, y hasta 30% en países en vías de desarrollo, siendo esta infección tres veces más frecuente en niños que en adultos, sobre todo en niños entre los 6 y 10 años de edad. (p. 6).

Los niños son la población más vulnerable, y la más preocupante, cuando se sufre este tipo de parasitosis pues, como lo indican Ordoñez, McCarthy & Fanshawe (2017), los niños tienen mayor incidencia o son los más afectados por la giardia lamblia; así mismo, la carga que se da en los niños produce pérdida de peso y una potencial enfermedad crónica, si no se trata adecuadamente. (p. 1).

Así, también se puede ver que, según la Organización Mundial de la Salud [OMS] (2015): “Los niños corren un riesgo especial de padecer enfermedades diarreicas transmitidas por los alimentos: 220 millones enferman y 96.000 mueren cada año.” (párr. 9). La misma organización sostiene que: “Los niños que sobreviven algunas de las enfermedades de transmisión alimentaria más graves pueden sufrir retraso del desarrollo físico y mental, que tiene efectos irreversibles en su calidad de vida.” (párr. 13). Por lo tanto, los niños son una población que debe vigilarse constantemente, y en la que se debe actuar de manera rápida y eficaz. De esta forma se podrán evitar estas terribles complicaciones que se pueden presentar, no solo ante un tratamiento tardío, sino también en uno fallido.

En Costa Rica, así como en el mundo, se utilizan los mismos medicamentos de primera línea, los imidazoles, para el tratamiento de los protozoos, los cuales han demostrado ser efectivos hasta el momento. Escobedo et al. (2008) indican que, para combatir estos problemas de falla en el tratamiento, se ha investigado y probado un nuevo medicamento para el tratamiento de las infecciones, no solo de protozoos, sino también de helmintos; este medicamento es la nitazoxanida, un compuesto de nitrotiazolil benzamida. (p. 2).

La población costarricense se verá beneficiada de esta investigación, ya que, al analizar nuevamente diferentes trabajos que comparen ambos medicamentos, se podrá conocer, de manera efectiva, si verdaderamente los imidazoles deben o no utilizarse todavía como tratamiento de primera línea, a pesar de que ya existen otros medicamentos nuevos, como es el caso de la nitazoxanida, que ofrece la ventaja de menos días de tratamiento.

Como lo cita la Encuesta Nacional de Nutrición 2008-2009 (2013): “La enfermedad diarreica en Costa Rica es de reporte obligatorio desde 1983. El sistema de notificación registra los casos de diarrea, pero no el parasitismo, por tanto, no se puede determinar cuántos de éstos [sic] tienen una etiología parasitaria.” (p. 4). Desafortunadamente por esta razón no se puede conocer verdaderamente el grado de problemas que producen enfermedades como la giardiasis en Costa Rica, para evaluar adecuadamente cuál es el impacto que se da tanto en la población general, como los inconvenientes que estas infecciones traen al sistema de salud nacional.

Lamentablemente, como lo indica Berrueta (2018): “La giardiasis es la protozoosis entérica más frecuente en el mundo. Desde el año 2004 fue incluida como una "enfermedad descuidada" (neglected disease) en la iniciativa de la OMS.” (párr. 2). Esta situación recalca que esta enfermedad infecciosa ha sido dejada en el olvido, se ha dejado de estudiar y se le ha restado importancia a nivel mundial. Sin embargo, es importante que se retomen las investigaciones, para no dejar que generen más complicaciones a futuro, que luego no se sepan manejar adecuadamente.

Rossignol (2010) afirma que el hecho de que se introdujera y se aceptara la nitazoxanida, ha sido uno de los eventos más importantes para el tratamiento de primera línea de la giardiasis y de la criptosporidiosis, en los últimos 20 años. Esto recalca la importancia de analizar y de tener al

alcance diferentes tratamientos. (p. 45). La nitazoxanida es una opción importante y viable, que surge después de muchísimo tiempo de solo existir las mismas opciones para el tratamiento de las giardiasis. El tener más de una alternativa aumenta el abanico de medicamentos y posibilidades, que se pueden usar, o a los cuales se puede acceder al tratar a los diferentes pacientes.

Los tratamientos actuales, como los nitroimidazoles, son efectivos, pero pueden acarrear incumplimiento de la terapia, porque involucran más días de tratamiento, en comparación con la nitazoxanida. De la misma manera, los nitroimidazoles pueden tener reacciones adversas como alergias al medicamento, o efectos secundarios no deseados, que pueden deteriorar la salud del paciente.

Por otro lado, el personal de salud se verá beneficiado, ya que se tendrá otra alternativa para tratar la giardiasis de manera efectiva y, de esta forma, se podrá adaptar mejor el tratamiento a cada paciente, ya que, si cierto medicamento le produce muchos efectos secundarios, se podría optar por el otro fármaco que lo vaya a afectar menos. De igual forma, con el aumento de información acerca de las opciones de terapia médica para tratar la giardiasis, habrá menos falla terapéutica, lo cual no solo beneficia a los pacientes, sino que también al sistema de salud nacional.

Así mismo, esta investigación podrá fomentar más investigaciones a futuro, para la búsqueda de otros posibles tratamientos que se pudiesen usar en caso de infecciones protozoarias; el hecho de que existan dos buenas familias de opciones no marca el final de las posibilidades de búsqueda y de investigación de otros medicamentos que sirvan, de igual manera, o aún más eficaces para tratar la giardiasis. A pesar de que Rossignol (2010) diga que el desarrollo de cepas de *giardia intestinalis* resistentes a nitroimidazol, sean raras y que actualmente existan alternativas de tratamiento (p. 47), no se descarta que a futuro se desarrollen más resistencias, y no solo a los nitroimidazoles, sino a otros tratamientos de segunda línea.

Las resistencias a los medicamentos pueden aumentar cada vez más con el paso de los años, ya que, como es sabido, muchos de los pacientes no se adhieren de manera correcta al tratamiento o no hacen uso correcto del mismo. Esto puede provocar que, a largo plazo, no se encuentre nada en el mercado para tratar dicha patología, de tal forma que puede provocar un problema de salud

pública mayor, de manera que no exista una solución en el momento y produzca la muerte de muchas personas y sobre todo niños alrededor del mundo.

Es importante, también, mencionar que el hecho de que la nitazoxanida, como lo mencionan Asmaa et al. (2014), brinda una efectividad similar al metronidazol, pero con un régimen de dosificación mucho más corta en duración; por lo general el metronidazol tarda alrededor de 7 días, mientras que el de nitazoxanida solo dura 3 días. (p.1162). Esto garantiza que los pacientes cumplan con toda la posología, reduciendo las resistencias y facilitando, sobre todo a las madres, que los niños cumplan con el tratamiento porque facilita las tomas, al ser menor su cantidad.

Es, por lo tanto, importante analizar el uso de otros fármacos, como el de la nitazoxanida, para poder brindarles un tratamiento más corto a los pacientes, que podrán asegurar que ellos utilizan el tratamiento por completo y que no lo dejen a medias. Esto beneficiaría sobre todo a los pacientes, ya que estarían más cómodos utilizando tratamientos más cortos, pero igual de eficaces para la radicación de la enfermedad.

Al mismo tiempo este punto brinda beneficio para los profesionales de salud y centros de atención de salud de Costa Rica; ya que al tener a su disposición un tratamiento más corto, es más probable que el paciente se cure en un 100%, y que disminuyan las casusas de reincidencias, de consulta y que se generen más gastos innecesarios en el sistema de salud nacional.

Además, Kasper et al. (2015) indican que:

La giardiasis, al igual que el [sic] criptosporidiosis, impone una importante carga económica debido a los costos de instalación de los sistemas de filtración de agua requeridos para evitar estas epidemias, los costos del tratamiento de las enfermedades que afectan a las grandes comunidades, y los debidos a la valoración del tratamiento de las infecciones endémicas. (p. 1406).

De ahí la importancia de tratar de la manera más adecuada esta parasitosis, para disminuir los gastos económicos de los diferentes países, sobre todo de los subdesarrollados, donde más se manifiesta la enfermedad.

## Antecedentes

La historia de la giardiasis inicia, como citan Vázquez & Campos (2009):

Es posible afirmar que la historia de la protozoología nació a mediados del siglo XVII, cuando Anthon Van Leeuwenhoeck de Delphis; comerciante holandés de telas y tallador aficionado de lentes observó por primera vez a través de los rudimentarios microscopios fabricados por él mismo, un organismo que, por su descripción, muy probablemente correspondía a *Giardia lamblia*. Este “animalículo”, como él lo denominó, lo encontró al examinar sus propias evacuaciones diarreicas. (p. 75).

Botero & Restrepo (2012) mencionan que:

Este hallazgo fue comunicado en una carta a la Sociedad Real de Londres, pero fue descrito como protozoo de vida libre. El protozoo no tuvo trascendencia para la medicina en esa época, y fue necesario que lo redescubriera el profesor de anatomía patológica checo: Vilém Lambl de la Universidad de Praga, quien 178 años después (1859), vio el protozoo en las materias fecales gelatinosas de un niño. (p. 79).

De la misma manera, como mencionan Vázquez & Campos (2009), no es hasta 1859 cuando el profesor y médico Vilém Dusan Fedorovic Lambl, observa el mismo protozoo y lo describe en sus dibujos magistrales. En 1881, él lo nombra *lamblia intestinalis*. (p. 76) Es interesante cómo diferentes personajes siempre se toparon con el mismo organismo; esto reafirma la importancia y la presencia marcada de esta infección en los seres humanos, desde mucho antes de lo que se podía creer.

Así mismo, Vázquez & Campos (2009) mencionan que: “En la actualidad la controversia continúa y en la literatura se le cita como *Giardia lamblia* por los latinoamericanos y norteamericanos, *lamblia intestinalis* por los europeos orientales y *Giardia intestinalis* o *G. duodenalis* por los europeos occidentales.” (p. 76). En la literatura existen diferentes formas de llamar a la giardia; como se ve, mucho depende del área donde se esté escribiendo la literatura. Pero, para efectos de esta investigación, se entenderá que todos son sinónimos.

Según el Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (2015), la “Giardia duodenalis es un protozoo flagelado, perteneciente al filo Metamonada. Su ciclo de vida comprende dos estadios: la forma vegetativa móvil, que parasita el intestino delgado (trofozoíto) y la forma de vida libre e infectante (quiste).” (p. 1).

### **Antecedentes internacionales**

Ortiz, Ayoub, Gargala, Chegne & Favennec (2001), en el estudio: “Randomized clinical study of nitazoxanide compared to metronidazole in the treatment of symptomatic giardiasis in children from Northern Peru”, buscaron comparar la eficacia y la seguridad del metronidazole con la nitazoxanida en el tratamiento de la diarrea producida por la giardia intestinalis, en niños del norte de Perú. Su conclusión principal fue que un esquema de 3 días de nitazoxanida es igual de eficaz que un esquema tradicional de 5 días con metronidazol, a la hora de tratar efectivamente la diarrea en los niños. (p. 1409).

Escobedo et al. (2007), en su estudio “The treatment of giardiasis in children: single-dose tinidazole compared with 3 days of nitazoxanida” tuvieron como propósito comparar la eficacia y la seguridad en el tratamiento de niños infectados con giardiasis, administrándoles la nitazoxanida a unos y a otros el tinidazol. La principal conclusión a la que llegaron fue que, dentro de los 137 niños que completaron el estudio, la frecuencia de cura de la infección con tinidazol a una sola dosis fue mucho más alta que administrarles 6 dosis de nitazoxanida. Ambos tratamientos fueron bien tolerados por los pacientes, con efectos secundarios leves. (p. 199).

Acosta Botero, Madariaga la Roche, Santander Peláez & Vélez Escudero. (2008). Medellín. En su trabajo llamado “Revisión sistemática sobre el tratamiento con tinidazol, albendazol y nitazoxanida en la parasitosis intestinal en niños”, tienen como objetivo el ver qué estudios hay sobre su uso y qué efectividad clínica se ha encontrado en cada uno de estos, de manera que se pueda identificar cuál posee mayor perfil farmacológico en reducción de enfermedad, efectos secundarios (tolerancia) y adherencia, generando una opción terapéutica más atractiva, no solo para el médico, sino para la familia y el paciente. Ellos concluyen que en el momento no hay estudios que comparen la eficacia del tinidazol más albendazol (como amplio espectro) junto con nitazoxanida. Sin embargo, los estudios no muestran una diferencia estadísticamente significativa

entre la eficacia de los diferentes tratamientos, aunque la nitazoxanida mostró un gran porcentaje de efectos secundarios. (p.5)

Rossignol (2010) publicó: “Cryptosporidium and Giardia: Treatment options and prospects for new drugs”; su propósito fue discutir el hecho de que la nitazoxanida es una de las más nuevas drogas que se han desarrollado en los últimos 20 años, para el tratamiento de la giardiasis. Así mismo, existen otras drogas prometedoras para el tratamiento de la Cryptosporidium y la giardia, pero lamentablemente no parece haber mucho desarrollo acerca de estos nuevos medicamentos. Se concluyó, por eso, que tanto los nitroimidazoles como el metronidazol y el tinidazol son tratamientos efectivos para la giardiasis, y que ambas pueden administrarse en una única dosis; mientras que el albendazol y nitazoxanida son igual de efectivos, solo que se requiere más cantidad de dosis. (p. 45).

González, Villafranca, Álvarez & Brito (2010), con “Nitazoxanide for the treatment of giardia duodenalis infection: a comparative trial with secnidazol”, el objetivo fue el de comparar la eficacia y la seguridad de la nitazoxanida versus el secnidazol en el tratamiento de la giardiasis. Sus resultados fueron: que la frecuencia de cura fue un poco más alta en el grupo de la nitazoxanida, con un 95.2%, comparado con el grupo del secnidazol, que tuvo un 93.7%, pero que la diferencia no fue estadísticamente significativa. También se reportó el sabor amargo con el secnidazol, mientras que la coloración amarillenta en la orina y un rash se reportaron en el grupo de la nitazoxanida. Además, la cefalea y la náusea eran más comunes en los pacientes tratados con el secnidazol. Estos investigadores concluyeron que la nitazoxanida por tres días es igual de eficaz que el secnidazol en una sola dosis, para el tratamiento de la giardiasis en adultos.

Bances García, Fary, Rodríguez Díaz, Albuquerque Fernández & Paz Marchena. (2013), Perú. En su trabajo, llamado “Eficacia y seguridad de Nitazoxanida comparada con Albendazol en el tratamiento de Giardiasis sintomática en niños de Trujillo, Perú 2008-2009”, estos autores tuvieron, como objetivo principal, comparar la eficacia y seguridad de la nitazoxanida y el albendazol en el tratamiento de giardiasis sintomática en niños. Los niños del estudio eran de ambos sexos y las edades estaban comprendidas entre los 3 y 14 años, con diagnóstico confirmado de giardiasis. Se dividieron en dos grupos: el grupo A que recibió albendazol y el grupo B, con tratamiento de

nitazoxanida. La principal manifestación clínica al inicio del esquema fue el dolor abdominal. Se concluyó que ambos medicamentos, el albendazol y la nitazoxanida, demostraron ser eficaces y seguros en el tratamiento de la giardiasis sintomática en niños. La eficacia del albendazol fue del 93,8%, y la de la nitazoxanida fue del 96,9%. (p. 1).

Asmaa, Mohamed, Neveen, Almira & Mohamed (2014), de Egipto, tuvieron como título de investigación: “Comparison between Nitazoxanide and Metronidazole in the Treatment of Protozoal Diarrhea in Children”; su propósito fue evaluar y comparar el efecto de metronidazol y nitazoxanida para tratar la diarrea en niños. Ellos encontraron que el estudio confirmaba la eficacia y seguridad de utilizar un esquema de 3 días de nitazoxanida para tratar la giardia y que, por lo tanto, este podría reemplazar otros esquemas de tratamientos más largos, como lo es el del metronidazol. (p. 1162).

Devera, Finali, Casares, Risco, Farias, Ortega, Blanco, Amaya & Requena (2015). Venezuela. Escribieron el artículo: “Uso de la nitazoxanida en el tratamiento de niños infectados con Giardia lamblia”; en este estudio se quería comprobar la utilidad terapéutica de la nitazoxanida en niños infectados con G. lamblia, habitantes de Ciudad Bolívar, estado Bolívar. En este estudio, estos autores llegan a la conclusión de que, en el grupo estudiado, la nitazoxanida no parece ser la droga de elección, y su uso debería reservarse en casos de falla terapéutica del metronidazol, o cuando exista intolerancia a esta droga.

Blanchard, Gold & Czinn (2015), en su estudio “Giardiasis and Cryptosporidiosis-Recent Literature with a Focus on Nitazoxanide”, hacen una revisión de estudios recientes en epidemiología, diagnóstico y tratamiento para la giardiasis y la cryptosporidiosis, con un enfoque en la nitazoxanida. Como conclusión, mencionan que la nitazoxanida es la única droga aprobada por la FDA para el uso en niños para el tratamiento tanto de la C. parvum como el de la G. lamblia. Mencionan que la dosis recomendada es 7.5 mg/kg dos veces al día por tres días en niños menores de 11 años, y 500 mg dos veces al día por tres días en pacientes mayores de 12 años de edad. Mencionan que está disponible como tableta oral o como suspensión líquida. En pacientes inmunocomprometidos, la duración del tratamiento y la terapia de combinación puede ser considerada. También recalcan el hecho de que hay una fuerte necesidad de más ensayos clínicos,

para despertar conciencia, en el personal de Salud, acerca de la disponibilidad de un medicamento aprobado por la FDA en presentación líquida, para tratar estas infecciones.

Jiménez (2016), Madrid, en su tesis: “Giardiasis Intestinal Resistente En Niños: Nuevos Abordajes Diagnósticos y Terapéuticos frente a Fracasos del Tratamiento Estándar”, busca, como propósito principal, analizar diferentes fármacos, debido a la falla en el tratamiento estándar actual. Dentro de sus hallazgos se encontró que los pacientes que más tuvieron fracasos en el tratamiento con metronidazol fueron los provenientes de América Latina y el Caribe. (p. 1).

Carter, Nabarro, Hedley & Chiodini (2017), en su investigación “Nitroimidazole-refractory giardiasis: a growing problem requiring rational solutions”, tuvieron como objetivo el revisar la infección por *G. Intestinalis*, que fuese refractaria al tratamiento con los nitroimidazoles, y examinar la eficiencia actual de los agentes terapéuticos estándar; a su vez, considerando posibles mecanismos de resistencia, que podrían producir falla terapéutica y describir los aspectos prácticos para manejar este problema clínico emergente. Estos autores concluyeron que se necesita determinar una estrategia óptima para el tratamiento de la giardiasis refractaria, y de igual forma se ocupan muchas más investigaciones, para entender los mecanismos de resistencia y las diferentes combinaciones que se deberían utilizar de primero en esos casos.

Cruz (2017), en su estudio de “Infección por Giardiasis, Revisión Actualizada, Pacientes del Hospital de la Policía Guayaquil-Ecuador 2016” estableció, como propósito principal, analizar detalladamente la infección de la giardiasis, así como el diagnóstico y los tratamientos recientes que se usan para esta enfermedad. Su conclusión fue: pretender poner como una posibilidad un tratamiento menos complicado, pero igual de efectivo, que los hasta ahora utilizados. (p. 5).

Ordoñez, McCarthy & Fanshawe (2017), en su estudio: “Comparative efficacy of drugs for treating giardiasis: a systematic update of the literature and network meta-analysis of randomized clinical trials”, se tenía como objetivo el comparar la eficacia y los efectos secundarios de todas las drogas disponibles para el tratamiento de la giardiasis. Dentro de sus resultados encontraron que, tomando en consideración la evidencia clínica, la cantidad de esta misma y los efectos adversos,

concluyeron que una sola dosis de Tinidazol es el mejor tratamiento efectivo disponible para la giardiasis, tanto sintomática como asintomática, en adultos y en niños. (p. 1).

Romero, Gándara, Romero y Navarrete (2017) publicaron la investigación: “Estudio para evaluar la eficacia y seguridad de la nitazoxanida en el tratamiento de las parasitosis intestinales”. Tuvieron, como objetivo, evaluar la eficacia de la nitazoxanida como tratamiento. Entre sus conclusiones, la más importante fue comprobar que todas las especies de protozoos, como la giardia lamblia, fueron 100% erradicadas con la nitazoxanida. (p. 73).

Tan, Cawcutt, Zomok, Go & Sia, I. (2017), en la investigación llamada: “Activity of Nitazoxanide Against Viral Gastroenteritis: A Systematic Review”, tuvieron como objetivo principal el estudiar, de manera sistémica, el efecto de la nitazoxanida en la gastroenteritis viral. Entre sus resultados se encontró que hay una reducción en el tiempo desde la primera dosis, hasta la resolución de la enfermedad. Con el uso de la nitazoxanida fue de aproximadamente dos días, mientras que en los pacientes que recibían placebo duraban aproximadamente tres días. Hubo nueve casos reportados, donde se utilizó nitazoxanida para la gastroenteritis viral en huéspedes inmunocomprometidos; de estos solo un caso se reportó con un efecto aparente en reducir la severidad y la duración de los síntomas. Estos autores concluyeron que, a pesar de la limitación en el número de los estudios y el riesgo potencial de sesgo introducido por la fuente de financiación, sí se ha demostrado el beneficio de la nitazoxanida en reducir la duración de la enfermedad de la gastroenteritis viral en niños inmunocompetentes. Se necesitan ensayos controlados aleatorios para poder determinar el verdadero rol de la nitazoxanida, para tratar la gastroenteritis viral en hospederos inmunocomprometidos.

### **Antecedentes nacionales**

Se hizo una revisión de trabajos finales similares a esta investigación, así como de artículos costarricenses que discutieran el mismo tema. Se hizo una búsqueda en diferentes universidades, como la Universidad de Costa Rica, la Universidad Hispanoamericana, la Universidad Internacional de las Américas, la Universidad iberoamericana, la Universidad de las Ciencias Médicas, y no se encontró ninguno.

## **CAPÍTULO II MARCO REFERENCIAL**

En este segundo capítulo, definido como marco referencial, se definen algunos conceptos generados por una gran cantidad de autores, con el fin de tener una mejor comprensión, donde se manifiesta la infección por *Giardia Lambia*, y cómo se puede tratar esta con mayor eficacia, así como los tratamientos que existen en el mercado para tratarla.

### **Sistema gastrointestinal**

En el sistema digestivo los alimentos son transformados en componentes que el organismo puede utilizar con mayor facilidad. Tiene la función de recolectar los desechos y de eliminar todo aquello que el organismo no necesita. Se encarga de sintetizar vitaminas y de producir enzimas que el cuerpo necesita.

Según Grossman & Mattson (2014), en su libro de fisiopatología, se menciona que cada vez más el tubo gastrointestinal (GI) se reconoce como un órgano endocrino, que sintetiza y contribuye con hormonas que favorecen la regulación del apetito y el consumo de nutrimentos, y participan en la utilización y almacenamiento de estos últimos. (p. 1150).

El tubo digestivo tiene una gran cantidad de células especializadas, que se distribuyen en sus tejidos, los cuales secretan diferentes hormonas tales como: gastrina, colecistoquinina (CCK) y secretinas. Estas hormonas toman parte de los procesos digestivos que se mencionaron anteriormente.

### **Estructura y organización del sistema gastrointestinal.**

Las principales funciones histológicas del sistema GI consisten en digerir los alimentos y absorber los nutrientes, para permitir su ingreso al sistema circulatorio; todo esto lo lleva a cabo gracias a la motilidad, secreción, digestión y absorción de los diferentes componentes. En el tubo digestivo, los alimentos y otros materiales se desplazan con lentitud a lo largo de sus estructuras, de tal forma que en este recorrido se van descomponiendo en partículas más pequeñas, como iones

y moléculas que el organismo puede absorber. En el intestino grueso se recolectan los componentes que no se pueden absorber durante todo su recorrido para luego ser eliminados. (Grossman & Mattson, 2014, p. 1151).

Estructuralmente hablando el tracto GI es un tubo elongado con un centro hueco que comienza en el esófago y termina en el recto. El tubo digestivo se puede dividir en tres porciones:

- La porción proximal conformada por la boca, el esófago y el estómago, que es la que permite el ingreso de los alimentos y sirve de receptáculo para los mismos. Es el lugar donde tienen lugar los procesos digestivos iniciales.
- La porción intermedia de la que forman parte el duodeno, el yeyuno y el íleon es el sitio en el que tiene lugar la mayoría de los procesos digestivos y de absorción.
- El segmento distal, constituido por el ciego, el colon y el recto. Esta última porción sirve como canal de almacenamiento para una eliminación eficiente de los desechos.

Este tracto GI también está formado por órganos accesorios, entre los que se encuentran las glándulas salivales, el hígado y el páncreas, que producen secreciones que facilitan la digestión.

### ***Región proximal***

La boca constituye la vía de entrada para los alimentos que han de pasar hacia el tubo GI. Está formada por los dientes, que se utilizan para masticar los alimentos y reducirlos de tamaño, la lengua y otras estructuras necesarias para dirigir los alimentos hacia las estructuras de la faringe y el esófago. Es importante mencionar que la boca también funge como receptáculo para la saliva que producen las glándulas salivales. La sáliva humedece y lubrica los alimentos, de tal manera que son más fáciles de deglutir; además, contiene enzimas que participan en la deglución inicial de lípidos y almidones. (Grossman & Mattson, 2014, p. 1152).

El esófago es un tubo recto y colapsable que tiene alrededor de 25 cm de longitud. Funciona principalmente como un conducto que permite el paso de los alimentos, desde la faringe hasta el estómago. Las capas del músculo liso son las que generan los movimientos peristálticos, que se

usan para desplazar a los alimentos a lo largo del órgano. Las glándulas mucosas y submucosas secretan moco, que protege su superficie y respalda el proceso de lubricación de los alimentos. (Grossman & Mattson, 2014, p. 1152).

En ambos extremos del esófago existen esfínteres, un esfínter esofágico superior y un esfínter esofágico inferior o gastroesofágico. Tienen la función de evitar que el aire ingrese al esófago y al estómago durante la respiración. El esfínter gastroesofágico está formado por un músculo circular que mantiene una contracción tónica, lo que genera una región de alta presión, que sirve para evitar el reflujo del contenido gástrico ácido hacia el esófago. (Grossman & Mattson, 2014, p. 1152).

Luego está el estómago, una estructura que se parece mucho a una bolsa; actúa como reservorio para el almacenamiento de los alimentos durante las fases tempranas de la digestión. Es importante recordar que el esófago se abre en el estómago por medio de una abertura llamada orificio del cardias.

De acuerdo con Grossman & Mattson (2014):

La zona pequeña del estómago que circunda al orificio del cardias se conoce como región del cardias. La región con forma de domo que sobresale por encima de la región del cardias se denomina fondo, la región media del estómago se denomina cuerpo y la estructura con forma de embudo que se conecta al intestino delgado se llama región pilórica. La zona más amplia y de ubicación proximal a la región pilórica, el antro, se estrecha para constituir el canal pilórico, al tiempo que se aproxima al intestino delgado. Al final del canal pilórico la capa circular de músculo liso se engrosa para constituir el esfínter pilórico. Este músculo actúa como válvula para el control de la velocidad del vaciamiento gástrico e impide el retorno de los contenidos intestinales hacia el estómago. (p.1152)

**Figura 1. Partes del estómago**

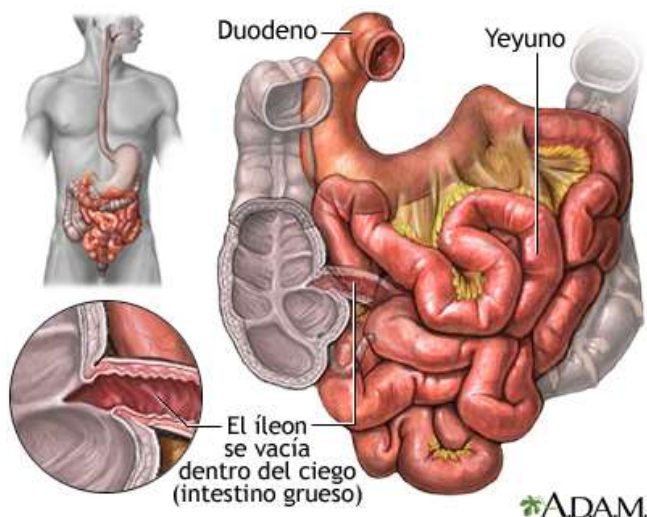


Nota: <https://www.definicionabc.com/ciencia/estomago.php>

### ***Región intermedia***

El intestino delgado conforma la porción intermedia del tubo digestivo, y está formado por tres partes: el duodeno, el yeyuno y el íleon. El duodeno tiene alrededor de 25 cm de longitud, conecta al estómago con el yeyuno, de tal forma que se puede encontrar el sitio de drenaje del conducto biliar común y el conducto pancreático principal. La bilis y los jugos pancreáticos ingresan al intestino por estos conductos. El alimento se digiere, se absorbe en el yeyuno y el íleon. (Grossman & Mattson, 2014, p. 1152).

**Figura 2. Intestino delgado**



Nota: [https://medlineplus.gov/spanish/ency/esp\\_imagepages/19221.htm](https://medlineplus.gov/spanish/ency/esp_imagepages/19221.htm) Mediplus Enciclopedia Médica.

### ***Región distal***

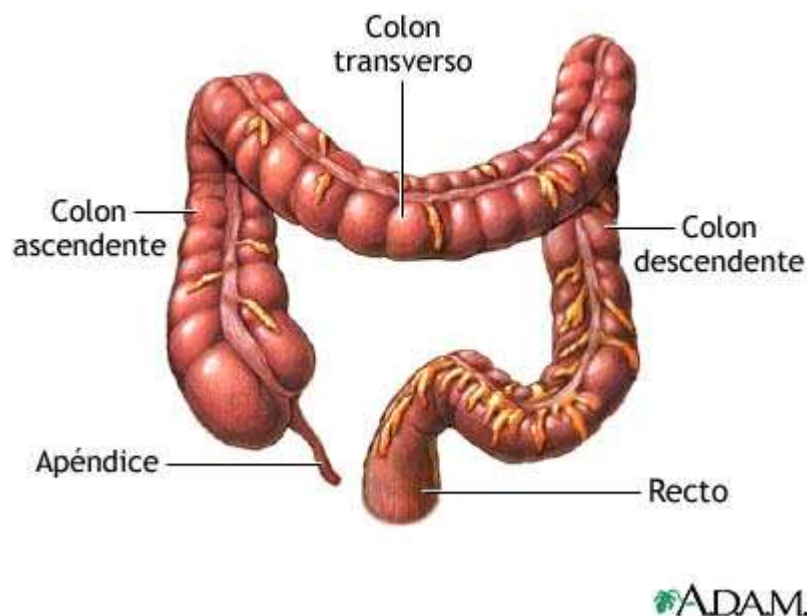
Según lo indican Grossman & Mattson (2014):

El intestino grueso, que forma el tubo digestivo distal, tiene alrededor de 1,5 m de longitud y entre 6 cm y 7 cm de diámetro. Se divide en ciego, colon, recto y canal anal. El ciego es una bolsa ciega que se proyecta en dirección podálica en el sitio de unión del íleon y el colon. La válvula ileocecal se ubica en el extremo superior del ciego, e impide el retorno de las heces desde el ciego hasta el intestino delgado. El apéndice surge a partir del ciego, a una distancia aproximadamente de 2,5 cm de la válvula ileocecal. De manera adicional, el colon se divide en las siguientes porciones: ascendente, transverso, descendente y sigmoide.

El colón ascendente se extiende desde el ciego hasta la cara inferior del hígado. A partir de ese punto, gira en forma abrupta para constituir el ángulo colónico derecho (hepático). El colon transversal atraviesa la mitad superior de la cavidad abdominal de derecha a izquierda y luego se curva en forma aguda en dirección inferior, por debajo del polo inferior del bazo, para formar el ángulo colónico izquierdo (esplénico). El colon descendente se extiende desde el ángulo esplénico hasta el recto, que se extiende desde el colon sigmoide hasta el

ano. El canal anal pasa entre los 2 bordes mediales de los músculos elevadores del ano. Los músculos esfintéricos poderosos evitan la incontinencia fecal. (p.1152)

**Figura 3. Intestino grueso**



Nota: [https://medlineplus.gov/spanish/ency/esp\\_imagepages/19221.htm](https://medlineplus.gov/spanish/ency/esp_imagepages/19221.htm) Medipus Enciclopedia Médica.

De acuerdo con Moore, Dailey & Agur (2013):

Los alimentos pasan desde la boca y la faringe a través del esófago hacia el estómago, donde se mezclan con las secreciones gástricas. La digestión tiene lugar principalmente en el estómago y el duodeno. La peristalsis, una serie de ondas de contracción anulares, se inicia alrededor de la porción media del estómago y avanza lentamente hacia el píloro. Se encarga de mezclar los alimentos masticados con los jugos gástricos y de vaciar el contenido del estómago en el duodeno. La absorción de compuestos químicos se produce sobre todo en el intestino delgado, un tubo pegado de 5m a 6m de longitud, formado por el duodeno, el yeyuno y el íleon. La peristalsis también tiene lugar en el yeyuno y el íleon, aunque no es fuerte a no ser que haya una obstrucción. El estómago se continúa con el duodeno, que acoge las desembocaduras

de los conductos del páncreas y el hígado, principales glándulas del sistema digestivo. (p. 227).

El esófago es un tubo muscular de unos 25 cm de largo y 2 cm de diámetro por término medio, que transporta el alimento desde la faringe hasta el estómago. El esófago presenta tres estrechamientos, provocados por la presión ejercida por estructuras adyacentes: el estrechamiento cervical (esfínter esofágico superior), el torácico (broncoaórtico) y el estrechamiento frénico (diafragmático). (p. 229).

### **Control de la motilidad gastrointestinal**

La motilidad del tubo GI impulsa a los alimentos y los fluidos a lo largo de todo el tracto, iniciando en la boca y terminando en el ano, de manera que se produce la digestión y la absorción de algunos compuestos que el organismo necesita. Los movimientos del tubo GI pueden ser rítmicos o tónicos.

#### ***Movimientos rítmicos***

Estos consisten en contracciones intermitentes, responsables de la mezcla y el desplazamiento de los alimentos a lo largo de todo el tracto GI. Estos se identifican en el esófago, el antro gástrico y el intestino delgado.

#### ***Movimientos tónicos***

Estos movimientos se caracterizan por un nivel constante de contracciones o tono, sin que existan periodos regulares de relajación. Se pueden encontrar en la región distal del esófago, la región proximal del estómago, la válvula ileocecal y el esfínter anal interno.

**Tabla 1. Movimientos que se dan en el tracto gastrointestinal**

<b>Órgano</b>	<b>Movimiento</b>	<b>Jugos digestivos que son añadidos</b>	<b>Partículas de alimentos que son descompuestos químicamente</b>
Boca	Masticar	Saliva	Almidones, un tipo de carbohidrato
Esófago	Peristalsis	Ninguno	Ninguno
Estómago	El músculo superior en el estómago se relaja para permitir la entrada de los alimentos y el músculo inferior mezcla los alimentos con el jugo digestivo	Ácido estomacal y enzimas digestivas	Proteínas
Intestino delgado	Peristalsis	Jugo digestivo del intestino delgado	Harinas, proteínas y carbohidratos
Páncreas	Ninguno	Jugo pancreático	Carbohidratos, grasas y proteínas
Hígado	Ninguno	Bilis	Grasas
Intestino grueso	Peristalsis	Ninguno	Las bacterias en el intestino grueso también pueden descomponer químicamente los alimentos

Nota: <https://www.niddk.nih.gov/health-information/informacion-de-la-salud/enfermedades-digestivas/aparato-digestivo-funcionamiento>

## **Deglución y motilidad esofágica.**

Según Grossman & Mattson (2014):

La masticación da inicio al proceso digestivo. La masticación rompe los alimentos en pedazos más pequeños que pueden deglutirse con facilidad. Durante este proceso, el alimento también se lubrica con la saliva y se expone a la amilasa salival, que degrada los alimentos que contienen almidones. Si bien la manifestación suele considerarse un acto voluntario, puede ocurrir de manera involuntaria en una persona con pérdida de la función de la corteza cerebral.

El reflejo de deglución consiste en una secuencia de sucesos con orden estricto, que permite la propulsión del alimento desde la boca hasta el estómago, por el esófago. Aunque la deglución inicia como actividad voluntaria, se vuelve involuntaria cuando el alimento o el líquido llegan a la faringe. (p. 1156).

Este mismo autor plantea que el proceso de deglución está formado por 3 fases:

- Una oral o voluntaria.
- Una faríngea.
- Una esofágica.

## **Motilidad gástrica**

El estómago sirve como reservorio para el almacenamiento de alimentos. Tiene capacidad para expandirse y contraerse en respuesta a la cantidad de alimentos o gas que contiene; en algunos casos, puede alojar un volumen de hasta 1 a 1,5 litros.

La degradación química de la proteína comienza en el estómago, donde el alimento se convierte en una mezcla de textura cremosa denominada quimo. La motilidad del estómago permite la agitación y la mezcla de los alimentos sólidos, y regula el vaciamiento del contenido gástrico o quimo, hacia el duodeno. Las contracciones peristálticas para mezcla y agitación comienzan en el área del marcapaso, en la porción media del estómago, y se desplazan hacia el antro. La onda peristáltica se aproxima al antro, impulsa el bolo alimenticio hacia el píloro cerrado. La contracción del antro invierte el movimiento del quimo, lo que hace que las partículas más grandes regresen hacia el cuerpo del estómago, para una agitación y amasado adicionales. Dado que el píloro se mantiene

contraído durante la contracción del antro, los contenidos gástricos pasan hacia el duodeno entre una contracción y otra. (Grossman & Mattson, 2014, p. 1158).

El esfínter pilórico impide el paso retrógrado de los contenidos gástricos, y les permite pasar hacia el interior del duodeno. Esto es importante, debido a que el reflujo de las sales biliares y del contenido duodenal pueden dañar la superficie mucosa del antro y dar origen a úlceras gástricas. De igual manera, la mucosa duodenal también puede ser afectada por el rápido flujo de entrada de contenidos gástricos muy ácidos. Es importante mencionar que el vaciado del contenido del estómago está regulado por mecanismos hormonales y neuronales. (Grossman & Mattson, 2014, p. 1159).

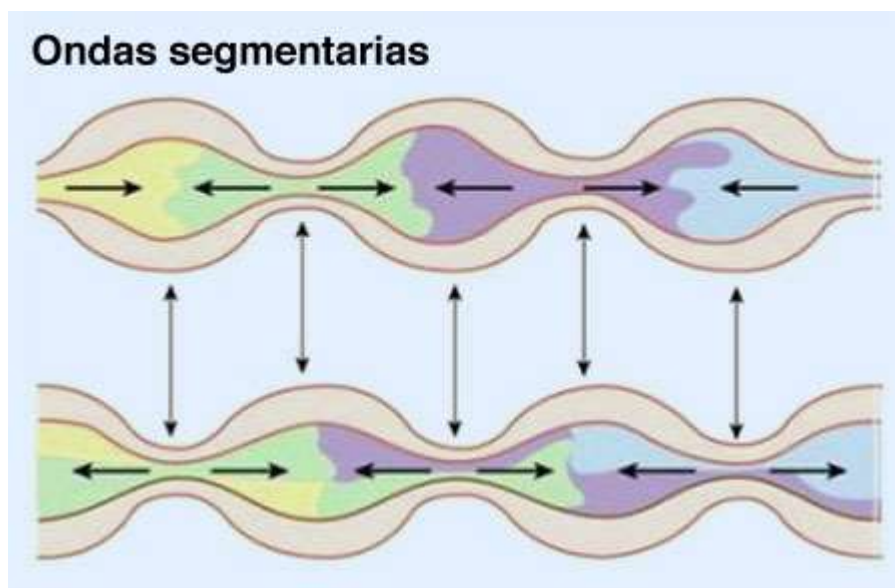
La hormona CCK y el polipéptido insulínico dependiente de glucosa se piensa que controlan en parte el vaciado gástrico, se liberan en respuesta al pH, osmolaridad y la composición de ácidos grasos de los alimentos, que son transformados en el estómago. Pueden presentarse trastornos de la motilidad gástrica cuando la velocidad de la misma está aumentada o disminuida. Una motilidad demasiado lenta conduce a la retención gástrica, lo que puede deberse a una obstrucción o a la atonía gástrica. Por otro lado, un vaciamiento gástrico demasiado rápido se caracteriza por una expulsión rápida de secreciones gástricas hiperosmolares hacia el duodeno y el yeyuno. (Grossman & Mattson, 2014, p.1159).

### **Motilidad del intestino delgado**

En el intestino delgado es donde ocurre la mayor parte del proceso de digestión y de absorción de los alimentos. Sus movimientos tienen como objetivo la mezcla y la propulsión del contenido hacia el intestino grueso. Existen dos tipos de contracciones en el intestino delgado: la segmentación y el peristaltismo. La segmentación tiene la función principal del mezclado del quimo con las enzimas digestivas provenientes del páncreas, y asegura que todas las partes del quimo tengan contacto con la mucosa intestinal, donde sucede la mayor parte de la absorción. (Doménech, Martínez & Péraire, 2013, p. 33).

La frecuencia de la actividad de segmentación se incrementa después de una comida, dado que se activan receptores en el estómago y en el intestino delgado. En la figura 4 se muestran los movimientos de segmentación.

**Figura 4. Contracciones de segmentación**

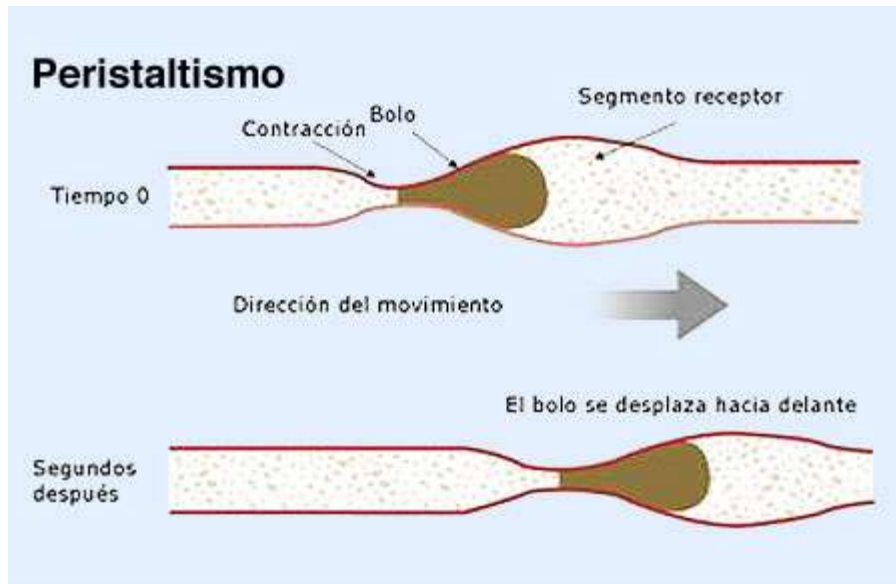


Nota: <https://ocw.unican.es/mod/page/view.php?id=565>

Las contracciones peristálticas son movimientos para hacer progresar el quimo en el intestino delgado hacia el colon. Estos desplazamientos normales siempre avanzan desde la boca hacia el ano. Los movimientos peristálticos regulares comienzan en el duodeno, cerca de los puntos de entrada del conducto biliar común y el conducto hepático principal. En la figura 5 se pueden ver las contracciones peristálticas.

Los trastornos de la motilidad del intestino delgado son frecuentes, y es posible recurrir a los exámenes de auscultación del abdomen para determinar la actividad intestinal. Cuando se producen procesos inflamatorios a nivel intestinal, a menudo hacen que se incremente la motilidad. En algunos casos se piensa que estos procesos inflamatorios se pueden deber a toxinas y a la presencia de materiales que no se absorben. (Grossman & Mattson, 2014, p. 1160).

**Figura 5. Contracciones del peristaltismo**



Nota: <https://ocw.unican.es/mod/page/view.php?id=565>

### **Motilidad del intestino grueso**

Los movimientos del intestino grueso son totalmente diferentes a los del intestino delgado, debido a que el colon tiene una función de almacenamiento. Los movimientos en el colon son de 2 tipos: los de mezclado segmentario y los de propulsión de masa. Los movimientos de mezclado segmentario se denominan agitación haustral. Este nombre se le da porque tiene lugar dentro de pequeños comportamientos llamados haustras.

En los movimientos de propulsión de masa, un segmento grande del colon se contrae como una unidad y desplaza la materia fecal hacia la parte distal del intestino grueso. Estos movimientos tienen una duración alrededor de 30 segundos y van seguidas por periodos de 2 a 3 minutos de relajación; luego de esta se presenta una contracción. (Grossman & Mattson, 2014, p. 1161).

Una serie de movimientos en masa dura de unos 10 a 30 minutos, y puede presentarse solo unas pocas veces al día; estos movimientos dan inicio a la defecación. El tránsito de las heces por el

colon es de 24 a 48 horas en un paciente con estado de salud normal. (Grossman & Mattson, 2014, p. 1161).

### Hormonas gastrointestinales

El tracto gastrointestinal es el órgano endocrino más grande del organismo. Es el encargado de sintetizar una serie de hormonas que forman parte en la regulación endocrina y paracrina. La regulación endocrina implica la liberación de una proteína u hormona hacia el torrente sanguíneo a partir de una célula determinada que se activa. Luego esta hormona alcanza las células, que son el blanco, la cual responderá al liberar otra hormona o sustancia química. La regulación paracrina se puede considerar una situación local, ya que consiste en que una hormona llega a una célula blanco con tan solo atravesar una membrana celular. (Grossman & Mattson, 2014, p. 1162).

La tabla 2 muestra las hormonas gastrointestinales específicas y sus acciones más relevantes.

**Tabla 2. Hormonas gastrointestinales específicas y sus acciones**

Hormona	Sitio de secreción	Estímulo para la secreción	Acción
<b>Colecistoquinina</b>	Duodeno, yeyuno	Productos de la digestión de proteínas y de ácidos grasos de cadena larga	Estimula la contracción de la vesícula biliar y la secreción de enzimas pancreáticas; reduce la velocidad del vaciamiento gástrico; inhibe el consumo de alimentos
<b>Gastrina</b>	Antro gástrico, duodeno	Estimulación vagal; adrenalina; aminoácidos neutrales; alimentos	Estimula la secreción del ácido gástrico y pepsinógeno,

		que contienen calcio, como la leche; alcohol	incrementa el flujo sanguíneo gástrico; estimula las contracciones del músculo liso gástrico y el crecimiento de las células de la mucosa intestinal
<b>Grelina</b>	Fondo gástrico	Nutricional (ayuno) y hormonal (disminuye en las concentraciones de la hormona del crecimiento)	Estimula la secreción de hormonas del crecimiento, actúa como una señal estimulante del apetito a partir del estómago cuando se requiere un aumento de la eficacia metabólica
<b>Péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1)</b>	Segmentación distal del intestino delgado	Alimentos ricos en carbohidratos	Incrementa la liberación de insulina, suprime la liberación de glucagón; reduce la velocidad del vaciamiento gástrico; disminuye el apetito y el peso corporal
<b>Polipéptido insulínico dependiente de la glucosa (GIP)</b>	Intestino delgado, en particular yeyuno	Comida rica en carbohidratos	Incrementa la liberación de insulina

Secretina	Duodeno	pH ácido o quimo que ingresa al duodeno (pH < 3,0)	
-----------	---------	--	--

Nota: Grossman & Mattson (2014, p. 1162).

### Flora intestinal

De acuerdo con Grossman & Mattson (2014):

El intestino es el hábitat natural de una gran y diversa comunidad bacteriana. La microflora intestinal tiene como funciones principales realizar las actividades metabólicas que rescatan energía y nutrimentos absorbibles, generar efectos tróficos sobre las células del epitelio intestinal, y proteger al hospedero colonizado de la invasión de microorganismos patógenos.

El estómago y el intestino delgado contienen solo unas pocas especies de bacterias. Esto quizá se deba a la composición del contenido luminal (ej. Ácidos biliares, secreciones pancreáticas), que eliminan la mayor parte de los microorganismos ingeridos y a los movimientos de propulsión de la región, que impiden su colonización. Por su parte, el intestino grueso contiene un ecosistema microbiano grande y complejo. Se ha calculado que cada persona tiene entre 300 y 500 especies distintas de bacterias intestinales; entre éstas [sic], las bacterias anaerobias rebasan en número a las aerobias por un elevado porcentaje. (p.1165).

Además, se dice que se inicia a colonizar el tracto gastrointestinal desde poco después del nacimiento. Este se ve influenciado por varias razones; dentro de ellas, el hecho de un parto vaginal permite un contacto más estrecho con diferentes bacterias que uno por cesárea. Además, la dieta que se le da al niño, si es leche materna exclusiva o fórmula. De igual forma, también se ve afectado por factores ambientales, como lo sería el pH, la condición inmunitaria del neonato, el cuidado e higiene que se le brinda. Todos estos factores pueden contribuir con la flora del neonato.

Además, los mismos autores mencionan que:

La función metabólica principal de la microflora colónica es la fermentación del residuo de la dieta no digerible y del moco endógeno que producen las células epiteliales. La diversidad genética de los microorganismos en el intestino contribuye con varias enzimas y vías bioquímicas que difieren de las del hospedero. La fermentación de carbohidratos no digeribles como almidones resistentes, celulosa, pectinas y azúcares no absorbidos, constituye una fuente importante de energía en el colon. (p.1165).

Los microorganismos que habitan en el colon también tienen un papel en la síntesis de vitaminas, como lo hace con la vitamina K. El neonato no puede sintetizar la cantidad necesaria de esta vitamina durante su primera semana de vida. Además, la flora se encarga de la absorción de diferentes minerales, como lo son el calcio, el magnesio y el hierro.

### **Giardiasis**

La giardiasis es una enfermedad que se desarrolla a nivel del intestino delgado: este está conformado por, según Moore, Dailey & Agur (2013): “duodeno, el yeyuno y el íleon, es el lugar principal donde se absorbe los nutrientes obtenidos de los materiales ingeridos. Se extiende desde el píloro hasta la unión ileocecal, donde se une al ciego, la primera porción del intestino grueso” (p. 239). Este mismo cuenta con la presencia de “vellosidades intestinales (minúsculas proyecciones de la mucosa) existen unos vasos linfáticos especializados, denominados vasos quilíferos que absorben la grasa”. (p. 246).

El duodeno, porción inicial y más corta (25cm) del intestino delgado, es también la más ancha y fija. Sigue un curso en forma de C alrededor de la cabeza del páncreas. El duodeno se inicia en el píloro, en el lado derecho y termina en la flexura (unión) duodenoyeyunal, en el lado izquierdo. (p. 239). La segunda porción del intestino, el yeyuno empieza en la flexura duodenoyeyunal, donde el tubo digestivo recupera un curso intraperitoneal. La tercera porción del intestino, el íleon, termina en la unión ileocecal, la unión de la porción del terminal termina del íleon y el ciego, en conjunto el yeyuno y el íleon miden 6-7m de largo. El yeyuno constituye, aproximadamente, dos quintas parte de la longitud de la porción intraperitoneal del intestino delgado,

y el íleon forma el resto. La mayor parte del yeyuno se encuentra en el cuadrante superior izquierdo (CSI) del compartimiento infra cólico, mientras que la mayoría del íleon se encuentra en el cuadrante inferior derecho (CID). La porción terminal del íleon suele situarse en la pelvis, desde donde asciende para terminar en la cara medial del ciego. Aunque no existe una línea de demarcación clara entre el yeyuno y el íleon, tienen características diferentes. (p. 241).

De igual manera, no solo el intestino se ve afectado en la giardiasis, sino que también el intestino grueso se ve afectado, ya que la mayor manifestación es la diarrea, proceso que se desarrolla en este órgano. Según Moore, Dailey & Agur (2013):

El intestino grueso es donde se absorbe el agua de los residuos no digeribles del quimo líquido, convirtiéndolo en heces en semisólidas que se almacenan y se van acumulando hasta el momento de la defecación. El intestino grueso está conformado por el ciego, el apéndice vermiforme el colon (ascendente, trasverso, descendente y sigmoide), el recto y el conducto anal. A su vez el intestino se diferencia del intestino delgado por: Los apéndices omentales, las taenias del colon que son 3 (la taenia mesocólica, la taenia omental y la taenia libre) así como la presencia de haustras, a parte de su calibre, o diámetro interno que es mucho mayor (p. 246).

Dentro de los parásitos intestinales más comunes está la *giardia lamblia*, *entamoeba histolytica*, *trichuris trichiura*, *áscaris lumbricoides*, *Ancylostoma duodenale* y *Necator americanus*, *Taenia saginata*, *Taenia solium*.

La infección parasitaria, según Botero et al. (2012), se considera: “cuando el huésped tiene parásitos que no le causan enfermedad, lo cual constituye el estado de portador sano” (p. 5) mientras que la enfermedad parasitaria es “cuando el huésped sufre alteraciones patológicas y sintomatología producidas por parásitos.” (p. 5).

Botero et al. (2012) enseñan que “La clasificación de los parásitos, como la de todos los seres vivos, la estudia la taxonomía, la cual forma grupos con base en las características anatómicas” (p. 7). Se considera que: “La primera palabra es el nombre del género, que es un sustantivo, y debe

escribirse con mayúscula la primera letra. La segunda palabra corresponde al nombre de la especie o epíteto específico propiamente, y se escribe todo con minúsculas” (p. 7); de la misma manera: “Para designar el nombre de la enfermedad parasitaria tradicionalmente se adoptó el nombre del parásito con la terminación asis o iasis (filaria, nombre común: filariasis; Giardia, nombre genérico: giardiasis)”. (p. 7).

Botero et al. (2012) dicen que los parásitos afectan al organismo humano de maneras muy diversas: dependiendo del tamaño, número, localización y otros, los principales mecanismos por los cuales los parásitos causan daño a sus huéspedes son: mecánicos, traumáticos, bioquímicos, inmunológicos y expoliativos. (p. 8).

Botero et al. (2012) también dicen que los protozoos como la giardia: “Tienen una gran capacidad de multiplicación, bien sea por división sexual o asexual. Esta facilidad reproductiva de los parásitos contrarresta el gran número que se pierde en el ciclo de vida.” (p. 8).

Botero et al. (2012) indican que:

El ciclo de vida más simple es aquel que permite a los parásitos dividirse en el interior del huésped, para aumentar su número y a su vez producir formas que salen al exterior para infectar nuevos huéspedes. Este ciclo existe principalmente en los protozoos intestinales. (p. 8).

### **Anatomía de la Giardia lamblia**

Según Grossman & Mattson (2014): “Cualquier organismo que obtenga beneficios de su relación biológica con otro es un parásito.” (p. 261), Sin embargo, mencionan también que: “El término parásito evolucionó para designar los miembros del reino animal que infectan y causan enfermedad en otros animales e incluye protozoarios, helmintos y artrópodos.” (p. 261).

En cuanto a la anatomía de este parásito, Grossman & Mattson (2014) mencionan que:

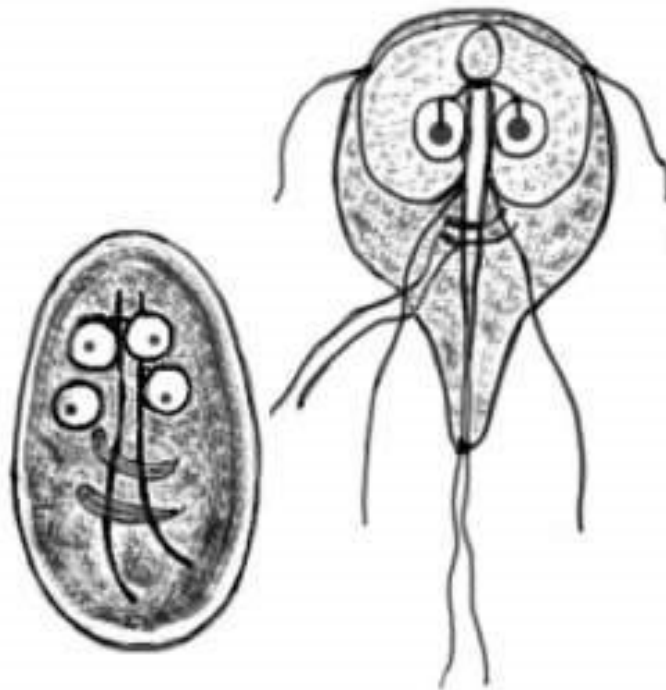
Los protozoarios son animales unicelulares con un complemento completo de maquinaria eucariota, lo que incluye un núcleo bien definido y organelos. Su reproducción puede ser sexual o asexual, y sus ciclos de vida pueden ser simples o

complejos con varias fases de maduración que requieren más de un hospedero para complementarse. (p. 261).

Botero et al. (2012) señalan que :

El trofozoíto de *G. intestinalis* tiene forma piriforme y en la parte anterior posee dos núcleos que se unen entre sí en el centro, con la apariencia de anteojos. Mide aproximadamente  $15\mu$  de longitud, por  $7\mu$  de ancho. Posee una cavidad o ventosa que ocupa la mitad anterior de su cuerpo, la cual utiliza para fijarse a la mucosa intestinal. Posee en su diámetro longitudinal y en la parte central, una barra doble o axostilo de cuyo extremo anterior emergen cuatro pares de flagelos: uno anterior, dos laterales y otro posterior. (p. 80).

**Figura 6. Anatomía de un trofozoíto y de un quiste de la *Giardia lamblia***



Nota: EcuRed.

De la misma forma, Botero et al. (2012) indican que:

Se han descrito dos genotipos principales que afectan el ser humano: el genotipo A, que se subdivide en A-1 y A-2 y el genotipo B, este último elimina mayor cantidad de quistes y parece tener mayor patogenicidad en humanos. Se han descrito otros genotipos en animales: C, D, E, F, G. (p. 81).

Lindarte, Zapata., Restrepo & Ríos, en su artículo acerca de las investigaciones científicas sobre genotipificación y distribución de giardia intestinales en humanos y caninos de América, publicado en el 2011, sostienen que:

Los principales marcadores que han sido utilizados para la genotipificación son: la subunidad pequeña del ARN ribosomal (SSu-rRNA), el gen 13-giardin (bg), el glutamato deshidrogenasa (gdh), el trifosfato isomerasa (tpi) y el factor de elongación 1-alfa (ef-1).

El análisis de estos marcadores les permitió a los investigadores clasificar inicialmente las poblaciones de *G. intestinalis* de la siguiente manera: en América como grupo 1, 2 y 3, en Europa como Polish y Belgian y en Australia como genotipo A y B. Otros estudios permitieron conocer genotipos adicionales que fueron clasificados como C, D, E, F y G; además se logró identificar diferencias dentro de los genotipos A y B, que fueron clasificados posteriormente como subgenotipos: AI, AII, BIII y BIV. (p.51)

Los mismos autores sostienen que esta clasificación puede llegar a ser muy confusa y difícil de aplicar, así como poco funcional cuando se usa para diferentes estudios, de tal forma que recientemente se habla que la clasificación que manifiesta mayor información acerca de la población de *G. intestinalis*, sobre todo si quiere realizar estudios de epidemiología molecular es: A (AI, AII), B (BIII, BIV), C, D, E, F Y G. Como los genotipos A y B se encuentran infectando humanos y un amplio rango de hospederos, entre los que se encuentran los perros, se han considerado como los genotipos potencialmente zoonóticos, en especial el subgenotipo AI. Los genotipos restantes (C-G) se consideran huéspedes específicos.

## Distribución

Según Lindarte Zapata, Restrepo & Ríos (2011), explican que:

Esta parasitosis es una de las principales causas de gastroenteritis epidémica a nivel mundial, considerada como una enfermedad infecciosa reemergente y un problema de salud pública. En Asia, África y Latino América cerca de 200 millones de personas presentan síntomas y en los países desarrollados *Giardia intestinalis* es el parásito intestinal más común encontrado en humanos. La prevalencia en países industrializados puede ir desde un 2% hasta un 5% y exceder el 30% en países en vía de desarrollo. (p.50).

Según la Organización Panamericana de la Salud [OPS] (2001), la distribución de la giardiasis es: “Mundial. La infección es más frecuente en los niños que en los adultos. La prevalencia es mayor en las zonas con mal saneamiento y en instituciones con niños que aún no controlan sus esfínteres, que incluyen guarderías infantiles” (p. 317); también mencionan que: “La infección endémica en los Estados Unidos, el Reino Unido y México suele surgir entre julio y octubre, y afecta a niños menores de cinco años de edad y a adultos de 25 a 39 años.” (p. 317). Es decir, que esta enfermedad es de suma importancia, ya que se da por igual en el mundo y afecta tanto a niños como a adultos.

Botero et al. (2012) enlistan que:

- La prevalencia y la sintomatología son mayores en adultos extranjeros que visitan zonas endémicas, comparadas con adultos nativos de la región.
- Pacientes con hipogammaglobulinemia e hipoclorhidria presentan mayor frecuencia de giardiasis y mayor sintomatología.
- Se pueden detectar anticuerpos circulantes en pacientes infectados, los cuales se mantienen hasta por seis meses después de que la parasitosis se haya curado. En estos pacientes la IgE total en suero está aumentada.
- En zonas endémicas, los niños alimentados con leche materna presentan menor prevalencia y menor sintomatología, debido a los anticuerpos transmitidos por la madre. (p. 84).

## **Mecanismo de infección**

En el estudio realizado por Bances et al., llevado a cabo en Trujillo, Perú, se determinó que los factores que mantienen y difunden la infección se relacionan con pobre desarrollo socioeconómico, malas condiciones de saneamiento ambiental, malos hábitos higiénicos, susceptibilidad individual, características propias de cada zona geográfica.

En cuanto al mecanismo de infección de la giardia, Cruz (2017) explica que: “Este parásito vive en el suelo, se puede contaminar en los alimentos y el agua. También puede estar en las superficies que son contaminadas principalmente por el hombre o animales.” (p. 5).

También, Grossman & Mattson (2014) agregan que: “Las infecciones por protozoarios pueden transmitirse de forma directa de un hospedero a otro por contacto sexual, de forma indirecta por agua o alimentos contaminados, o por mediación de algún vector artrópodo.” (p. 261). Por lo tanto, este parásito tiene múltiples vías de entrada al ser humano, para poder producir la enfermedad.

Como se ha mencionado antes, es una enfermedad que afecta a todo el mundo y que, por lo tanto, es importante su tratamiento efectivo. Vázquez & Campos (2009) ahondan un poco más en la forma de transmisión, de forma que:

El mecanismo de infección es variable, puede llevarse a cabo por medio de materia fecal diseminada en el ambiente como consecuencia directa de defecación al ras del suelo. Esto es fundamental, ya que de manera ordinaria el número de quistes contenidos en una muestra de materia fecal de un paciente con infección moderada es de alrededor de 300 millones.

Otro proceso involucrado en la transmisión es el consumo de alimentos mal lavados que han sido regados con aguas negras. La contaminación del agua de consumo por drenajes defectuosos o por fecalismo es también un mecanismo que reviste gran importancia en la dinámica de transmisión. (p. 80).

De la misma forma, la OPS (2001) agrega que, según ellos, la principal causa de transmisión se encuentra por medio de las guarderías. “La transmisión de una persona a otra se produce por transferencia de los quistes de las heces de un individuo infectado por el mecanismo mano-boca, especialmente en instituciones y guarderías infantiles; esta tal vez sea la principal forma de transmisión.” (p. 318).

A pesar de que estas sean las maneras de transmisión más frecuentes, Ecured (2011) agrega que no solo se transmite por agua o alimentos, sino que también existe la posibilidad de transmisión por prácticas sexuales oro-anales. (párr. 12). Es de mucho valor que todo el mundo; es decir, la población general, y por supuesto, el personal de salud, tengan conocimiento de estas formas de transmisión, para poder reducir al máximo el riesgo de contagio y, por ende, de padecer esta afección.

Botero et al. (2012) mencionan, además, que “se ha comprobado la transmisión por castores que viven en el agua y la contaminan. Algunos autores afirman que los perros y otros animales tienen genotipos de *Giardia* que son infectantes para el hombre.” (p. 86).

Thompson, del centro de colaboradores de la OMS para epidemiología molecular de infecciones parasitarias, en una publicación de “Anales Nestlé”, sostiene que los fracasos terapéuticos son comunes, y se incrementan por las elevadas tasas de reinfecciones, como consecuencia de la higiene deficiente y la contaminación ambiental.

El mismo autor sostiene que los factores de riesgo de la giardiasis clínica, particularmente en humanos, todavía están por resolverse, pero involucran claramente los factores propios de los pacientes y ambientales, así como la cepa, el genotipo y el conjunto del parásito. No obstante, debe efectuarse una distinción entre los efectos de una infección única, que puede dar lugar al clásico episodio a corto plazo de diarrea, y los efectos a largo plazo de la infección por *Giardia*, especialmente en niños que habitan en entornos donde la frecuencia de transmisión es elevada. En focos endémicos, en los cuales la frecuencia de transmisión es elevada, y a menudo se intensifica por el grado de higiene deficiente y la contaminación ambiental, los niños están en riesgo, en particular de las consecuencias más graves, y a largo plazo, de la infección por este protozoo



De acuerdo con la OPS (2001), el periodo de incubación de la giardia es: “De 3 a 25 días o más, con una mediana de 7 a 10 días y el período de transmisibilidad: Todo el período que dura la infección, que suele ser de meses”. (p. 318).

En cuanto al ciclo de vida, Kasper et al. (2015) indican que:

La infección sobreviene cuando se ingieren los quistes resistentes al medio ambiente y ácido del estómago, los cuales se abren en el intestino delgado para liberar los trofozoítos flagelados, que se multiplican por fusión binaria. La giardia es un patógeno de la porción proximal del intestino delgado y no se disemina por vía hematogena. Los trofozoítos permanecen libres en la luz o se unen al epitelio mucoso por medio de una ventosa o disco ventral. (p. 1405).

Según los mismos autores, es muy fácil de adquirir esta enfermedad, ya que: “Basta la ingestión de un número muy pequeño de quistes, a veces tan solo 10, para que tenga lugar la infección en el ser humano” (p. 1405). Es, por lo tanto, crucial que se evite al máximo el contacto con todas las fuentes de infecciones mencionadas anteriormente, ya que es de suma facilidad adquirir el parásito.

De la misma manera, existen lugares o circunstancias en las cuales se está más propenso. Según Kasper et al. (2015):

La giardiasis, ya sea como infección sintomática o asintomática, es muy frecuente en las guarderías; la transmisión de persona a persona también tiene lugar en otros ámbitos institucionales, como asilos de ancianos, con mala higiene fecal y durante el contacto anal-bucal. Si los alimentos se contaminan con quistes de Giardia después de cocinarlos o prepararlos, puede haber transmisión alimentaria. (p. 1405).

Por lo tanto, se determina que ciertas poblaciones, como los ancianos y los niños, no solo son propensos por su sistema inmune tan vulnerable, sino que también, al ser expuestos a sitios donde se facilita el contacto y la transmisión de la giardia, hace que sean los más susceptibles frente a este protozooario.

Según el Center for disease and control and prevention [CDC] (2017), los quistes, que son la parte infectante, al ser ingeridos, ya sea por cualquiera de las formas antes mencionadas, van a dar una liberación de 2 trofozoítos por cada quiste ingerido. Estos trofozoítos se van a multiplicar y van a permanecer en el intestino delgado proximal, y se adhieren a las paredes por medio de un disco de succión ventral que tienen. Luego estos trofozoítos van a ser encapsulados nuevamente cuando llegan al colon, de manera que se van a formar nuevos quistes, y luego estos van a ser eliminados por las heces. (párr.1)

De acuerdo con Botero et al. (2012):

la patología principal se encuentra en infecciones masivas, en cuyo caso la barrera mecánica creada por los parásitos y la inflamación intestinal, pueden llegar a producir un síndrome de malabsorción. En estos casos las vellosidades intestinales se encuentran atrofiadas, hay inflamación de la lámina propia, y alteraciones morfológicas de las células epiteliales. (p. 82).

Según Kasper et al. (2015): “A pesar que los trofozoítos se adhieren al epitelio, no son penetrantes, pero despiertan apoptosis de los enterocitos, disfunción de la barrera epitelial y malabsorción y secreción de las células epiteliales.” (p. 1406). Igualmente mencionan que: “La patología de la diarrea en la giardiasis se desconoce” (p. 1406), y también agregan que: “No se conocen bien los motivos por los que solamente algunos individuos infectados, presentan manifestaciones clínicas, ni los mecanismos por los cuales el parásito altera la función del intestino delgado”. (p. 1406).

### **Manifestaciones clínicas**

Según el punto de vista de Botero et al. (2012), mencionan que las manifestaciones clínicas se pueden dividir de dos categorías, según sus mecanismos multifactoriales: las lesiones de la mucosa: “La alteración de las vellosidades intestinales puede ser: por atrofia e inflamación con aumento de linfocitos o por la presencia de productos secretorios y excretorios de los parásitos, que lesionan los enterocitos” (p. 82), y el segundo grupo por factores lumbinales:

Estos pueden dividirse en dos grupos: 1. Aumento de la flora bacteriana, con capacidad de desdoblar las sales biliares y dificultar la absorción; 2. Disminución

de enzimas (disacaridasa, tripsina y lipasa), que aumentan la eliminación de grasa y contribuyen a la malabsorción de electrolitos, solutos y agua. (p. 82).

En cuanto a las posibles manifestaciones clínicas de los pacientes, Kasper et al. (2015) dicen que “varían desde el estado de portador asintomático hasta diarrea fulminantes con mala absorción. La mayoría de las personas infectadas permanece asintomática, aunque en las epidemias la proporción de casos sintomáticos suele ser mayor.” (p. 1406).

De la misma manera, Botero et al. (2012) señalan que en zonas endémicas la mitad de las personas con el parásito son asintomáticas. Los síntomas son principalmente dolor abdominal difuso y diarrea. En las formas crónicas se presenta un síndrome de mala absorción. (p. 85).

Según Grossman & Mattson (2014):

Con base a las características de las heces diarreicas, la diarrea aguda suele dividirse en diarrea no inflamatoria (de gran volumen) e inflamatoria (de bajo volumen). Los microorganismos entéricos generan diarrea por varios mecanismos. Algunos no son invasivos y no causan inflamación, pero secretan toxinas que estimulan la secreción de líquidos. Otros invaden y destruyen las células epiteliales del intestino con lo que alteran el transporte de líquidos, de tal forma que la actividad secretoria continúa, en tanto que la actividad de absorción se detiene. (p. 1193).

En el caso de la giardia, se produciría la diarrea de tipo no inflamatoria, la cual, según Grossman & Mattson (2014), “se asocia a heces acuosas y no sanguinolentas de gran volumen, cólico periumbilical, distensión abdominal y náusea o vómito.” (p. 1194) De la misma manera, se dice que la giardiasis no solo produce diarreas agudas, sino que también “las infecciones parasitarias crónicas pueden inducir diarrea crónica mediante distintos mecanismos. Los patógenos que se relacionan con más frecuencia con diarrea crónica incluyen a los protozoarios Giardia, E. histolytica y Cyclospora.” (p. 1194).

El cuadro clínico sintomático puede darse de dos maneras: una aguda y/o la crónica. Kasper et al. (2015) dicen que:

En los individuos con giardiasis aguda, los síntomas se presentan después de un periodo de incubación mínimo de cinco a seis días, aunque por lo general es de una a tres semanas. Los síntomas iniciales más importantes consisten en diarrea, dolor abdominal, flatulencia, eructos, borborigmos, náusea y vómitos. (p. 1406).

También agregan que: “Los síntomas pueden ser continuos o intermitentes y persistir durante varios años. Algunas personas experimentan síntomas relativamente leves durante periodos prolongados y solo reconocen las molestias de manera retrospectiva.” (p. 1406).

Es, por lo tanto, importante, mencionar que, aunque una persona no aparente enfermedad o tenga síntomas, no quiere decir que esté exenta a no transmitir la infección. Este punto es de suma relevancia, sobre todo para los padres de familia o cuidadores de niños y ancianos, al brindar cuidados a las personas enfermas. No se debe pensar que, al no tener síntomas, no se tiene el parásito, y es necesario tomar las medidas necesarias de limpieza, ya que el mismo personal o padre podrían transmitir la giardiasis a otros parientes, o aun así podrían provocar una reinfección a los mismos.

Todo este mecanismo de acción va a producir una serie molesta de síntomas en el paciente. El Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (2015) informa que:

Giardiasis, lambliasis o diarrea de los viajeros: es una enfermedad gastrointestinal, en la mayoría de las ocasiones asintomática. En caso de síntomas, estos se manifiestan tras un periodo de incubación de siete a catorce días (la incubación puede durar hasta cuarenta y cinco días) y comprenden: diarrea súbita acuosa o pastosa, sin sangre, esteatorrea (evacuaciones grasosas, generalmente explosivas y fétidas), dolor epigástrico postprandial, anorexia, distensión abdominal, flatulencia y, ocasionalmente, cefalea, febrícula y manifestaciones alérgicas (artralgias, mialgias, urticaria). En la mayoría de los casos la infección se resuelve espontáneamente al cabo de unas seis semanas. (pp. 2-3).

Botero et al. (2012) recalcan el hecho de que es:

Más común en viajeros no inmunes, los cuales se infectan al llegar a zonas endémicas, y presentan aproximadamente una a dos semanas después de su llegada, diarrea acuosa, que puede cambiar a esteatorrea y heces lientéricas de olor muy fétido, náuseas, distensión abdominal con dolor, vómito y ocasionalmente pérdida de peso. Una característica de la diarrea de los viajeros debido a *Giardia*, es que dura de dos a cuatro semanas y se acompaña de pérdida de peso en más de la mitad de los casos. En estos casos debe confirmarse la parasitosis por examen coprológico, pues existen otras causas que producen la diarrea del viajero. Esta forma aguda se presenta ocasionalmente en zonas endémicas, principalmente en niños. (p. 85).

Según Botero et al. (2012):

Aproximadamente 30% a 50% de los casos sintomáticos se convierten en crónicos. En estos casos la diarrea persiste por mayor tiempo o se presentan heces blandas, dolor abdominal, náuseas, vómito, flatulencia, pérdida de peso, malestar, fatiga y deficiencias nutricionales en niños, con efectos adversos en el crecimiento. Se observa mala absorción de carbohidratos, grasas, vitaminas y pérdida de proteínas, lo cual contribuye a producir desnutrición y anemia. Se ha comprobado que esta forma crónica de giardiasis es más intensa en pacientes de países desarrollados. Los niños de zonas endémicas raramente o nunca presentan estas características de la enfermedad. (p. 85).

Cuando se habla de enfermedad crónica, Kasper et al. (2015) mencionan que: “Sin embargo, la enfermedad puede ser grave y causar malabsorción, pérdida de peso, retraso del crecimiento y deshidratación” (p. 1406), lo cual reafirma los síntomas mencionados anteriormente por Botero et al.

Esta enfermedad e infecciones producen muchos síntomas molestos e incómodos, y si no se tratan adecuadamente, podrían generar complicaciones serias para los pacientes, como lo citado a continuación por Cruz (2017): “Un porcentaje importante de pacientes desarrolla una parasitosis crónica, con diarrea recurrente, esteatorrea, evidencia bioquímica de malabsorción de grasas,

lactosa y otros disacáridos, vitamina A y vitamina B<sub>12</sub>, disminución de peso y deficiencias en el crecimiento y desarrollo infantil.” (p. 8).

Así mismo, Botero et al. (2012) recalcan que en los pacientes:

Las pruebas de absorción de vitaminas A y B<sub>12</sub> y de la D-xilosa, están alteradas. Se ha relacionado la patología de esta parasitosis con la presencia de hipogammaglobulinemia, principalmente deficiencia de IgA secretoria. Algunos casos de giardiasis graves se han asociado con la presencia de hiperplasia nodular linfoide en intestino delgado y grueso. No se acepta que haya invasión a vías biliares, y por consiguiente no es correcto atribuirle patología hepatobiliar a esta parasitosis. (p. 82).

Dentro de la clínica se puede encontrar, también, que las diferentes parasitosis, como lo son la giardiasis, la estrongiloides, triquinosis, filariasis, entre otras, producen una importante eosinofilia. Los autores Sánchez, Herrera, Peña, Torres & Brown (2013) mencionan que, además de la parasitosis, existen otras causas que producen esta situación, como los tumores, el síndrome hipereosinofílico y algunos otros más secundarios como la hipersensibilidad, ya sea por asma, rinitis o medicamentos. Las enfermedades autoinmunes, las enfermedades de la piel, como la dermatitis atópica, el lupus eritematoso sistémico, neoplasias, inmunodeficiencias y otras más. Por lo tanto, es importante hacer un verdadero diagnóstico diferencial para este hallazgo, ya que no es un síntoma patognomónico de las parasitosis.

Como lo mencionan en el artículo:

El eosinófilo es un granulocito cuya amplia variedad de enzimas es capaz de lisar toda clase de moléculas orgánicas, agentes patógenos como los parásitos y, en forma prolongada, generar daño en los tejidos tales como piel, pulmón y aparato gastrointestinal, donde su número se eleva hasta 100 veces más que los valores a nivel plasmático. Eosinofilia se define como un aumento de eosinófilos por sobre 500 por mm<sup>3</sup>, siendo leve hasta 1500 eosinófilos por mm<sup>3</sup>, moderado de 1501 a 5000 y severo sobre este valor. (p. 1).

El diagnóstico se realiza, por lo general, por medio de un examen de laboratorio, un hemograma, donde se visualiza la eosinofilia en la sangre periférica del paciente. Por la facilidad del examen, este es el de preferencia. No obstante, se podría incluso evidenciar la presencia de eosinofilia por medio de un medulograma, donde se encontraría la médula hiper celular, con una eosinofilia de entre el 25 al 75% de las células.

La eosinofilia, por lo general, es un hallazgo asintomático, el cual podría guiar al diagnóstico; por lo general se piensa en parasitosis, atopias y otras entidades mencionadas anteriormente. Este hallazgo también sirve como una forma de control médico, para evaluar el nivel de afectación del paciente, y a su vez, el progreso de su mejoría. La forma sintomática casi siempre tiene síntomas generales, como fiebre, prurito, astenia o fatiga y mialgias. Ya cuando la afectación es más grave, se ven afectaciones a nivel de diferentes órganos. Los autores mencionan afectación a nivel de:

- Piel: Prurito, urticaria, dermatografismo positivo, angioedema, rash, erupción papulosa.
- Sistema osteomioarticular: Mialgias, tumefacción, debilidad muscular.
- Sistema respiratorio: Tos, disnea, broncoespasmo, infiltrado pulmonar y serositis.
- Sistema cardiovascular: Angina, arritmias, insuficiencia cardíaca.
- Sistema digestivo: Náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarreas, mal absorción, hepatoesplenomegalia.
- Sistema nervioso central: Signos motores, encefalopatías y síntomas sensitivos.

(p. 3).

## Diagnóstico

También es importante determinar, no solo los síntomas, sino cómo se realiza el diagnóstico de estas infecciones. Según Kasper et al. (2015): “Se establece mediante la identificación de los quistes o de los trofozoítos en las heces o el intestino delgado o por pruebas de amplificación de ácido nucleico” (p. 1406). Botero et al. (2012) dicen: “El diagnóstico clínico diferencial se hace con otras enfermedades que produzcan diarrea y malabsorción, pero un diagnóstico seguro se puede realizar únicamente con la identificación del parásito o sus antígenos.” (p. 85).

Según Kasper et al. (2015):

El diagnóstico a veces es difícil de establecer. Es necesario realizar un examen directo de las heces en fresco o en muestras conservadas de manera adecuada. Dado que la excreción de quistes es variable y no siempre se detectan, para establecer el diagnóstico en ocasiones es indispensable repetir el estudio de las heces, tomar muestras de líquido duodenal y hacer una biopsia del intestino delgado. (p. 1406).

Otros autores, como Vázquez & Campos (2009), sostienen que:

Para el diagnóstico en materia fecal formada, los métodos coproparasitológicos de concentración son muy útiles para la búsqueda de formas quísticas, dando los mejores resultados para este fin los métodos de flotación de Faust y el de sedimentación de Ritchie. En este tipo de exámenes se diagnostican la mayor parte de casos; sin embargo, hay que tener en cuenta que sólo [sic] se diagnostican 8 a 9 de cada 10 casos en estudios realizados en 3 muestras seriadas de materia fecal. Lo anterior se ha atribuido a la intermitencia en la eliminación quística, eliminación que puede ser intensa, baja o mixta. (p. 83).

Según Magaró, Uttaro, Serra, Ponce de León, Echenique, Nocito, Vasconi, Bertorini, Bogino, & Indelman (2000):

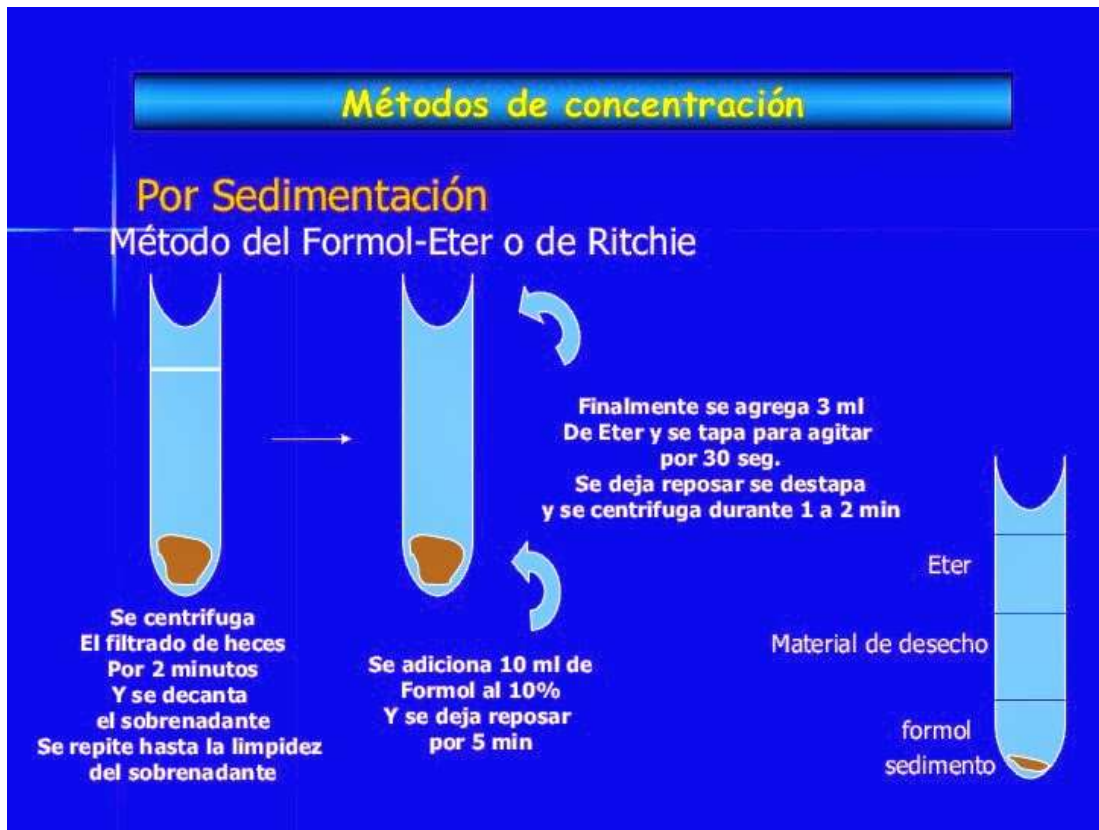
Las muestras de materia fecal remitidas al laboratorio deberán homogeneizarse. En el caso de heces formadas puede agregarse agua o solución fisiológica hasta llegar a la consistencia deseada. Con la materia fecal en estas condiciones se realizará en

primer lugar un “Examen microscópico directo” con objetivos de 100x y 400x aumentos para la búsqueda de trofozoítos, quistes, ooquistes, huevos y/o larvas de enteroparásitos. Esta observación microscópica puede hacerse con o sin coloraciones húmedas como eosina, azul de metileno, lugol, etc. En segundo lugar, se puede agregar un “Enriquecimiento de la materia fecal” con el objeto de concentrar en un volumen menor de la misma elementos parasitarios que se encuentran dispersos en un volumen mayor de heces. Para finalizar el análisis se realiza el “Examen macroscópico” de la materia fecal que consiste en un tamizado de la misma para el hallazgo e identificación de macroparásitos. Con la materia fecal inicial o la obtenida luego del enriquecimiento se pueden preparar extendidos que serán fijados y teñidos con coloraciones específicas según el parásito que se quiera investigar. (p. 3).

Para procesar o fijar las heces se utilizan diversas técnicas, que incluyen diferentes fijadores; dentro de las técnicas más usadas y mencionadas anteriormente están la de Ritchie y la de Faust. Según la sedimentación de Ritchie, consiste en:

1. Mezclar 10 gramos de heces con 50 ml de solución fisiológica, o agua de la canilla.
2. Tamizar a través de un colador metálico.
3. Filtrar sobre gasa en un embudo.
4. Recoger 10 ml del filtrado sobre un tubo de centrifuga.
5. Centrifugar 5 minutos a 1500 r.p.m. Descartar el sobrenadante.
6. Repetir esta operación 3 veces o hasta que el sobrenadante quede límpido.
7. Resuspender el sedimento con formol 10%. Dejar 10 minutos en reposo.
8. Agregar 2 ml de éter sulfúrico. Tapar con tapón de goma y agitar vigorosamente para extraer las grasas.
9. Centrifugar 1 minuto a 1500 r.p.m. Descartar el tapón graso de un golpe seco, conservando el sedimento.
10. Examinar microscópicamente el sedimento. (p. 19).

**Figura 8. Método de formol-éter o de Ritchie**



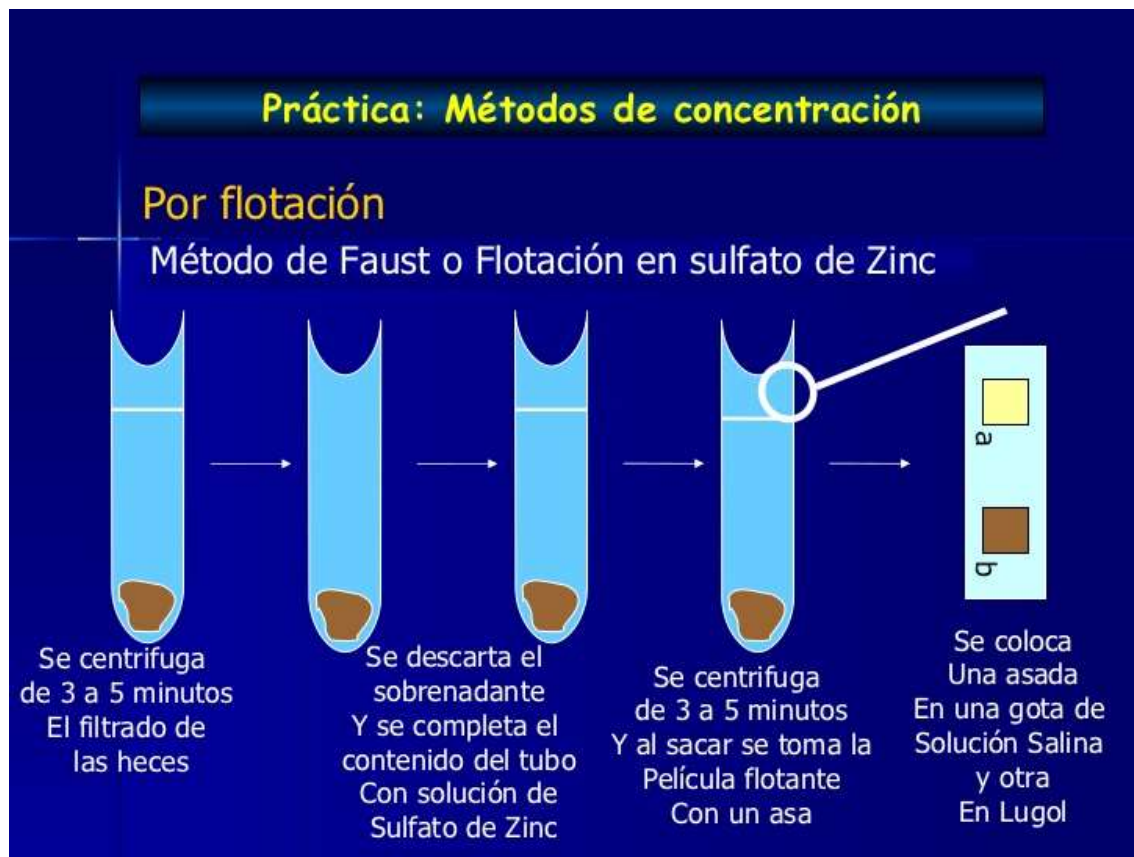
Nota: Tagliola (2010).

Según estos mismos autores, el método de flotación:

Método de Faust o de sulfato de Zinc 33%. Esta técnica es especialmente útil para quistes, huevos de *Enterobius vermicularis* y huevos de *Hymenolepis nana*. Todos los elementos parasitarios, con excepción de los huevos más pesados que el medio de flotación, se recuperan en altas concentraciones y en condición viable. La concentración de sulfato de zinc más útil para hacer flotar los elementos parasitarios más comunes tiene un peso específico de 1.180 y consiste en Mezclar 10 gramos de heces con 50 ml de solución fisiológica, o agua de la canilla. 2. Tamizar a través de un colador metálico. 3. Filtrar sobre gasa en un embudo. 4. Recoger 10 ml del filtrado sobre un tubo de centrifuga. 5. Centrifugar 5 minutos a 1500 r.p.m.

Descartar el sobrenadante. 6. Repetir esta operación 3 veces o hasta que el sobrenadante quede límpido. 7. Agregar al sedimento final 2 o 3 ml de solución de sulfato de zinc 33% y homogeneizar con varilla. 8. Completar con sulfato de zinc el tubo de centrífuga sin volver a homogeneizar. 9. Centrifugar 1 o 2 minutos a 1500 r.p.m. 10. Extraer con aro de alambre unas gotas de la película superficial sin retirar el tubo de la centrífuga o haciéndolo con sumo cuidado para evitar que por agitación se destruya la película. (p. 19).

**Figura 9. Método de faust o flotación en sulfato de zinc**



Nota: Tagliola (2010).

Según Guinn (1995), citado por Vázquez & Campos (2009): “El estudio de tres muestras seriadas proporciona el 81% de positividad, por lo que es recomendable realizar un promedio de 5 muestras con un 94.8% de positividad.” (p. 84). Es por esto, que hay que tener cuidado a la hora de recolectar las muestras, ya que, como se indica, a veces puede no aparecer evidencia de los quistes en la materia fecal, dependiendo de la etapa en la que se encuentre el paciente y las pruebas que se utilicen.

Botero et al. (2012) agregan otro método de diagnóstico por medio del antígeno en materia fecal.

El método ELISA, utilizando anticuerpos monoclonales o policlonales, es recomendable para el diagnóstico, con una sensibilidad y especificidad mayor del 90%. (p. 86). De la misma manera, mencionan que:

Existen estuches comerciales como la Prueba rápida para Giardia (ProSpecT Giardia Rapid Assay (Alexon Inc., Mountain View, California) el cual tiene un costo elevado, lo que debe tenerse en cuenta en pacientes de bajos recursos. La eficacia es superior a un examen coprológico y es comparable a la obtenida en dos exámenes en días diferentes, usando métodos de concentración y observación microscópica prolongada. (p. 85).

**Figura 10. Microplaca ProSpecT Giardia**



Nota: Manual de ProSpecT (2012).

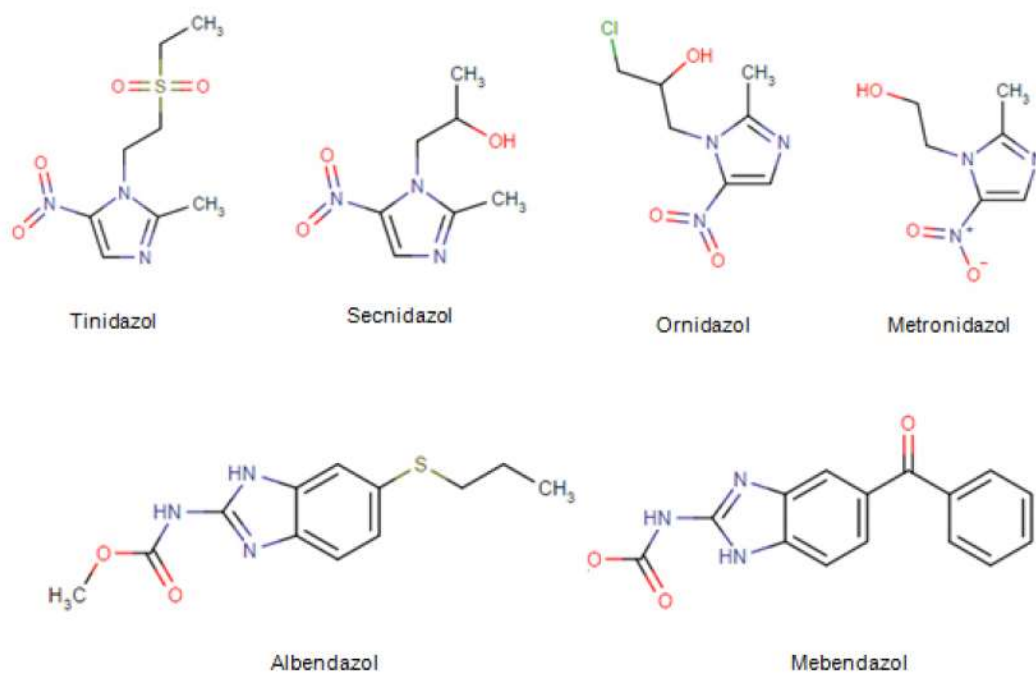
De acuerdo con el manual de ProSpecT (2012), este kit:

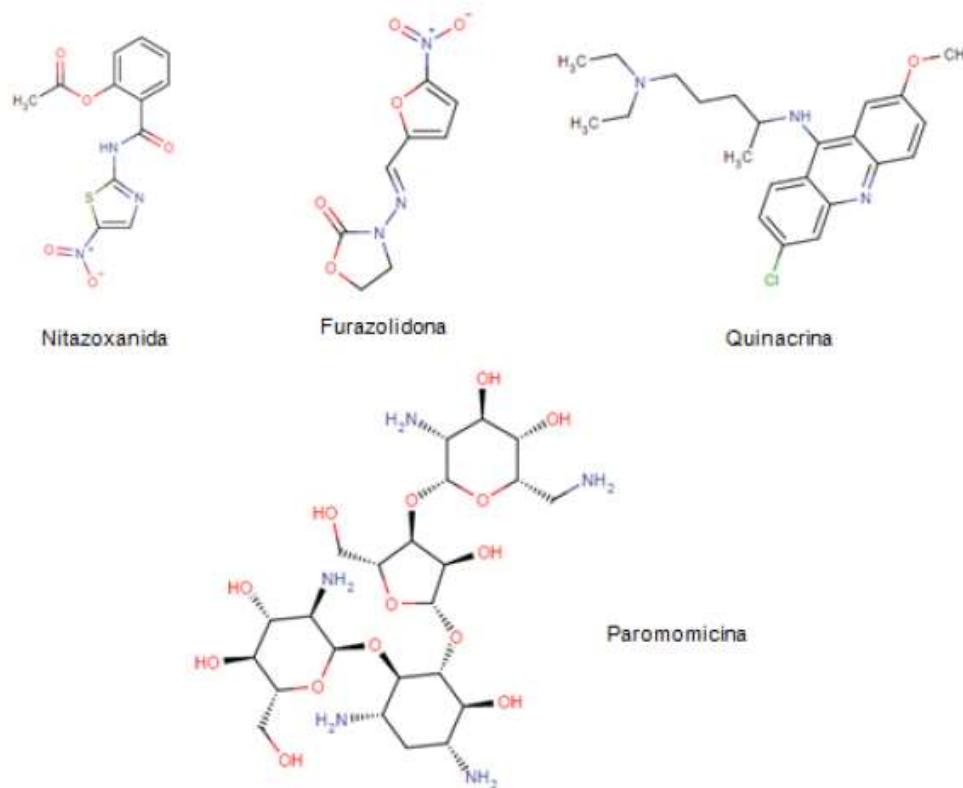
es un inmunoensayo en fase sólida para la detección del GSA 6514. Se añaden muestras de heces diluidas a los pocillos separables de la microplaca a los que se encuentra unido el anticuerpo anti-GSA 65. Si hay presente GSA 65, éste [sic] es “capturado” por el anticuerpo unido. Los pocillos se incuban y, a continuación, se lavan para retirar el conjugado enzimático no unido. En una reacción positiva, el GSA 65 une el conjugado enzimático al pocillo. Se añade el sustrato para la enzima, 3,3'-5,5'-tetrametilbenzidina (TMB). En una reacción positiva, la enzima unida al pocillo por el GSA 65 convierte el sustrato en un producto de reacción coloreado. La formación del color puede detectarse visualmente o mediante espectrofotometría. En una reacción negativa, no hay GSA 65 presente o su concentración es insuficiente para unir el conjugado enzimático y no se desarrolla ningún producto de reacción coloreado. (p. 1).

Una vez diagnosticada la parasitosis de la manera correcta, se puede, entonces, pensar en el tratamiento correcto para erradicarla, de tal forma que a continuación se verá cuáles son los más adecuados.

### Tratamiento de primera línea: Nitroimidazoles

Figura 11. Estructuras químicas de agentes quimioterapéuticos para tratar la giardiasis





Nota: Domínguez (2015). (p.12).

Como tratamiento de primera línea, normalmente alrededor del mundo se utilizan los 5-nitromidazoles. Jiménez (2016) indica que:

Existe consenso hasta el momento entre los profesionales y las publicaciones respecto a que, el grupo de fármacos de nitroimidazoles, son los fármacos de primera elección para el tratamiento de primera línea de la GI. Con mucha diferencia, el fármaco más utilizado es metronidazol, y la pauta habitual más utilizada es de 15 mg/kg/día en 3 dosis durante 7 días, con una dosis máxima de 500 mg cada 8 horas. Se ha reportado clásicamente una eficacia para la GI entre el 80-95%. (p. 34).

Acosta et al. (2008) indican que el albendazol: “Actúa inhibiendo la fumarato-reductasa de las mitocondrias, disminuyendo el transporte de glucosa y desacoplando la fosforilación oxidativa e inhibe la polimerización de microtúbulos al unirse a beta-tubulina” (p. 22), mientras que para el tinidazol: “El mecanismo de acción implicado en el efecto antiamibiano es la alteración de las macromoléculas del parásito, en especial de su material genético (ADN).” (p. 23).

Dentro de esta familia no solo pertenece el metronidazol, sino que también el tinidazol, albendazol, ornidazol, secnidazol, entre otros. Asmaa et al. (2013) dicen que el metronidazol es una droga que se utiliza para el tratamiento, no solo de parásitos, sino también para bacterias anaerobias. Este funciona al inhibir el crecimiento de las bacterias y los protozoos, pero no funciona para infecciones virales. (p. 1163). Según Jiménez (2016), se dice también que el:

Metronidazol es un derivado sintético del 5-nitroimidazol, eficaz contra los trofozoítos aunque no es útil para eliminar los quistes. Es un profármaco que se transforma en compuestos activos en el citoplasma de Gi gracias a un proceso de reducción generado por la piruvato-ferredoxina oxidorreductasa (PFOR). (p. 34).

De acuerdo con Domínguez (2015): “La prevalencia de la resistencia clínica de Giardia se encuentra por arriba del 20% de los casos reportados, incluyendo la resistencia cruzada entre tinidazol-metronidazol, nitazoxanida-metronidazol y metronidazol-albendazol” (p. 14).

A pesar del excelente trabajo que realizan fármacos como el metronidazol, así mismo hoy en día se está empezando a ver, cada día más y más, cierta resistencia por parte de la giardia al medicamento, como lo indica Jiménez (2016):

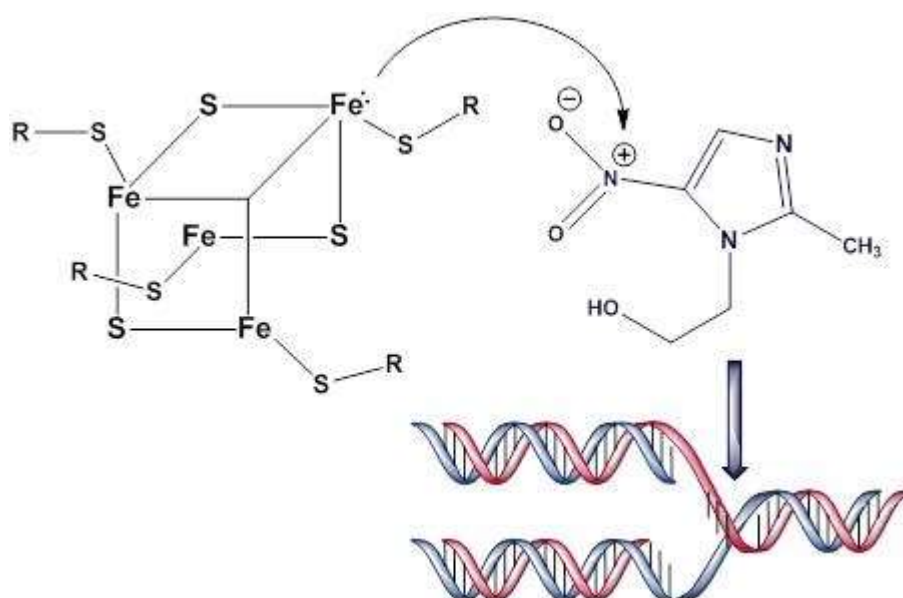
La resistencia de Gi a metronidazol se asociaría con una disminución de la PFOR, de la expresión de ferridoxina y de la capacidad de Gi de reducir el fármaco. También se ha observado una disminución de la expresión del gen que codifica el glutamato deshidrogenasa, que resulta en una disminución del flujo de electrones hacia la NADPH (nicotinamida adenina dinucleótido fosfato) y de los reductores potenciales del agente (p. 34).

En cuanto al metronidazol:

El metronidazol es el fármaco de elección y ha sido ampliamente estudiado, siendo el primer tratamiento efectivo y aprobado. Su mecanismo de acción involucra 4 fases: (a) introducción a la célula por difusión pasiva en una forma inactiva; (b) es convertido a su forma activa y tóxica en el citoplasma mediante la enzima piruvato ferredoxina oxidorreductasa (PFOR), reduciendo al grupo nitro del fármaco (Figura

11) ; (c) El efecto citotóxico del producto reducido daña las células mediante la formación de aductos de proteínas y ADN, interfiere con la respiración por obstrucción de la transferencia de electrones y la motilidad, de esta manera, entra al núcleo y se une al ADN dañando la estructura e integridad del mismo; y (d) liberación de los productos finales que son inactivos. (p. 13).

**Figura 12. Mecanismo de acción de los nitroimidazoles**



Nota: López (2013). (p.6).

Además, como lo indican Acosta et al. (2008):

El albendazol ha sido efectivo contra ascariasis, enterobiasis e infecciones por cestodos, es bien tolerado y fácil de administrar, y se ha usado en campañas masivas en dosis únicas de 400 mg. Sin embargo, se ha observado que el albendazol es menos efectivo en la erradicación de protozoarios, y se teme que en el mundo esté aumentando la resistencia de parásitos a los agentes comúnmente utilizados para quimioprevención masiva. (p. 21).

En adición a esta resistencia, los 5-nitroimidazoles cuentan, además, con varios efectos secundarios, como se explica por Asmaa et al. (2013): la náusea, el vómito, sabor metálico en la boca, cólicos abdominales, cefaleas y anorexia, incluyendo efectos secundarios neurológicos. Además, presenta también ciertas desventajas, como lo serían la larga duración del tratamiento y un esquema de múltiples dosis y de manera frecuente. Estas causas suelen ser por las cuales hay poco apagamiento al tratamiento por los pacientes, sobre todo en niños (pp. 1169-1170).

Es por esto que se puede analizar que, junto con la química que está produciendo la resistencia al metronidazol, se le agregan, además, factores del paciente, como la falta de cumplimiento al esquema de tratamiento y los efectos secundarios del medicamento. En conjunto, todas las partes hacen que sea indispensable la investigación de otro tratamiento igual de efectivo.

En cuanto a reacciones adversas, Flórez (2014) dice que:

En general no revisten gravedad y su incidencia es baja, pero son muy variadas. Las más frecuentes son de carácter digestivo: náuseas, sabor metálico desagradable, anorexia, molestias abdominales, diarrea, sequedad de boca; más raramente pueden aparecer cefalea, tendencia al vómito, erupciones dérmicas, quemazón uretral o vaginal, glositis o estomatitis, mareos y tromboflebitis tras inyección intravenosa. (p. 1105).

Según la OPS (2001), el tratamiento preferido es metronidazol o tinidazol. Menciona también que hay otras opciones como quinacrina y el albendazol, pero que, sin importar el tratamiento: “Puede producirse resistencia a los medicamentos y recaídas con cualquiera de los fármacos.” (p. 319).

En el caso de efectos a largo plazo, Flórez (2014) agrega que: “No se ha demostrado teratogenia ni carcinogénesis en la especie humana. Se recomienda, sin embargo, no administrarlo durante el primer trimestre del embarazo.” (p. 1105). Como cualquier otro medicamento, es de especial cuidado administrarlo en mujeres embarazadas, sobre todo en la primera etapa del embarazo, para reducir el riesgo de cualquier tipo de complicaciones. Sin embargo, Acosta et al. (2008) afirman que el albendazol: “Es teratogénico y embriotóxico en algunas especies animales, por esta razón

no deberá administrarse durante el embarazo ni a pacientes con posibilidad de embarazo, no administrar a niños menores de dos (2) años de edad.” (p. 22). A la misma vez, mencionan que el tinidazol:

Se ha descrito la producción de un síndrome tipo disulfiram, por lo que no debe consumirse alcohol durante la terapia con estos agentes. Se supone que estos agentes o sus metabolitos pueden tener efectos potenciales de mutagénesis y/o carcinogénesis, por lo que no se deben administrar en el embarazo. (p. 23).

En cuanto a interacciones, el mismo autor Flórez (2014), indica que el metronidazol: “Inhibe el metabolismo de los anticoagulantes orales. Produce reacción del tipo disulfiram si se consume alcohol. El metabolismo del metronidazol es incrementado por los inductores del sistema hepático de oxidasas y es inhibido por la cimetidina.” (pp. 1105-1106).

El metronidazol cuenta también con reacciones adversas que, si bien no se dan en todos los pacientes, pueden presentarse en algunos; así mismo, se deben tener presentes las interacciones, para asegurarse de que el paciente no va a tener interacciones con ningún medicamento que tome en el momento.

### **Quinacrina**

Según el Dr. López (2013), en su artículo, establece que la quinacrina se sintetizó en Alemania en 1931, por los laboratorios Bayer, y se convirtió en el medicamento de elección contra la malaria durante la Segunda Guerra Mundial, porque era más accesible y mejor tolerado que la quinina. Cuando finalizó la guerra, llegó a ser el tratamiento de elección frente a las infecciones por *Giardia lamblia*, con una eficacia para erradicar la infección en el 90% de todos los casos. En 1992 fue dejado de producir en los Estados Unidos, dado que el único uso que se le estaba dando era para la giardiasis. (p. 9).

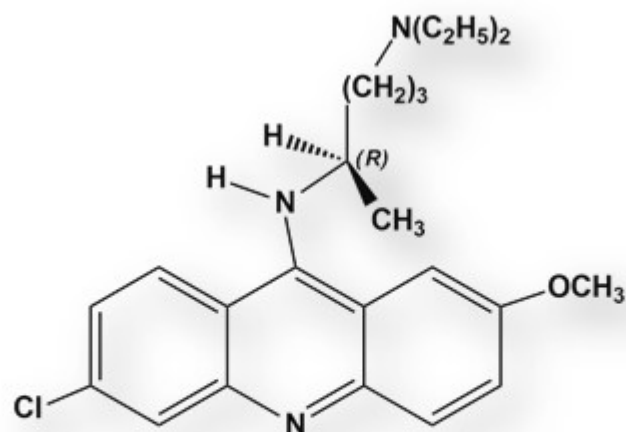
El mecanismo de acción de la quinacrina interfiere con la duplicación del ADN en las formas trofozoítos del parásito (el único estadio en que el parásito se divide). Se han podido determinar casos de resistencia, debida a una reducción en la absorción del fármaco por los trofozoítos. Este

fármaco se absorbe muy bien tras una administración oral, y se demuestra que se distribuye extensamente en todos los tejidos. (López, 2013, p. 9).

Este mismo autor sostiene que, en diferentes estudios de quinacrina, muestra una capacidad de erradicar las infecciones en la giardiasis en un 95%, usando una dosificación de 100 a 300 mg/día en adultos y de 2 a 6 mg/Kg/día en niños de 5 a 10 días, donde la dosis diaria se puede dividir en varias tomas. Sin embargo, los efectos secundarios limitan su uso en niños. Se han reportado sabor metálico, náuseas y vómito (incidencia estimada en un 28%), decoloración amarillenta de la piel, ojos y orina, con una incidencia del 4 al 5%. Son síntomas suelen manifestarse al cabo de una semana de tratamiento, y pueden persistir hasta 4 meses después de suspendido el tratamiento. Se pueden presentar también cefalea y vértigo. Tiene algunos efectos adversos graves, que son extremadamente raros, tales como psicosis, dermatitis exfoliativa y retinopatías. Es un producto que no se debe usar en pacientes embarazadas, por su vinculación con espina bífida y agénesis renal.

La quinacrina puede exacerbar la psoriasis, y puede desencadenar hemólisis en pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa.

**Figura 13. Molécula de la quinacrina**



**QUINACRINA**

(R)-N<sup>4</sup>-(6-cloro-2-metoxiacridin-9-il)-N<sub>1</sub>,N<sup>1</sup>-diacetilpentan-1,4-diamina

Nota: Dr. López (2013). (p.8).

### **Tratamiento de segunda línea: Nitazoxanida**

De acuerdo con el trabajo de Acosta et al. (2008), esta es:

Sintetizada por primera vez en 1974 por Rosignol, derivada del 5-nitrotiazol. In Vitro, la nitazoxanida demostró efectividad en el tratamiento de un amplio espectro de parásitos intestinales que incluyó helmintos (nemátodos, cestodos) como: *Ascaris lumbricoides*, *Hymenolepis nana*, *Trichuris trichiura*, *Enterobius vermicularis*, uncinariasis, taenia saginata; y también diversos protozoarios como *Cryptosporidium parvum*, *Trichomonas vaginalis*, *Giardia lamblia* y *Entamoeba histolytica*. (p. 21).

A la vez, Ortiz et al. (2001) indican que la nitazoxanida no solo es efectiva contra el tratamiento de los protozoos y los helmintos, sino que también se ha demostrado que es eficiente para tratar a la giardiasis resistente al metronidazol. (p. 1410). Asmaa et al. (2013) dicen que la nitazoxanida es el único agente lo suficientemente amplio para tratar no solo los protozoos más comunes, sino que

también a los helmintos; este medicamento lo que hace es interferir con la enzima PFOR, dependiente de la transferencia de electrones, que es importante para el metabolismo energético anaeróbico. (p. 1163).

De igual manera, Acosta et al. (2008) indican que:

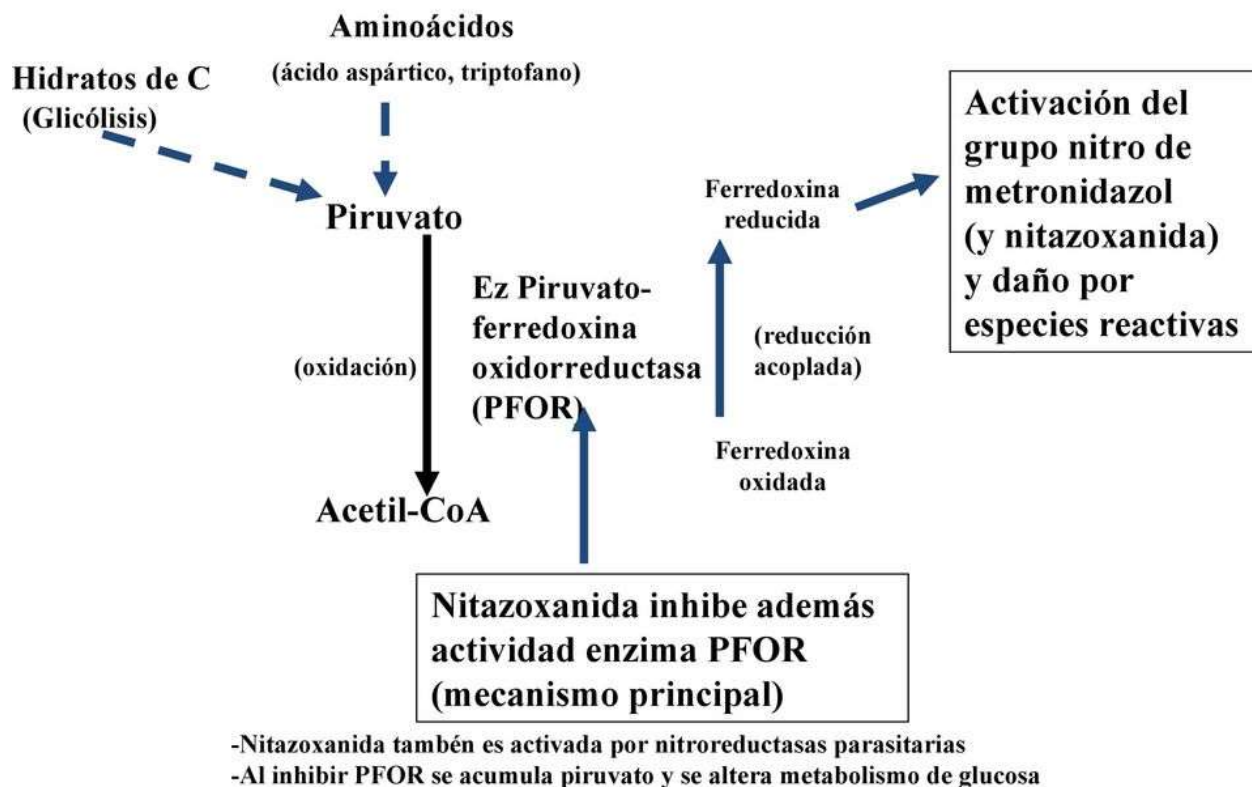
la gran diferencia de este medicamento frente a los nitroimidazoles es que su acción no es dependiente de la ferredoxina reducida la cual, si participa en la función antiprotozoaria de los nitroimidazoles como el metronidazol, secnidazol, tinidazol, etc. El mecanismo en el cual actúa nitazoxanida es fundamental para el metabolismo anaeróbico intermediario del parásito y es diferente al del metronidazol lo cual explica por qué puede darse ante un estado de resistencia de este. (pp. 21-22).

Así mismo, en cuanto a efectos adversos, Jiménez (2016) dice que: “En general es un fármaco bien tolerado, que se asocia a pocos efectos adversos, generalmente de índole gastrointestinal.” (p.38), Sin embargo, Flórez (2014) menciona que es posible que la nitazoxanida: “Puede producir ligero dolor abdominal, diarrea y vómitos, y cefalea. La orina presenta color verdoso.” (p. 1108). Si bien produce efectos adversos, se podría decir que esos son de carácter leve.

En cuanto a la dosis Romero et al. (2017) dicen: “La dosis habitual de tratamiento de la nitazoxanida es de 200-400 mg/día divididos en dos tomas, por tres días consecutivos.” (p. 74). Por otro lado, Flórez (2014) recomienda:

La dosis en niños de 1 a 4 años es de 100 mg cada 12 h durante 3 días; en niños de 4 a 11 años, 200 mg cada 12 h durante 3 días. En adultos se recomienda 500 mg cada 12 h. (p. 1108).

**Figura 14. Mecanismo de acción comparativo del metronidazol y la nitazoxanida**



Nota. <https://docplayer.es/12842723-Mecanismos-de-accion-y-resistencia-a-drogasantiparasitarias-ana-maria-celentano-micro1-catedra-1.html>

### Otros métodos

Como lo indica Domínguez (2015): en las plantas se encuentra una amplia gama de sustancias químicas con potencial activo (Ocegueda, Moreno & Koleff, 2005), las cuales fundamentan el desarrollo de nuevos fármacos selectivos, eficaces y con menos efectos adversos al huésped para tratar las parasitosis, siendo estos los principales objetivos del uso de las plantas como agentes terapéuticos. (Fabricant & Farnsworth, 2001; Singh, Verma, Kulshreshtha & Agrawal, 2012). Además, el costo y/o disponibilidad de los tratamientos convencionales no es accesible. (Rates, 2001).

En los últimos años, se ha reportado actividad anti-giardiasis de plantas tales como *Justicia spicigera* (muicle), *Lippia berlandieri* (orégano), *Psidium guajava* (guayabo), *Punica granatum* (granado), *Mangifera indica* (mango) (Ponce-Macotela, Navarro-Alegría, Martínez-Gordillo & Álvarez-Chacón, 1994), *Lippia* spp. (Ponce-Macotela, Rufino-González, González-Maciel, Reynoso-Robles & Martínez-Gordillo, 2006), *Achyrocline satureioides* (marcela), *Eugenia uniflora* L. (pitanga) (Brandelli, Giordani, De Carli & Tasca, 2009), *Syzygium aromaticum* (ajo) (Machado et al., 2011), *Phlebophyllum kunthianum* (Singh et al., 2012), *Sambucus ebulus* (Rahimi-Esboei et al., 2013), entre otras. A pesar del avance científico referente a las plantas y a sus compuestos químicos con potencial bioactivo, se necesita buscar y desarrollar nuevos medicamentos utilizando la medicina tradicional y que éstos [sic] no sean tóxicos. (Said-Fernández, 2007).

**Figura 15. Fotografías de algunas plantas de donde se extraen algunos aceites para el tratamiento de la giardiasis**



*Justicia spicigera* (muicle)



*Lippia berlandieri* (orégano)



*Psidium guajava* (guayabo)



*Mangifera indica* (mango)

Además, se han investigado la utilización de aceites esenciales para combatir o para inhibir el crecimiento de la *Giardia*. En su estudio, Machado, do Céu Sousa, Salgueiro & Cavaleiro (2010) mencionan que, aunque las drogas son efectivas, muchos problemas se han descrito con la presencia de efectos secundarios, fallas terapéuticas y preocupaciones acerca de la carcinogénesis, teratogenia y embriogenia. Además, algunos estudios han demostrado un aumento en la tolerancia de los diferentes tratamientos actuales, y por estas razones se menciona la necesidad obligatoria y justificable de que existan alternativas terapéuticas. En el estudio se encontró que, de los dieciocho aceites esenciales que fueron estudiados, los que están compuestos con fenol son lo que mostraron ser más activos, particularmente los que tenían alto contenido de carvacrol, como la *Thymbra capitata* (tomillo) y la *Origanum virens* (orégano).

Los resultados apoyan el concepto de que varios aceites esenciales o algunos de sus componentes pueden ser de utilidad en el manejo clínico de las infecciones por *Giardia*. Valdría la pena investigar más a profundidad como utilizar estos extractos para mejorar el tratamiento de los pacientes, o si se podría sustituir completamente los medicamentos para mejorar, de manera radical, los efectos secundarios.

Además, existe otra alternativa terapéutica, la cual es mencionada por Thompson (2008), quien indica que:

Se ha propuesto que la terapia probiótica podría ser útil en la prevención de la infección o como coadyuvante del tratamiento de la misma. Se ha comprobado que bacterias comensales pueden determinar la vulnerabilidad y la resistencia a la infección por *Giardia* en ratones. Se ha demostrado que los lactobacilos probióticos liberan un factor termo sensible, de bajo peso molecular que inhibe la proliferación de los trofozoítos de *giardia* en el cultivo *in vitro*. (p. 27).

De la misma manera que otros autores, mencionan que por todos estos hallazgos es importante realizar más investigaciones para ver si estos podrían ser útiles en el tratamiento de pacientes, sobre todo en niños en regiones endémicas con esta enfermedad. Es en verdad realmente importante que se desarrollen más investigaciones, analizando las diferentes alternativas de tratamiento para la giardiasis; estas opciones más naturales aportan una menor cantidad de efectos secundarios, y podrían ser hasta más accesibles y económicas para los pacientes en lugares endémicos.

### **Profilaxis y prevención**

Según Kasper et al. (2015). “la giardiasis se evita al consumir alimentos y agua no contaminados y por medio de la higiene personal al atender niños infectados. La ebullición y filtración del agua potencialmente contaminada evita la infección.” (p. 1407).

Para la prevención se dice que la mejor manera es por medio de los cuidados de limpieza, ya que no existe vacuna alguna. Como lo explica el Instituto Nacional de Seguridad e Higiene del Trabajo (2015), se debe tener un adecuado desecho y manipulación de las heces, ya sean humanas o de animales, un adecuado lavado de manos antes y después del contacto con animales infectados o material contaminado, antes de las comidas y de utilizar el baño. Además, se necesita un control sanitario estricto del agua, de animales y de alimentos.

Sin embargo, se tiene que tener especial cuidado con esta afección, ya que, como lo señala la OPS (2001): “Las concentraciones de cloro utilizadas para el tratamiento común del agua no

destruyen los quistes de Giardia, especialmente si el agua es fría” (p. 318); por lo tanto, es de vital importancia tener un adecuado manejo del agua. Frente a esta situación ellos recomiendan que:

Es mejor hervir el agua que se consume en situaciones de urgencia. El tratamiento químico con hipoclorito o yodo es menos fiable, y para ese fin se utilizarán 0,1 a 0,2 ml (de dos a cuatro gotas) de lejía o 0,5 ml de tintura de yodo al 2% por litro de agua, durante 20 minutos (más tiempo si el agua está fría o turbia). (p. 318).

Así mismo, la OPS (2001) agrega una clave importante en la prevención, la cual es:

Educar sobre higiene personal a las familias, residentes y miembros del personal en instituciones, y sobre todo a quienes trabajan en guarderías o jardines infantiles, en cuanto a la necesidad de lavarse las manos antes de manipular alimentos y de comer, y después de defecar. Filtrar el agua de abastecimientos públicos que estén expuestos a contaminación por heces del hombre o de los animales. (p. 318).

### **Problemas recientes con la giardia resistente**

Carter et al. (2017) sostienen que los 5-nitroimidazoles, principalmente el metronidazol, son usados como el tratamiento de primera línea para la giardiasis. El metronidazol utiliza la ruta fuertemente reductiva del metabolismo anaerobio. El piruvato ferredoxina oxidoreductasa reduce las ferredoxina. La reducción del grupo nitro del metronidazol por la ferredoxina produce el metabolito activo. Otras enzimas que pueden activar a los nitroimidazoles incluyen: la nitrorreductasa 1 y la tiorredoxina reductasa. El metabolito reducido se une a las macromoléculas de ADN, ARN y proteínas, causando estrés oxidativo, que resulta en la muerte del trofozoíto.

La eficacia de los nitroimidazoles está bien establecida; el tinidazol y el metronidazol tienen eficacias similares, y ambos son bien tolerados. Sin embargo, las fallas terapéuticas ocurren hasta en un 20% de los casos. Estos pueden estar aumentando; en Londres, Inglaterra, Reino Unido la falla terapéutica ha aumentado de un 15,1% en el 2008 al 40,2% en el 2013. En varios estudios existe una gran proporción de casos de falla terapéutica con el uso de los nitroimidazoles, que provienen de Asia. Principalmente de India o el área mediterránea.

Tanto en *in vitro* como *in vivo* la resistencia a los 5-nitroimidazoles es la más reportada para la *Giardia intestinalis*. Se ha visto resistencia cruzada entre metronidazol y tinidazol. La resistencia *in vitro* es fácilmente inducida, al exponer el parásito a concentraciones aumentadas del metronidazol.

Hay diferentes mecanismos propuestos para la resistencia. Las líneas de resistencia muestran niveles reducidos del metabolito activo como un resultado, ya sea de la activación o la absorción reducida. Algunos estudios *in vitro* de líneas resistentes han establecido una relación entre la baja regulación del piruvato ferredoxina oxidorreductasa y la resistencia, aunque otros estudios han encontrado actividad intacta de piruvato ferredoxina oxidorreductasa/ferredoxina en líneas resistentes. Esto sugiere que otros mecanismos de activación pueden ser relevantes, incluyendo la nitrorreductasa 1. La nitrorreductasa 2 podría tener un rol; estudios *in vitro* muestran que la nitrorreductasa 2 facilita la reducción completa del grupo nitro a un grupo amino estable. Esto previene el daño de los radicales libres y reduce la susceptibilidad al metronidazol. Otras hipótesis incluyen que aumenta la tolerancia al estrés oxidativo, al regular las proteínas de golpe de calor, aunque esta resistencia es reversible después de un ciclo de formación de quistes.

Aislados del paciente, cuya enfermedad falló en responder a la terapia de los nitroimidazoles, no siempre mostraron resistencia *in vitro*, aunque hay variabilidades en la susceptibilidad. La resistencia inducida *in vitro* puede causar una inhibición relacionada con metabolismo, que compromete la capacidad del trofozoíto para unirse *in vivo*; por lo tanto, el entendimiento de la resistencia del metroimidazol en la *Giardia intestinalis* está todavía incompleto.

**Tabla 3. Mecanismo de acción y de resistencia de las drogas utilizadas para tratar la *Giardia intestinalis***

Medicamento	Mecanismo de acción	Mecanismo de resistencia
Nitroimidazoles	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Piruvato ferroxina oxidorreductasa produce metabolito activo.</li> <li>• Induce una rotura en la cadena doble.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reduce el consumo.</li> <li>• Regula el camino del piruvato ferroxina oxidorreductasa.</li> <li>• Regula la nitrorreductasa 1.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se une a las moléculas conteniendo tiol.</li> <li>• Causa estrés oxidativo.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Regula la nitrorreductasa 2.</li> <li>• Altera la expresión del mecanismo de estrés.</li> </ul>
Albendazol	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Impide el consumo de glucosa.</li> <li>• Inhibe la polimerización del citoesqueleto.</li> <li>• Induce daño al ADN.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumento de expresión del mecanismo de copiado del estrés oxidativo</li> <li>• Activación reducida</li> </ul>
Furazolidona	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reduce la producción de radicales nitros tóxicos.</li> <li>• Daña componentes celulares importantes, incluyendo el AND y las organelas funcionales.</li> <li>• Reduce la capacidad del quiste de diferenciarse.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Regula la activación de la droga.</li> <li>• Aumenta los niveles de cisteína.</li> </ul>
Nitazoxanida	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibe el camino de metabolismo de energía anaeróbica.</li> <li>• Interfiere con la nitrorreductasa 1.</li> <li>• Comprometes la integridad de la célula.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Altera la expresión de las proteínas, en respuesta al estrés.</li> <li>• Regula la nitrorreductasa 1.</li> </ul>
Mepacrina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Resulta en la intercalación con el ADN.</li> <li>• Disminuye el consumo de oxígeno.</li> <li>• Reduce la capacidad del quiste y de exquistación.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reduce el consumo.</li> </ul>
Cloroquina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reduce la capacidad de la Giardia para unirse.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No se conoce.</li> </ul>

Nota: Carter et al. (2017). (p.38).

En la tabla 4 se pueden evaluar las farmacocinéticas, efectos adversos, dosis e interacciones de medicamentos más utilizados para la Giardia intestinalis.

**Tabla 4. Farmacocinéticas, efectos adversos, e interacciones de medicamentos utilizados para la Giardia intestinalis**

<b>Droga</b>	<b>Dosis</b>	<b>Efectos adversos</b>	<b>Farmacocinéticas</b>	<b>Interacciones</b>
Albendazol	400mg 2 veces al día por 3-5 días.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Náusea, vómito, diarrea, elevación transitoria de las enzimas en el suero.</li> <li>Daño agudo al hígado (raro).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mal absorbida.</li> <li>Mejorada con la administración de comidas grasas.</li> <li>Excretada en la bilis.</li> <li>Principal metabolito, sulfóxido de albendazol, vida media de 8.5 horas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inductores de citocromo, incluyendo carbamacepina, puede producir la concentración del suero.</li> </ul>
Paramomicina	500mg/día por 5-10 días.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Náusea y vómito.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mal absorbida.</li> <li>Excretada del sistema gastrointestinal.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Digoxina.</li> </ul>
Furazolidona	400mg/día por 7-10 días.	<ul style="list-style-type: none"> <li>10% de los pacientes experimentó náusea, vómito y diarrea.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Absorción baja.</li> <li>Metabolismo extendido de producto absorbido en tejidos.</li> <li>Presencia de metabolitos de color en la orina.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Se debe evitar el alcohol.</li> <li>Inhibidores de la monoamina oxidasa no deben ser coadministrados.</li> </ul>
Nitazoxanida	500mg 2 veces al día por 3 días.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Náusea leve y transitoria, vómito y diarrea.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pro droga.</li> <li>Absorción es mejorada cuando se da con comida.</li> <li>Rápidamente hidrolizados, metabolito activo alcanza la</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tener cuidado al coadministrar drogas altamente ligas al plasma, como la warfarina.</li> <li>No se debe coadministrar el alcohol.</li> </ul>

			<p>concentración pico en 1-4 horas después de la dosis oral.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La Tizoxanida es altamente ligada a la proteína del plasma (&gt;99.9%).</li> </ul>	
Mepacrina	100mg 3 veces al día por 7 días.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Molestias gastrointestinales, efectos adversos psiquiátricos, color amarillo de la esclera y hepatitis.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Altamente absorbida.</li> <li>• Concentración pico en 1-3 horas, ampliamente distribuidas, mayormente en hígado.</li> <li>• Vida media farmacológica extendida, de 5 días.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Primaquina.</li> </ul>
Zinc bacitracina	12 000 IU 2 veces al día por 10 días.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nefrotoxicidad con cursos prolongados.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No extensamente absorbido.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nefrotoxicidad agregada si se combina con otras drogas nefrotóxicas.</li> </ul>
Cloroquina	10mg/kg dos veces al día por 5 días.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Náusea, vómito y problemas visuales.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alta biodisponibilidad aumentada con coadministración con una comida grasa.</li> <li>• Concentraciones pico ocurren de 2-3 horas.</li> <li>• Alta distribución prolongada, eliminación; como metabolitos; pueden persistir en plasma hasta por 2 meses.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Medicamentos que disminuyen las convulsiones.</li> </ul>

Nota: Carter et al. (2017). (p.39).

### **CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO**

En el presente capítulo se explicará la metodología a seguir para la elaboración del trabajo de investigación, la cual incluye criterios de inclusión y de exclusión de los artículos analizados. Las fuentes de información que se usaron, además de las categorías de análisis empleada, están incluidas.

#### **Método**

Se realizará una revisión bibliográfica, la cual consiste en investigar, describir y analizar las experiencias de los investigadores con respecto a los problemas planteados. Se incluyen artículos que cumplen los siguientes requisitos: artículos acerca del tratamiento de la giardiasis, que mencionen los nitroimidazoles y/o a la nitazoxanida, que se hayan elaborado a nivel nacional e internacional, redactados en español o inglés. Se excluyen los artículos publicados antes del 2008 y los que no estén en los idiomas citados.

#### **Fuentes de información**

En esta investigación se analizarán tesis, revisiones bibliográficas y artículos científicos que se hayan publicado, y que estaban disponibles en la biblioteca nacional del BINASS, la biblioteca de la Universidad de Costa Rica, la biblioteca de la Universidad Internacional de las Américas, donde se tiene acceso a diferentes bases de datos, como PubMed, Scielo, Elsevier, todo esto para un total de 15 artículos.

#### **Criterios de inclusión y exclusión**

Se realizará una revisión bibliográfica, la cual consiste en investigar, describir y analizar las experiencias de los investigadores con respecto a los problemas planteados. Se incluyen artículos que cumplen los siguientes requisitos: artículos acerca del tratamiento de la giardiasis, que mencionen los nitroimidazoles y/o a la nitazoxanida, que se hayan elaborado a nivel nacional e internacional, redactados en español o inglés. Se excluyen los artículos publicados antes del 2008 y los que no estén en esos idiomas citados.

Año	Autores	Título de investigación	País	Resumen
2008	Acosta, L., Madariaga, M., Santander, L. & Vélez, J.	Tratamiento con tinidazol, albendazol y nitazoxanida en la Parasitosis intestinal en niños.	Colombia.	<p>Como objetivo se buscó qué estudios hay sobre su uso y qué efectividad clínica se ha encontrado en cada uno de estos, de manera que se pudiera identificar cuál posee mayor perfil farmacológico en reducción de enfermedad, efectos secundarios (tolerancia) y adherencia, generando una opción terapéutica más atractiva, no solo para el médico, sino para la familia y el paciente. Como resultado se encontró que no hay estudios que comparen la eficacia del tinidazol más albendazol, junto con nitazoxanida. Pero que, sin embargo, los estudios no muestran una diferencia estadísticamente significativa entre la eficacia de los diferentes tratamientos, aunque la</p>

				nitazoxanida mostró un gran porcentaje de efectos secundarios.
2008	Escobedo, A., Álvarez, G., Gonzales, M., Amirall, P., Cañete, R., Cimerman, S., Ruiz, A. & Pérez, R.	The treatment of giardiasis in children: single-dose tinidazole compared with 3 days of nitazoxanide.	Cuba.	El propósito fue comparar la eficacia y la seguridad en el tratamiento de niños infectados con giardiasis, administrándoles a unos la nitazoxanida y a otros el tinidazol. La principal conclusión a la que llegaron fue que, dentro de los 137 niños que completaron el estudio, la frecuencia de cura de la infección con tinidazol a una sola dosis fue mucho más alta que administrarles 6 dosis de nitazoxanida. Ambos tratamientos fueron bien tolerados por los pacientes, con efectos secundarios leves.
2010	Rossignol, J.F.	Cryptosporidium and Giardia: Treatment options and prospects for new drugs.	USA.	Su propósito fue discutir el hecho de que la nitazoxanida es una de las más nuevas drogas que se han desarrollado en los últimos 20 años para el tratamiento de la giardiasis,

				<p>y que también existen otras drogas prometedoras para el tratamiento de la <i>crystosporidium</i> y la giardia, pero lamentablemente no parece haber mucho desarrollo acerca de estos nuevos medicamentos. Se concluyó, por lo tanto, que tanto los nitroimidazoles como el metronidazol y el tinidazol son tratamientos efectivos para la giardiasis, y que ambas pueden administrarse en una única dosis; mientras que el albendazol y nitazoxanida son igual de efectivas, solo que se requiere más cantidad de dosis.</p>
2010	González, M., Villafranca, R., Álvarez, G. & Brito, K.	Nitazoxanide for the treatment of giardia duodenalis infection: a comparative trial with secnidazol.	Cuba.	<p>El objetivo fue el de comparar la eficacia y la seguridad de la nitazoxanida versus el secnidazol en el tratamiento de la giardiasis. Sus resultados fueron: que la frecuencia de cura fue un poco más alta en el grupo de la nitazoxanida, con el</p>

				<p>95.2%, comparado con el grupo del secnidazol, que tuvo un 93.7%, pero que la diferencia no fue estadísticamente significativa. También se reportó el sabor amargo con el secnidazol, mientras que la coloración amarillenta en la orina y un rash se reportaron en el grupo de la nitazoxanida. Además, la cefalea y la náusea eran más comunes en los pacientes tratados con el secnidazol. Estos investigadores concluyeron que la nitazoxanida por tres días es igual de eficaz que el secnidazol en una sola dosis, para el tratamiento de la giardiasis en adultos.</p>
2013	<p>Bances García, F.B, Rodríguez Díaz, D.R., Albuquerque Fernández, P. &amp; Paz Marchena, A.</p>	<p>Eficacia y seguridad de Nitazoxanida comparada con Albendazol en el tratamiento de Giardiasis sintomática en niños</p>	<p>Bolivia.</p>	<p>El objetivo es comparar la eficacia y seguridad de Nitazoxanida y Albendazol en el tratamiento de giardiasis sintomática en niños. Se concluyó que Albendazol y Nitazoxanida demostraron ser eficaces y</p>

		de Trujillo, Perú 2008-2009.		seguros en el tratamiento de giardiasis sintomática en niños. La eficacia de Albendazol fue del 93,8% y la de Nitazoxanida fue del 96,9 %. Los principales efectos adversos fueron: dolor abdominal, hiporexia y diarrea, siendo más frecuente dolor abdominal en el grupo Nitazoxanida.
2013	Sánchez, M., Herrera, T., Peña, G., Torres, O. & Brown, L.	Eosinofilia y poliparasitosis.	Cuba.	Dentro de las conclusiones de este artículo está el mencionar que las parasitosis siguen siendo unas de las causas más importantes de Eosinofilia, y dentro de ellas las poliparasitosis independiente del grado de eosinofilia. A su vez, estas guardan gran relación con los procesos alérgicos, una vez que la infestación parasitaria alcanza un mayor grado. En la población venezolana esto constituye casi un problema de salud, por los

				inadecuados hábitos higiénicos y alimentarios existentes y la baja cultura sanitaria.
2014	Asmaa, A., Mohamed, A., Neveen, E., Almira, S., & Mohamed, M.	Comparison between Nitazoxanide and Metronidazole in the Treatment of Protozoal Diarrhea in Children.	Egipto.	Su propósito fue evaluar y comparar el efecto de metronidazol y nitazoxanida para tratar la diarrea en niños. Ellos encontraron que el estudio confirmaba la eficacia y seguridad de utilizar un esquema de 3 días de nitazoxanida para tratar la giardia y que, por lo tanto, este podría reemplazar otros esquemas de tratamientos más largos, como lo es el del metronidazol.
2015	Devera, R., Finali, A., Casares, J., Risco, M., Farias, A., Ortega, L., Blanco, Y., Amaya, I. & Requena, I.	Uso de la nitazoxanida en el tratamiento de niños infectados con Giardia lamblia.	Venezuela.	Se buscó realizar un estudio para comprobar la utilidad terapéutica de la nitazoxanida en niños infectados con <i>G. lamblia</i> , en los habitantes de Ciudad Bolívar, en Venezuela. Los resultados mostraron que en el grupo estudiado y, debido a su bajo porcentaje de cura parasitológica, la

				nitazoxanida no parece ser la droga de elección, y su uso debería reservarse en casos de falla terapéutica del metronidazol, o cuando exista intolerancia a esta droga.
2015	Blanchard, S., Gold, B., & Czinn, S.	Giardiasis and Cryptosporidiosis- Recent Literature with a Focus on Nitazoxanide.	USA.	Hacen una revisión de estudios recientes en epidemiología, diagnóstico y tratamiento para la giardiasis y la cryptosporidiasis con un enfoque en la nitazoxanida. Como conclusión, mencionan que la nitazoxanida es la única droga aprobada por la FDA para el uso en niños, para el tratamiento, tanto de la C. parvum como el de la G. lamblia. Mencionan que la dosis recomendada es de 7.5 mg/kg dos veces al día por tres días en niños menores de 11 años, y 500 mg dos veces al día por tres días en pacientes mayores de 12 años de edad. Mencionan que está disponible como tableta

				<p>oral o como suspensión líquida. En pacientes inmunocomprometidos, la duración del tratamiento y la terapia de combinación pueden ser consideradas. También recalcan el hecho de que hay una fuerte necesidad de más ensayos clínicos, para despertar conciencia en el personal de salud acerca de la disponibilidad de un medicamento aprobado por la FDA en presentación líquida, para tratar estas infecciones.</p>
2016	Jiménez, A.B.	<p>Giardiasis intestinal resistente en niños: nuevos abordajes diagnósticos y terapéuticos frente a fracasos del tratamiento estándar.</p>	España.	<p>Se busca, como propósito principal, analizar diferentes fármacos, debido a la falla en el tratamiento estándar actual. Dentro de sus hallazgos, se encontró que los pacientes que más tuvieron fracasos en el tratamiento con metronidazol fueron los provenientes de América Latina y el Caribe.</p>

2017	Ordóñez Mena, J.M., McCarthy, N.D. & Fanshawe, T.R.	Comparative efficacy of drugs for treating giardiasis: a systematic update of the literature and network meta-analysis of randomized clinical trials.	Inglaterra.	El objetivo de este estudio fue comparar la eficacia y los efectos secundarios de los tratamientos disponibles para el tratamiento de la giardiasis. Los resultados demostraron que una sola dosis de tinidazol es el mejor tratamiento disponible para tratar la giardiasis sintomática y asintomática en niños y adultos.
2017	Romero Cabello, R., Gándara Ramírez, J.L., Romero Feregrino, R. & Navarrete Cadena, E.	Estudio para evaluar la eficacia y seguridad de la nitazoxanida en el tratamiento de las parasitosis intestinales.	México.	Su objetivo fue evaluar la eficacia de la nitazoxanida como tratamiento. Entre sus conclusiones, la más importante fue comprobar que todas las especies de protozoos, como la giardia lamblia, fueron 100% erradicados con la nitazoxanida.
2017	Carter, E., Nabarro, L., Hedley, L., & Chiodini, P.	Nitroimidazole-refractory giardiasis: a growing problem requiring rational solutions.	Inglaterra.	Tuvieron como objetivo el revisar la infección por G. Intestinalis, que fuese refractaria al tratamiento con los nitroimidazoles, y examinar la eficiencia

				<p>actual de los agentes terapéuticos estándar; a su vez, considerando posibles mecanismos de resistencia que podrían producir falla terapéutica, y describir los aspectos prácticos para manejar este problema clínico emergente. Estos autores concluyeron que se necesita determinar una estrategia óptima para el tratamiento de la giardiasis refractaria, y de igual forma, se ocupan muchas más investigaciones para entender los mecanismos de resistencia y las diferentes combinaciones que se deberían utilizar de primero en esos casos.</p>
2017	Cruz.	<p>Infección por Giardiasis, Revisión Actualizada, Pacientes del Hospital de la Policía Guayaquil.</p>	Ecuador.	<p>Se estableció, como propósito principal, analizar detalladamente la infección de la giardiasis, así como el diagnóstico y los tratamientos recientes que se usan para esta enfermedad. Su conclusión fue: pretender poner, como una posibilidad, un</p>

				tratamiento menos complicado, pero igual de efectivo, que los hasta ahora utilizados.
2017	Tan, E., Cawcutt, K., Zomok, C, Go, R., & Sia, I.	Activity of Nitazoxanide Against Viral Gastroenteritis: A Systematic Review.	USA.	Se tuvo, como objetivo principal, el estudiar de manera sistémica el efecto de la nitazoxanida en la gastroenteritis viral. Entre sus resultados, se encontró que hay una reducción en el tiempo desde la primera dosis, hasta la resolución de la enfermedad. Con el uso de la nitazoxanida fue de aproximadamente dos días, mientras que en los pacientes que recibían placebo, que duraban aproximadamente tres días. Hubo nueve casos reportados, donde se utilizó nitazoxanida para la gastroenteritis viral en huéspedes inmunocomprometidos; de estos solo un caso se reportó, con un efecto aparente en reducir la severidad y la duración de los síntomas. Estos autores

				<p>concluyeron que, a pesar de la limitación en el número de los estudios, y el riesgo potencial de sesgo introducido por la fuente de financiación, sí se ha demostrado el beneficio de la nitazoxanida, en reducir la duración de la enfermedad de la gastroenteritis viral en niños inmunocompetentes. Se necesitan ensayos controlados aleatorios, para poder determinar el verdadero rol de la nitazoxanida, para tratar la gastroenteritis viral en hospederos inmunocomprometidos.</p>
--	--	--	--	---

Nota: Elaboración propia.

## CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE RESULTADOS

### **Comparar la eficacia entre los nitroimidazoles con la nitazoxanida para el tratamiento de la giardiasis en la población general**

Bances, Rodríguez, Albuquerque & Machado (2013), en su estudio sobre comparación de la eficacia y seguridad de nitazoxanida comparada con albendazol, realizada en 98 niños, de los cuales la mitad recibió nitazoxanida y los otros 49 recibieron 0. La investigación se realizó en Perú, de marzo del 2008 a febrero del 2009, y las edades de los niños era de 3 a 14 años, con un diagnóstico confirmado de giardiasis, donde las manifestaciones clínicas al inicio del esquema terapéutico estuvieron representadas por el dolor abdominal.

Se demostró que hubo mayor porcentaje de resolución clínica y coproparasitológica para el grupo de nitazoxanida. La evaluación clínica para el grupo tratado con albendazol mostró una resolución en el 93% de los casos, a diferencia del grupo Nitazoxanida, donde el porcentaje de éxito terapéutico fue mayor, llegando a un 96,9%. Los índices de respuesta paracitológica; mostraron 82,5% para el grupo de albendazol y 87,6% para el grupo de nitazoxanida.

Los autores sostienen que la nitazoxanida, en los estudios en los que se ha evaluado contra la giardiasis, enfatiza su utilidad para este fin. Es importante recordar que esta droga y su derivado la tizoxanida han probado ser más activas en el aislamiento de *Giardia lamblia in vitro*, siendo 2,5 y 50 veces más potente que albendazol y metronidazol respectivamente.

Por otro lado, en su estudio, el Dr. Romero-Cabello et al. (2017). para evaluar la eficacia y seguridad de la nitazoxanida en el tratamiento de las parasitosis intestinales en México, encontraron la *Giardia lamblia* como uno de los parásitos más frecuentes. En la tabla 5 se puede ver cuáles fueron los parásitos identificados.

**Tabla 5. Parásitos identificados**

Parásitos Identificados	
Parásitos	Número (%)
<b>Entamoeba histolytica</b>	74 (37)
<b>Giardia lamblia</b>	71 (35,5)
<b>Hymenolepis nana</b>	22 (11)
<b>Ascaris lumbricoides</b>	19 (9,5)
<b>Strongyloides stercoralis</b>	4 (2)
<b>E. histolytica + Entamoeba coli + Endolimax nana</b>	1 (0,5)

Nota: Romero-Cabello et al. (2017). (p.77).

Estos autores sostienen que el tratamiento fue efectivo en la erradicación de especies de protozoarios y parcialmente efectivo en la eliminación de helmintos; no hubo efectos de las variables demográficas en la supresión parasitaria global. El Dr. Romero-Cabello R et al. (2017) demostraron que la eficacia de la nitazoxanida sobre los protozoarios fue del 100% para Entamoeba histolytica, Giardia lamblia, Entamoeba coli, entre otros. Los casos de infecciones con Giardia lamblia fueron de 72: 71 para giardiasis pura y uno de Hymenolepis nana + Giardia lamblia, y en todos los casos se logró la erradicación.

En los estudios que se acaban de mencionar se puede apreciar cómo las infecciones por Giardia lamblia fueron erradicadas con el uso de nitazoxanida a las dosis recomendadas. Aunque se sabe que este fármaco no es el único usado para este protozoario, es importante recordar que el Centro de Colaboradores de la OMS para epidemiología molecular de infecciones parasitarias establece que en los países en vías de desarrollo, especialmente Asia, África y Latinoamérica, alrededor de

200 millones de personas presentan giardiasis sintomática, y cada año se reportan alrededor de 500 000 casos nuevos; es por esta razón que es necesario tener en el arsenal de medicamentos, otras alternativas que no sean los imidazoles, pues el mal uso de los mismos puede llevar a fallas terapéuticas. Estas fallas terapéuticas pueden repercutir en la salud de los pacientes, y en un aumento de la asistencia de los pacientes a las salas de emergencias o a los servicios de salud.

Es importante mencionar, también, que estos autores demostraron que la nitazoxanida no solo es útil en la erradicación de infecciones por *Giardia lamblia*, sino que funciona muy bien cuando la infección involucra otros tipos de parásitos como, por ejemplo, la *Entamoeba histolytica* y la *Entamoeba coli*.

Rossignol (2010), en su publicación sobre nuevos tratamientos para erradicar los *crystosporidium* y giardiasis, encontró que Paget et al. (1989) mostraron que el metronidazol no fue eficaz *in vitro* contra los quistes de *G. intestinalis*, pero que tiene una eficacia media del 92% en los ensayos clínicos después de varios regímenes de tratamiento, donde el más común fue 250 mg dos o tres veces al día durante 7-10 días consecutivos. También mencionan que el tinidazol es eficaz para tratar la giardiasis, tricomoniasis y amebiasis a dosis de 2 g a dosis únicas en periodos cortos de tiempo, donde su eficacia media es del 92%. El ornidazol es otro nitroimidazol, que demostró una eficacia media del 92 al 100%, cuando se administra durante varios días, como una dosis única de 40 mg/kg. (p.49).

Este mismo autor demostró, en su estudio, que la actividad de la nitazoxanida y su metabolito tizoxanida, cuando se compara con metronidazol, demostró ser 8 veces más activo contra aislados susceptibles al metronidazol, y dos veces más activo contra un aislado resistente, donde la dosis de la nitazoxanida fue de 500 mg dos veces al día en adultos, en adolescentes por tres días, y en niños de menores de 11 años 100 mg dos veces al día. Fue tan efectiva como el tratamiento de metronidazol, solo que este último se dio por 5 días.

Este autor evalúa el uso de varios nitroimidazoles en el tratamiento de la giardiasis, demostrando que, a pesar de que el metronidazol no fue eficaz *in vitro* en la *G. intestinales*, cuando los pacientes se tratan con este producto funciona muy bien, obteniéndose curas mayores al 90%. Los otros

nitroimidazoles también funcionan muy bien; sin embargo, se demostró que la nitazoxanida tiene un porcentaje más alto de curación. Él sugiere que deben tenerse en cuenta otras alternativas para tratar estas patologías, dado que actualmente no se está investigando sobre nuevos productos, y es conveniente tener evidenciado que lo que se tiene en el mercado de verdad funciona con un alto porcentaje de cura; de tal forma que el uso de nitazoxanida ha demostrado ser muy efectiva, y tiene la ventaja de que los días de tratamiento son más cortos.

Escobedo et al. (2008), en su estudio, hicieron una comparación entre tinidazol y nitazoxanida, y se pudo ver que el tinidazol demostró un porcentaje de curación del 90,5% con una sola dosis, en comparación con la nitazoxanida, que tuvo un 78,4% con 6 dosis. Sin embargo, de estos últimos niños, 26 de los 33 sí mostraron cura parasitaria. Con el tinidazol hubo cura parasitaria de 18 de 20 niños. La suspensión de la diarrea también fue mejor con el tinidazol, que solo duro 3 días después de suspendido el tratamiento, y con la nitazoxanida demoro 4 días.

Escobedo et al. (2008) sostienen que los resultados de los estudios clínicos *in vitro* han demostrado que la nitaxozanida es 2,5 veces más potente que el albendazol, y 50 veces más potente que el metronidazol, para tratar la Giardiasis en términos de concentración inhibitoria media, con una concentración de 0,067 mg/ml. También se demostró que la tizoxanida, que es el metabolito de la nitaxozanida, es 8 veces más activa que el metronidazol contra aislados de Giardiasis susceptibles a metronidazol, y dos veces más activa con aislados resistentes al metronidazol. Otra de las cosas que sostienen es que la nitaxozanida es tan efectiva como el mebendazol a dosis de 100 mg dos veces al día durante 3 días, contra el metronidazol, que se administra por 5 días.

Las diarreas por Giardiasis se curan normalmente unos 6 días después de finalizado el tratamiento; sin embargo, con la nitazoxanida la diarrea se quitó en un periodo más corto de tiempo que con el tinidazol.

Estos mismos autores mencionan que las infecciones por Giardia son una causa importante de diarrea y dolor abdominal, especialmente en niños, donde, a largo plazo se traducen en problemas en el crecimiento y desarrollo de los mismos. El dolor abdominal desapareció a las 24 horas con ambos tratamientos. Ellos concuerdan en que las drogas más utilizadas, para tratar esta patología en niños y adultos, son los fármacos de la familia de los nitroimidazoles compuestos, que provocan

algunos efectos adversos, que hacen que los pacientes abandonen la terapia. El metronidazol es el mayor representante de este grupo de fármacos y el que produce mayores problemas; asociados a esto están los largos regímenes de dosificación, que hacen que los pacientes abandonen el tratamiento.

La nitazoxanida es efectiva contra diarreas causadas por rotavirus, *Cryptosporidium*, *Blastocystis*, en infecciones por helmintos, *Helicobacter pylori* y enfermedades asociadas a *Clostridium difficile*, como lo señalan Rossignol et al. en su estudio en el 2010, entre otros autores; de tal forma que este medicamento podría ser útil para terapia empírica en regiones donde coexisten múltiples infecciones intestinales, donde realizar una prueba diagnóstica resulta difícil de evaluar.

López-Vélez, Batlle, Jiménez, Navarro, Norman & Pérez, del Departamento de Medicina Tropical y Parasitología Clínica, Enfermedades Infecciosas, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España, evaluaron el uso de diferentes fármacos para tratar la giardiasis refractaria. En la tabla 6 se puede evidenciar la presencia de giardiasis después de haber utilizado nitroimidazoles; al fallar este primer tratamiento, se muestran las diferentes combinaciones y el resultado de estas. Se descartó que las diarreas persistentes se debieran a intolerancia a la lactosa; por lo tanto, para considerar el fracaso terapéutico, se debió documentar la infección persistente en muestras de heces. Se indujo *in vitro* resistencia al metronidazol, quinacrina, albendazol y furazolidona; sin embargo, la correlación entre sensibilidad *in vitro* y los resultados clínicos no eran consistentes.

En este estudio se establece que los médicos deben prestar mucha atención a la selección de pacientes, y considerar la posible relación riesgo/beneficio versus medicamentos para tratar la giardiasis. Los nitroimidazoles son el pilar de la terapia, y las bajas tasas de fracaso reflejan la eficacia de estos productos. Cuando aparecen fracasos, se han usado los mismos productos, con periodos de tratamiento más largos, y con dosis más altas con el riesgo de mayor toxicidad. Siempre es mejor una terapia más corta, para garantizar que los pacientes cumplan con el tratamiento completo.

Según estos autores, uno de los medicamentos que se pueden usar es la nitazoxanida, que ha demostrado eficacia en el tratamiento de la giardiasis intestinal en niños inmunocompetentes y

adultos. Generalmente, es un producto bien tolerado, y puede usarse en casos refractarios al tratamiento con metronidazol. Es importante mencionar que el metabolito activo, tizoxanida, es ocho veces más activo que el metronidazol contra cepas susceptibles, y dos veces más activo contra cepas resistentes.

Vega Gutiérrez, Alfaro, Triguez & Calvo (2008), en su estudio, hablan sobre un caso clínico de una niña de 23 meses con giardiasis, procedente de la India, donde se puede demostrar que cuando se le dio tratamiento con metronidazol 5 mg/kg cada 8 horas por 7 días se aisló el parásito después de los días de tratamiento. Se le volvió a tratar con metronidazol, con dosis más altas de 7 mg/kg cada 8 horas ahora por 15 días, siendo el cultivo negativo; sin embargo, la paciente seguía presentando dolor abdominal, hiporexia y deposiciones alteradas (explosivas, pastosas y fétidas) relacionadas con la ingesta de leche. Se le practicó test de D-xilosa y serología de enfermedades celíaca, descartando otras patologías.

Ante la persistencia del cuadro clínico, y tras una breve respuesta a la dieta sin lactosa, se recogieron muestras de heces, y después de realizar una coproparasitarios, dieron positivas para Giardiasis. Se repitió el fármaco por dos ciclos más de 7 mg/Kg cada 8 horas por 15 días, con intervalo de 10 días entre cada ciclo. Como no hubo respuesta clínica y parasitológica favorable, se inició tratamiento con mepacrina a dosis de 2 mg/Kg cada 8 horas por 5 días, logrando remisión de los síntomas y respuesta negativa para la coproparasitología, que se mantuvo en tres series de tres muestras realizadas en meses sucesivos. No se registraron efectos adversos.

Tabla 6. Giardiasis después del fallo con nitroimidazoles

Paciente	Edad/sexo		Enfermedad subyacente	Medicamento previo*	Régimen de combinación de tratamiento+	Resultado Seguimiento ± (Duración)
	Tipo de paciente	Origen				
1	28/M Inmigrante Siria		Ninguna	MTZ: 5 (21g) TDZ: 1 (2g) PRM: 2 (15g)	MTZ x10 d + ABZ x10 d + PRM x 10 d	Mejoría clínica Prueba de heces negativa 2 meses
2	38/M Inmigrante Cuba		Ninguna	TDZ: 1 (2g)	MTZ x 7 d + PRM x 10 d	Mejoría clínica No Prueba de heces Se perdió contacto
3	25/M Inmigrante Nigeria		Ninguna	MTZ: 1 (10.5g)	MTZ x 10 d + PRM x 10 d	Mejoría clínica Prueba de heces negativa 1 año
4	6/M Adoptado Colombia		Ninguna	MTZ: 2 (7.5g)	TDZ x3d + PRM x 7d	Mejoría clínica No Prueba de heces 1 año
5	3/M Adoptado Guinea Ecuatorial		Ninguna	MTZ: 4 (ND) ABZ: 1 (ND)	TDZ x 7d + QNC x 7d	Mejoría clínica Prueba de heces negativa 2años
6	36/F Viajera América Latina		Deficiencia Ig A	MTZ: 1 (10.5g) ABZ: 1 (8g) PRM: 1 (7.5g)	TDZ x 7d + ABZ x 10d + PRM x 10d + iv Ig A	Mejoría clínica Prueba de heces negativa 2 años
7	40/M Viajero subsahariano		Ninguna	MTZ: 3 (31.5g) MBZ: 1 (1g) PRM: 1 (7.5g)	MTZ x 10 d + QNC x 10 d	Mejoría clínica Prueba de heces negativa 6 meses
8	3/M Viajero Cuba		Deficiencia Ig A	MTZ: 2 (21g)	TDZ x 1 d + ABZ x 7 d + PRM x 7 d + iv Ig A	Mejoría clínica Prueba de heces negativa 1 mes
9	59/M España		Ninguna	MTZ: 2 (21g) MBZ: 1 (1.4g)	TDZ x 7 d + QNC x 7d	Mejoría clínica Prueba de heces negativa 1 año
10	60/M España		Cáncer de pulmón	MTZ: 2 (20g)	TDZ x 5 d + PRM x 7d	Mejoría clínica Prueba de heces negativa 1 mes

• \* medicamentos previos anti giardiasis, número de cursos completo (total de dosis recibida)

- **+ dosis de medicamentos: MTZ= metronidazol 500mg cada 8 horas (15mg/kg/d en 3 dosis en niños); ABZ= albendazol 400mg cada 12 horas; PRM= paromomicina 500-750mg cada 8 horas (30mg (kg/d en 3 dosis en niños); TDZ= tinidazol 2g una sola dosis (50mg/kg/d una sola dosis en niños); QNC= quinacrina 100mg cada 8 horas por 7 días (6mg/kg/d en 3 dosis máx. 300mg/d en niños; iv Ig A= inmunoglobulina A intravenosa**
- **± 3 muestras de heces para ovocitos y parásitos después de técnicas de concentración.**
- **M: masculino, F: femenino, ND: no información, MBZ= mebendazol**

Nota: López-Vélez et al. (p.172)

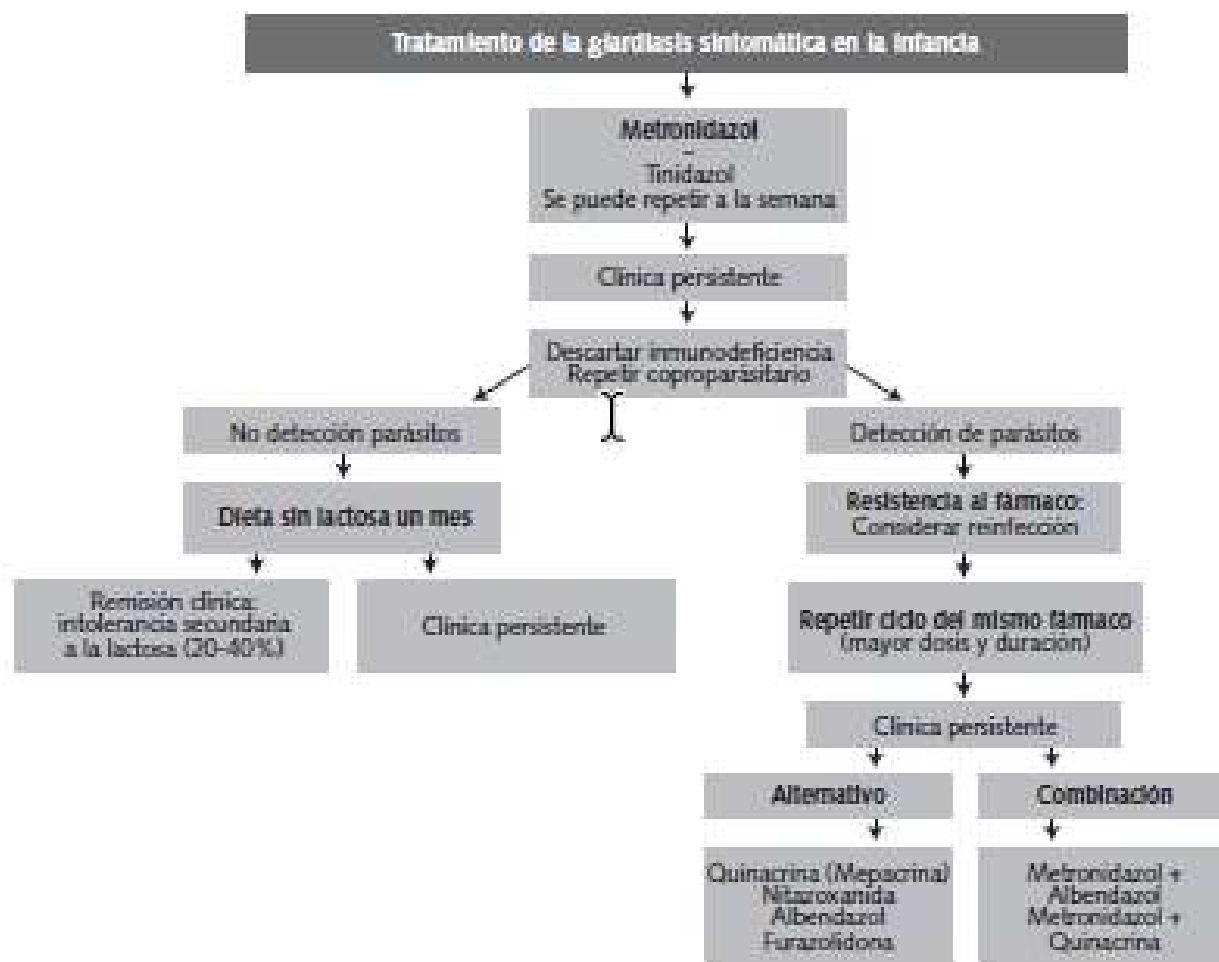
Lo relevante de este estudio es que, a pesar de que el metronidazol es el tratamiento de elección para tratar una giardiasis, se está presentando resistencia al fármaco. Como sugieren los autores esta resistencia está asociada a una menor actividad ferredoxinreductasa del parásito. El aumento de dosis también lleva a efectos secundarios, que por lo general se traducen en abandono al tratamiento; de tal forma, que es sumamente importante contar con alternativas a los medicamentos tradicionales, y el uso de nitazoxanida es un ejemplo de eso.

No es infrecuente la recurrencia de síntomas después del tratamiento de *Giardia Lambia*, debido a reinfecciones (sobre todo en países en vías de desarrollo) resistencia farmacológica, inmunodeficiencia y/o intolerancia a la lactosa. Los autores mencionan que:

Ante un fracaso terapéutico, se han propuesto ciclos repetidos del mismo fármaco a mayor dosis y duración, como se hizo en nuestra paciente sin lograr respuesta. Otras medidas incluyen el cambio a un fármaco de distinto grupo para evitar resistencias cruzadas o la combinación de ambos durante al menos 2 semanas de tratamiento. (p. 263).

En la figura 16 se resume, de forma clara, lo anteriormente expuesto por los autores, así como las opciones terapéuticas alternativas.

**Figura 16. Tratamiento de la giardiasis sintomática en la infancia**



Nota: Vega Gutiérrez et al. (2008). (p.72).

Asmaa et al. (2014), en su publicación evalúan 160 pacientes (83 hombre y 77 mujeres) con edades entre 1 a 11 años donde se compara el uso de nitazoxanida y metronidazol en el tratamiento de diarreas por protozoarios. De todos los pacientes se asignaron 80 para que tomaran metronidazol y 80 nitazoxanida. Los autores indican que, se documentó una mejoría clínica con el uso de la nitazoxanida por 3 días, similar a la mejoría que se da después de 7 días con metronidazol. El estudio confirma la eficacia y la seguridad de la nitazoxanida como tratamiento de giardiasis en niños durante 3 días. También indican el rol importante de la nitazoxanida en resolver los síntomas asociados a la amebiasis intestinal. Ya que este medicamento tiene una tasa de erradicación mucho más alta para el tratamiento de la amebiasis tradicional. En el estudio mencionan otro estudio hecho

en 1984 por Pehr y Elías donde se encontró que la diarrea se resolvió en 15 de 17 (88.23%) para los de metronidazol.

Por lo tanto, no se puede dejar pasar el importante hecho que la nitazoxanida, tiene un rol importante en no solo tratar de resolver los síntomas de la giardiasis, sino que también tiene una capacidad importante de tratar los síntomas asociados a la amebiasis intestinal y de limpiar el tracto gastrointestinal de los diferentes organismos. En general, en este estudio se demostró que la nitazoxanida parece ser tolerada adecuadamente, y tener baja incidencia en efectos adversos, además de que demuestra no tener interacciones significativas con otras drogas.

Según Ortiz et al. (2001), en el norte de Perú se realizó un estudio, donde se trataron 110 niños de ambos sexos por giardiasis. En la tabla 7 se pueden ver cuáles fueron las características demográficas de la población del estudio por grupos de tratamiento, y en la tabla 8 se aprecia las dosis a la que fueron sometidos los pacientes.

Estos autores demostraron que la diarrea en niños se resolvió en 47 de ellos, de 55; es decir, el (85%) con tratamiento de nitazoxanida, antes del día número 7 cuando se hacía la visita de control, en comparación con 44, de 55 niños (80%), para el metronidazol. El estudio de este grupo de investigadores confirma la eficacia y la seguridad de la nitazoxanida como un tratamiento de tres días para la giardiasis en niños. Este régimen de tratamiento de tres días fue equivalente a un curso de 5 día de metronidazol.

Con todo lo mencionado anteriormente de este estudio, se puede interpretar, de estos resultados, que parece ser que la nitazoxanida es más eficiente para el tratamiento de la diarrea producida por la Giardia, de manera que se necesitan menos días de tratamiento y produce menos efectos adversos. Todo esto garantiza que los pacientes puedan cumplir con el tratamiento, sin que haya abandono de la misma, y sin riesgos en que se puedan producir resistencia a los tratamientos para la giardiasis y otras infecciones.

**Tabla 7. Características demográficas de la población en estudio por grupos de tratamientos**

	Nitazoxanida	Metronidazol	Total
Género (masculino/femenino)	27:28	27:28	54:56
Edad en años			
Media	5.51 (2.53)	5.84 (2.61)	5.67 (2.56)
Rango	2-10	2-11	2-11
Peso (Kg)			
Media	21.45 (7.86)	20.87 (5.76)	21.16 (6.87)
Rango	10-46	10-39	10-46
Frecuencia de heces			
3-10 días	53	55	108
>10 días	2	0	2
Consistencia de las heces			
Líquida	23	15	38
Líquida y semisólida	2	2	4
Semisólida	30	38	68
Duración de las diarreas (días)			
Media	20.55	28.05	24.3
Rango	3-83	2-154	2-154
Molestias abdominales			
Número de pacientes con dolor, distensión y sensibilidad	17	19	36

Nota: Ortiz et al. (2001).

**Tabla 8. Medicamentos utilizados en el estudio**

Tratamiento	Dosis	Edad	Número de niños que completaron el tratamiento	Número de niños faltaron a las dosis
<b>Nitazoxanida</b>	100 mg bid x 3 d	2-3 años	13	1 (5 dosis)
	200 mg bid x 3 d	4-11 años	35	6 (1-5 dosis) en promedio)
<b>Metronidazol</b>	125 mg bid x 5 d	2-5 años	24	2(3 y 9 dosis)
	250 mg bid x 5 d	6-11 años	23	5 (1-9 dosis en promedio 5)

Nota: Ortiz et al. (2001). (p.1412).

Ordoñez, McCarthy & Fanshawe (2017), en su estudio de la eficacia comparativa de fármacos para el tratamiento de la giardiasis, evaluaron 18 tratamiento diferentes para esta patología, donde se establece que la mayoría de los tratamientos tuvieron una eficacia del 80%. Demostraron, también, que había una alta variabilidad en la dosis de los fármacos, la frecuencia de administración y la duración del tratamiento.

Los fármacos más usados fueron: metronidazol, albendazol, mebendazol, furazolidona, nitazoxanida y ornidazol. Se usaron 33 combinaciones de estos fármacos. Sin embargo, se concluyó que el tinidazol parecía ser el mejor tratamiento disponible, ya que es el único de los nitroimidazoles que se asociaba a una mejor tasa de curación parasitológica, comparado con el metronidazol, e incluso resultó tener una mejor tasa de recuperación que el albendazol.

Este estudio, lo que al final concluye, es que el tinidazol, al ser un medicamento de régimen de una sola dosis, debería ser considerado como tratamiento de primera línea; esto explica que, ya que tanto al tinidazol como al metronidazol se les acabó la patente en el Reino Unido, el costo de los medicamentos no debería ser un impedimento a la hora de considerarlo primera línea, dado a que, por ejemplo, en el Reino Unido el precio de un gramo de Tinidazol es ligeramente más alto que el metronidazol de 400 mg; se debe tomar en cuenta que la dosis promedio de metronidazol es de tres veces al día durante 7 días, el tinidazol es de una dosis única, lo que a la larga hace más fácil el cumplimiento de tratamiento de tinidazol que el de metronidazol.

Siempre se debería pensar cuál es la mejor alternativa para el paciente dado que los precios, efectos adversos, regímenes de dosificación complicados, pueden ser las principales causas de abandono de tratamiento y, por lo tanto, a la larga resistencia a estos productos, complicando la erradicación de estos protozoos. Todo eso repercute en que el paciente puede estar más días enfermo, de tal forma que puede complicar el desarrollo de la vida de él.

González, Villafranca, Álvarez & Brito (2010) realizan un estudio en Cuba, donde evalúan 125 pacientes, de los cuales 62 toman nitazoxanida y 63 son tratados con secnidazol. Ambos grupos fueron similares en cuanto a género, raza y edad media. Ellos encuentran que la cura parasitaria después del uso de nitazoxanida fue de un 95,2% y con el secnidazol fue del 93,7%. A pesar de que los porcentajes de curación son bastantes parecidos, a los investigadores les preocupa la creciente resistencias a las terapias tradicionales, de tal forma que sostienen que se deben estar evaluando nuevas alternativas, y el uso de nitazoxanida es una de ellas.

González et al. (2010) mencionan que la nitazoxanida fue aprobada hace poco por la FDA, para el tratamiento no solo de la *G. duodenalis*, sino que también es una opción segura y efectiva para tratar la hepatitis, la gastroenteritis viral y las infecciones por *Clostridium difficile*. Diferentes ensayos clínicos han demostrado la utilidad de este medicamento en infecciones por *G. duodenalis*, y la mayoría muestra una eficacia clínica superior al 80%.

Se ha visto que otros autores. como Rodríguez-García et al., en niños mexicanos encontraron que con Nitazoxanida hay un porcentaje de curación de un 95%. De igual forma, Ortiz et al., en el 2001, en niños en Perú, demostraron que este mismo fármaco proporciona una curación del 85%, comparado con metronidazol, de un 80%; solo por mencionar algunos estudios que han demostrado que la nitazoxanida es tan buena o mejor que los nitroimidazoles, proporcionan una alternativa para tratar la giardiasis.

Según Carter et al. (2017), en su estudio, indican que entre el 2011 y el 2013, en el Hospital para Enfermedades Tropicales, se diagnosticaron 259 pacientes con giardiasis, de los cuales 179 se vieron en la clínica de emergencias y 39 se refirieron a médicos generales. En el 2008, la terapia

con nitroimidazoles falló en 8 pacientes; es decir, un 15.1% con giardiasis. Este número aumentó a 15 pacientes, un 20.6%, en el 2011, y subió a un total de 23 pacientes, representando un 23.2%, e incluso subió aún más para el 2013, con 25 pacientes y un 40.2% de casos con fallo terapéutica.

Es importante mencionar que los autores hacen la aclaración de que durante estos años se usó, como tratamiento de primera línea, al tinidazol 2g con una única dosis, utilizando la misma casa farmacéutica que lo fabricaba, o la forma de administración. Tanto *in vitro* como *in vivo*, la resistencia a los 5-nitroimidazoles es la resistencia farmacológica más ampliamente documentada en *G. intestinalis*. Se observa resistencia cruzada entre metronidazol y tinidazol.

Es importante mencionar que, con el paso de los años, las fallas terapéuticas van en aumento; muchas veces estas se deben a resistencia, pero también pueden deberse a los abandonos de tratamientos con postefectos secundarios, o por regímenes de dosificación muy complicados para los pacientes. Todo este se puede traducir en problemas más serios de salud, como desnutriciones por diarreas excesivas, por mencionar algunos. A la larga esto aumenta los gastos médicos del país pues, por lo general, estos pacientes que desarrollan infecciones por giardiasis van a parar a los servicios de salud pública, y cuando esto sucede ya son pacientes con complicaciones.

Además, Meltzer, Lachish & Schwartz (2014), mencionan, en su estudio, que a pesar de que se presentan fallas terapéuticas con el uso de los nitroimidazoles, estos casos son pocos. Sin embargo, se reportaron en el estudio 110 casos de falla terapéutica con estos fármacos. Antes de 1994 se reportaron solo 2 casos; es decir, un 2%, mientras que entre 1994 y el 2003 se reportaron un total del 29 el 26%, y durante el periodo del 2004 al 2013 se encontró un total de 79 casos, para un 72%.

Para estos 110 pacientes tuvieron que usar nitroimidazoles con otros agentes, para poder obtener una tasa de curación del 86,1%. El uso de albendazol en monoterapia tuvo una tasa de curación del 18,7%, mientras que cuando se usaban combinados la curación era del 80,8%. A su vez, encontraron que solo 2 de 5 pacientes (el 40%) que experimentaron falla terapéutica fueron curados con la nitazoxanida, mientras que 5 de 17 (29.4%) de los pacientes fueron curados con paromomicina.

Ellos comentan que la monoterapia con nitazoxanida también se acercó al 80% de curaciones; sin embargo, su papel en la cura después del fracaso del tratamiento con nitroimidazoles solo fue del 40%. Por lo tanto, la falla de los tratamientos con nitroimidazoles puede deberse, en realidad, a una resistencia a múltiples fármacos. Esto sería mucho más preocupante, pues podría llevar a no contar en el arsenal de antiparasitarios con productos que puedan hacer efecto.

Ambos grupos de autores recalcan el hecho de que, mientras más pasan los años, más se encuentran y se producen fallas terapéuticas para tratar a la giardiasis con los tratamientos de primera línea, que son los nitroimidazoles. Es por esto que es tan importante que se enliste e investigue, por medio de nuevos estudios clínicos, para determinar cuáles son los mejores medicamentos para actuar, en caso de que estas resistencias y estas fallas terapéuticas sigan creciendo exponencialmente, así mismo, como lo han estado haciendo en años pasados.

## Establecer los diferentes efectos adversos de los nitroimidazoles y de la nitazoxanida

**Tabla 9. Efectos secundarios del albendazol y la nitazoxanida**

<b>Reacciones Adversos Clínica</b>	<b>Albendazol (n=22)</b>	<b>Nitazoxanida (n=33)</b>	<b>Total (n=55)</b>
<b>Diarrea</b>	2	3	5
<b>Cefalea</b>	1	2	3
<b>Dolor abdominal</b>	7	16	23
<b>Hiporexia</b>	2	0	2
<b>Mareos</b>	1	0	1
<b>Náuseas</b>	1	2	3
<b>Somnolencia</b>	0	1	1
<b>Vómito</b>	1	1	2

Nota: Elaboración propia.

Según Bances et al. (2013), mencionan que los efectos adversos que más se encontraron con el uso de los fármacos fueron los siguientes:

Se puede ver que las reacciones para el grupo de albendazol fueron del 22,7%, siendo el dolor abdominal, la hiporexia y la diarrea los más frecuentes. Sin embargo, se debe tener presente que muchos de los niños que formaron parte del estudio presentaron estos síntomas, que pudieron persistir después de iniciado el tratamiento. En el grupo que usó la nitazoxanida, el porcentaje de reacciones adversas fue del 34%, sin diferencias estadísticamente significativas, siendo más predominante el dolor abdominal, en comparación con el grupo de albendazol.

En otro estudio que se realizó en México, por Romero et al. (2017), se pudo evidenciar que los efectos adversos de la nitazoxanida se presentaron en 31 de los 200 pacientes, lo que corresponde

a un 15,5%, demostrando ser un producto muy seguro. Goodman & Gilman (2018), en su libro de Farmacología, establecen que la nitazoxanida provoca una coloración amarilla verdosa en los pacientes que la consumen. Además, presenta la mayoría de los efectos secundarios que manifiestan estos autores.

Rossignol (2010), en su publicación, encontró que los efectos adversos del uso de metronidazol para tratar la giardiasis son dolor de cabeza, vértigo, náuseas y un sabor metálico desagradable, que puede resultar en un mal cumplimiento del tratamiento. También describió efectos adversos más graves con tratamiento más prolongados que no se usan en la giardiasis; tales efectos fueron pancreatitis, toxicidad del sistema nervioso central o neuropenias. Para el tinidazol se encontraron menos efectos adversos que el metronidazol, dentro de los cuales destacan sabor desagradable, vértigo y malestar gastrointestinal. Autores como Goodman & Gilman (2018) mencionan que esos mismos son los efectos secundarios de este producto. (p. 991).

En la tabla 10, se pueden encontrar los efectos adversos que se presentaron en el estudio de 1 (2010).

**Tabla 10. Efectos adversos**

<b>Efectos adversos</b>	<b>34 en 31 pacientes (%)</b>
<b>Orina amarilla</b>	10 (5)
<b>Cefalea</b>	6 (3)
<b>Náuseas</b>	6 (3)
<b>Dolor abdominal</b>	4 (2)
<b>Cólico abdominal</b>	4 (2)
<b>Diarrea</b>	2 (1)
<b>Epigastralgias</b>	1 (0,5)
<b>Saliva amarilla</b>	1 (0,5)

Nota: Elaboración propia.

Rosignol también encontró que el potencial carcinogénico de metronidazol fue revisado por la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer en 1977, y se descubrió que es cancerígeno en ratones después de la administración oral; la incidencia de tumores pulmonares en ambos sexos y de linfomas en las mujeres se incrementó significativamente, en comparación con los animales controles. En ratas, su administración oral aumentó la incidencia y número de fibroadenomas mamarios, en animales tratados versus los de control. En el momento de la entrega del informe, el metronidazol había sido ampliamente utilizado en todo el mundo durante 20 años, y no hay informes de casos o estudios epidemiológicos que hayan indicado mayor riesgo para cáncer o teratogenicidad, lo que sugiere que si existiera un riesgo sería muy pequeño.

Este mismo estudio demuestra que la actividad de la nitazoxanida y su metabolito tizoxanida se compararon con metronidazol *in vitro*, en microplacas contra 6 aislados de *G. intestinalis*, y demostraron ser 8 veces más activos que el metronidazol contra aislados susceptibles al metronidazol, y dos veces más activos contra un aislado resistente.

La dosis usada fue de 500 mg de nitazoxanida dos veces al día en adultos y adolescentes mayores de 12 años, 200 mg/10 ml en niños de 4 -11 años, o 100 mg/5 ml en niños de 12 -36 meses dos veces al día durante tres días. El fármaco mostró ser tan efectivo como el metronidazol en 5 días de tratamiento.

La nitazoxanida con menos días de tratamiento demostró ser tan efectiva como el metronidazol, en la erradicación de las infecciones por giardiasis, observándose una curación clínica del 85%, demostrado una mayor actividad contra cepas resistentes a metronidazol y sensibles a metronidazol.

Cuando se usa un producto por menos días, se tiene la posibilidad de que este presente menos efectos adversos que los regímenes más largos; es por esto que el uso de nitazoxanida para el tratamiento de la giardiasis puede ser considerado como una alternativa, por la baja incidencia de reacciones adversas. Con este fármaco no se ha demostrado que su uso en animales pueda producir

cáncer, como sí sucede con el metronidazol, por ejemplo; lo que les quita una preocupación a los profesionales en Salud, al usar un producto como la nitazoxanida, con menor dosis y más seguro.

En la revisión que hace Thompson, en su artículo de “Giardiasis: conceptos modernos sobre su control y tratamiento”, establece que los nitroimidazoles (metronidazol y tinidazol) y el albendazol son los fármacos de elección para el tratamiento de las infecciones por Giardia. Él menciona que, aunque las fallas terapéuticas se presentan, no se ha demostrado convincentemente si se trata de resistencia; lo que sí se sabe es que la falta de cumplimiento por parte de los pacientes y los efectos secundarios pueden dar lugar a los fallos terapéuticos.

Escobedo et al. (2008) descubrieron, en su estudio, que el tratamiento con tinidazol y nitazoxanida son muy bien tolerados; sin embargo, de 46 niños que completaron el estudio con la nitazoxanida, 32 presentaron efectos adversos y 14 con el uso de tinidazol. Los efectos adversos fueron clasificados como leves y transitorios, y no se requirió medicación o discontinuación del tratamiento. Hubo sabor amargo con el uso de tinidazol en el 17,5% de los niños, lo que no se presentó con la nitazoxanida. Con este último fármaco lo que se manifestó fue una coloración amarillenta de la orina, en un 36,5% de los niños, lo que no se presentó con el tinidazol.

Nash et al. (2001), mencionados por López-Vélez et al., realizaron un estudio, donde reportaron 6 pacientes en los cuales había inmunocompetentes e inmunocomprometidos, ambos con giardiasis refractaria a múltiples ciclos de medicamentos. Se usaron combinaciones como metronidazol/tinidazol y quinacrina, por un mínimo de dos semanas, donde se vio resolución clínica y parasitológica en 5 pacientes, y erradicación temporal en el sexto paciente; este último se curó con otro régimen de tratamiento, que consistía en bacitracina y paromomicina.

Es importante mencionar que, en este estudio, dos pacientes presentaron hepatotoxicidad, convulsiones y psicosis transitoria, relacionadas probablemente con la toxicidad de la quinacrina. Estas personas recibieron una combinación de metronidazol y quinacrina por dos semanas. Estos efectos secundarios son graves; sin embargo, no se presentan con el uso de nitazoxanida, de tal forma que en una giardiasis refractaria el médico la puede recetar sin esta preocupación, sabiendo que el paciente va a tener una buena erradicación del protozoario.

Ortiz et al. (2001), en la tabla 11, hablan de los efectos adversos encontrados en su estudio, de manera que se considera que todas las reacciones secundarias fueron caracterizadas como leves y transitorias; ningún efecto estuvo relacionado con el abandono del tratamiento. La mayoría fueron relacionados con el tracto gastrointestinal, y se cree que se debían a la misma enfermedad, y solo tres fueron considerados producidos por el medicamento como tales: un dolor abdominal y una cefalea presentados en el grupo del metronidazol, y un dolor abdominal en el grupo de la nitazoxanida. Estos son los mismos efectos secundarios reportados en el libro “Las bases de la farmacología”, de Brunton, L., Chabner, B. & Knollmann, B. (2018, p. 991).

**Tabla 11. Efectos adversos de la nitazoxanida y metronidazol**

	Nitazoxanide	Metronidazole
Abdominal pain	10† (18.2%)	6† (11.1%)
Vomiting	—	1 (1.8%)
Diarrhoea	1 (1.8%)	—
Headache	—	3† (5.5%)

\* All were mild and transient in nature.

† One of these was considered ‘probably related to treatment’, remainder considered ‘possibly related to treatment’.

Nota: Ortiz et al. (2001). (p.1413).

Vega Gutiérrez et al. (2008) mencionan que: “El metronidazol y tinidazol son generalmente bien tolerados. Las reacciones adversas más frecuentes son: náuseas, mareos, cefalea y sabor metálico. Pueden producir neutropenia reversible y toxicidad del sistema nervioso central a dosis altas”. (p. 264). Las dosis altas se dan en pacientes que presentan resistencia a algunos nitroimidazoles, aumentando con esto el riesgo de efectos secundarios.

Ordoñez et al. (2017) dicen que, sin embargo, el tinidazol también demostró tener mayor incidencia en efectos secundarios, comparado con el albendazol, mebendazol y secnidazol; los

efectos adversos se caracterizaron como leves; entre ellos estaban el sabor metálico, las náuseas y el vómito; por lo tanto, se consideró que era poco probables que estos afectaran la adhesión al tratamiento, ya que se presentan más que todo después de la finalización del mismo.

### **Identificar las ventajas y desventajas del uso de nitroimidazoles y de la nitazoxanida como tratamiento para la giardiasis**

Asmaa et al. (2014), en su investigación, mencionan que un curso de 3 días de nitazoxanida podría remplazar cursos mucho más largos de metronidazol, dándole, así, una importante ventaja en la conveniencia a la nitazoxanida. Sin embargo, mencionan que, a manera de una desventaja, se dice que la frecuencia de la cura parasitológica, siguiendo una única dosis de tinidazol, fue significativamente más alta que siguiendo un curso de 6 dosis de nitazoxanida. De cualquier manera, el estudio menciona que ambos tratamientos fueron bien aceptados y bien tolerados por los pacientes, solo con una leve presencia de efectos secundarios, que fueron transitorios y autolimitados.

Algunas de las desventajas que tiene el metronidazol, según Asmaa et al. (2014), es que el tratamiento dura varios días, que es un régimen de muchas dosis y efectos secundarios frecuentes como, por ejemplo, el sabor metálico, náusea, vómito, dolor abdominal, cefaleas, anorexia y efectos neurológicos. Todos estos efectos secundarios lo que provocan es que los pacientes no tengan un buen apego hacia el tratamiento, especialmente si estos son niños. Se menciona, también, que la nitazoxanida, con un curso de 3 días, podría reemplazar regímenes de metronidazol, seguidos por un amebicida luminal, aportando una mayor conveniencia y posibles ventajas con respecto al costo y a la disponibilidad (versus los agentes luminales).

Escobedo et al. (2008) indican que, entre las desventajas de los efectos secundarios que se podrían producir con los nitroimidazoles, podría verse disminuida con compuestos más nuevos como lo es el ornidazol, secnidazol y el tinidazol, que tienen vidas medias más largas, y tienen regímenes de dosis más convenientes, con la posibilidad de una sola dosis, y menores efectos secundarios que con el metronidazol y, por lo tanto, han sido también más populares durante los

últimos años, sobre todo el tinidazol, que es fácil de administrar y fomenta una buena adherencia al tratamiento, especialmente en los tratamientos que incluyen mal sabor.

Los nitroimidazoles son los tratamientos de elección para tratar las giardiasis; sin embargo, a medida que pasan los años, van creando resistencias, y eso complica los tratamientos; es por esto que esa resistencia o esas fallas terapéuticas se pueden catalogar como desventajas del uso de los nitroimidazoles. Como mencionan algunos autores, es cierto que la nitazoxanida presenta menores reacciones adversas que los nitroimidazoles, de tal forma que el uso de ellos puede ser una desventaja, por la presencia de más efectos indeseables.

Otra de las ventajas con la nitazoxanida es que los días de tratamiento son menores, así que de esta forma hay garantía de que los pacientes cumplan con la terapia, asunto que a veces no sucede, por el ejemplo con el metronidazol, donde las dosis pueden ser hasta por siete días, dependiendo de si la infección esta combinada con otro parásito. En el caso de infecciones combinadas, el uso de nitazoxanida permite tratar varias parasitosis, lo que sería una ventaja.

### **Evidenciar el aumento de resistencia de la giardia a los nitroimidazoles**

Los autores Requena, A. et al. (2014) realizaron un estudio con base en una familia de cuatro: padre, madre y dos hijos, uno de 16 y uno de 14 años, quienes, después de regresar de un viaje a la India, manifestaban síntomas, y se comprobó que todos presentaban quistes de *G. duodenalis*, al examinar las muestras de heces. Luego de recibir 2g de tinidazol, una sola dosis, solo uno de los hijos mejoró significativamente, mostrando en la prueba de heces y en la inmunocromatografía la negatividad de la presencia de Giardia, después de un mes. Sin embargo, los otros tres integrantes de la familia permanecían sintomáticos, y en las pruebas se seguían evidenciando persistencia de la giardiasis.

Estos otros tres familiares recibieron tratamiento con quinacrina (100mg tres veces al día por cinco días) y mostraron mejoría de los síntomas. Los autores mencionan que hay un aumento en los reportes de giardiasis refractaria, con el tratamiento de los nitroimidazoles, y que podría ser el resultado de reinfecciones, inmunosupresión o resistencia al fármaco. Sin embargo, permanece

desconocido si una terapia alternativa se les podría ofrecer a este tipo de casos y, por lo tanto, son necesarios más estudios para poder aportar una mejor terapia.

De la misma manera, Vega Gutiérrez et al. (2008) también comentan que en el servicio de gastroenterología infantil de su hospital era la primera vez que se presentaba un caso de resistencia a los nitroimidazoles y, por lo tanto, ellos mencionan que “la aportación de nuevos casos contribuirá en la toma de decisiones de cara al manejo terapéutico de estos pacientes” (p. 264); es decir, se vuelve a encontrar la necesidad de descubrir o entender mejor el porqué de la resistencia para poder, así, elaborar una nueva guía que indique cómo tratar estos casos, donde no solo el único beneficiado será el paciente, sino que también el personal de salud, ya que no estaría actuando arbitrariamente, sino con una guía establecida.

Los casos de resistencia se han evidenciado desde hace varios años; sin embargo, es un evento algo asilado, tanto así que Rossignol (2010), en su investigación, menciona que el desarrollo de cepas resistentes a los nitroimidazoles por la *G. intestinalis* podría ser un problema, pero que la resistencia parece ser rara; sin embargo, actualmente existen tratamientos alternos, tales como el carbamato de bencimidazol, que fue el primero en aparecer en el mercado; luego el albendazol y más recientemente la tiazolida y la nitazoxanida. Estas drogas pueden usarse solas o en combinación con el metronidazol, y generalmente producen una tasa alta de éxito.

Las cepas resistentes de *G. intestinalis* al metronidazol, rara vez se observan en la clínica práctica, pero esas cepas se podrían duplicar en laboratorios para su investigación. De igual forma, se sabe que la resistencia al albendazol se correlaciona a cambios en el citoesqueleto, pero no a una mutación en el aminoácido 200 de la betatubulina. En algunos pocos casos se ha reportado una giardia difícil de tratar, sobre todo en pacientes severamente inmunosupresos, como los pacientes con SIDA.

Asmaa et al. (2014) también informan que han sido reportadas varias fallas terapéuticas con el uso de metronidazol en pacientes inmunodeficientes, incluyendo esos con SIDA. De igual forma, en el estudio hecho por Carter et al. (2017), se encontró que el uso de combinaciones terapéuticas

como metronidazol o tinidazol, en combinación con mepacrina en casos de pacientes VIH-positivos con giardiasis refractaria, fueron curados.

De la misma forma, otros siete pacientes, que presentaban esta misma giardiasis refractaria al usar la combinación de metronidazol y mepacrina, no ocuparon más tratamiento. Estos mismos autores recalcan el hecho de que no se sabe con certeza el mecanismo de acción en contra de la *G. intestinalis*, debido a una falta de investigación. Esta información es crucial para poder entender el porqué de la resistencia a los medicamentos; especialmente, ya que la resistencia que se induce *in vitro* en diferentes drogas no es igual a el mecanismo de acción que se ve en casos clínicos; es decir, que la resistencia *in vivo* a veces no se relaciona con la de *in vitro*.

Actualmente, Rossignol (2010) recalca el hecho de que, como ya se sabe, las drogas de elección para el tratamiento de la giardiasis son los nitroimidazoles. Sin embargo, el hecho de que se estén dando problemas de resistencia, hace que se produzca una falla terapéutica, y esta situación es una dificultad extra, que produce implicaciones importantes para el tratamiento individualizado de los pacientes. Ellos reafirman que la nitazoxanida ha demostrado una actividad contra las cepas resistentes al metronidazol, como contra las cepas sensibles al metronidazol, representando la mejor opción de tratamiento, en caso de giardiasis refractaria. Afirman este mismo pensamiento Ortiz et al. (2001), quienes comentan que el uso de la nitazoxanida podría resultar beneficioso, de forma que produzca un mejor tratamiento para los pacientes, solucionando el problema de adherencia al tratamiento, donde las dosis más largas de metronidazol son una preocupación, y en casos de resistencia a los nitroimidazoles, y donde el tratamiento empírico se considera necesario.

Ordoñez et al. (2017), adicionalmente mencionan, al final, que existen una deficiencia en los estudios, que se necesitan aclarar nuevas terapias efectivas, particularmente porque se ha dado una creciente evidencia de resistencia a los nitroimidazoles. Se necesitan más estudios para aclarar si las nuevas terapias, como la sausalina, podrían ser más efectivas, particularmente dada la evidencia emergente de resistencia a los nitroimidazoles.

González, Villafranca, Álvarez & Brito (2010) relatan el hecho de que, durante muchos años, la quinacrina o los 5-nitromidazoles, como el metronidazol, se han usado para la quimioterapia

contra este protozoo, sin embargo, diferentes investigaciones preclínicas y clínicas, han demostrado que la quimioterapia anti giardiasis puede ser complicada por la emergente resistencia de la Giardia. Dado entonces el aumento de falla terapéuticas y la demostración de la resistencia del parásito a nivel del laboratorio, es que se han evaluado diferentes drogas alternativas.

Todos estos estudios, ya mencionados a lo largo de este trabajo, solo confirman el hecho de que se ha reportado ya varias veces, en diferentes países y en diferentes situaciones, una giardiasis refractaria o una giardiasis resistente a los nitroimidazoles, que en la actualidad sigue siendo el tratamiento de primera línea. Aunque no se entienda bien el mecanismo por el cual esto está sucediendo, es necesario comprender que este es un problema real y emergente, que se debe saber cómo solucionar adecuadamente, para poder brindarles a todos estos pacientes el mejor tratamiento.

La falta de investigaciones nuevas, explicando o buscando la razón de estas resistencias, hacen que los profesionales en Medicina se hallen en medio de una incertidumbre; al no estar estandarizadas, ellos se ven ante la necesidad de combinar tratamientos, alargar regímenes o aumentar dosis, esperando que algo de eso funcione, sin saber, a ciencia cierta, y respaldados por las investigaciones, cuál sería la mejor forma de actuar.

Antes esta situación de resistencia y terapias fallidas, se encuentra también que existen diferentes alternativas más naturales para el control de esta patología. Algunos autores sugieren nuevos tratamientos.

Como se mencionó antes por el autor Domínguez (2015), existen otros métodos para tratar la giardiasis. El autor menciona la utilización de diferentes plantas, que cuentan con diferentes principios activos, que se podrían utilizar de manera más eficiente y selectiva. Al ser de origen natural, cuentan con el beneficio de que no causan tantos efectos secundarios como los otros medicamentos estándar. También cuentan con la ventaja de que estos recursos son más accesibles y con más costo eficiente que los tratamientos convencionales. Entre las plantas mencionadas efectivas están: muicle, orégano, guayabo, granado, mango, marcela, pitanga, ajo, entre otras.

De la misma manera, Machado, do Céu Sousa, Salgueiro & Cavaleiro (2010), en su estudio, mencionan el uso de los aceites esenciales como alternativa terapéutica. Estos autores anotan la necesidad de otro tipo de terapia o tratamiento, más natural, para evitar la gran cantidad de efectos secundarios, las fallas terapéuticas e incluso las resistencias; además de la posible carcinogénesis o teratogénesis, que podrían generar los fármacos conocidos, a pesar de ser efectivos. En el estudio se mostraron más activos los aceites esenciales extraídos de la *Thymbra capitata* (tomillo) y la *Origanum virens* (orégano). En general, los compuestos con fenol, con alto contenido de carvacrol, parecen ser los más efectivos.

Además, como se mencionó antes, Thompson (2008) habla acerca de la posible utilización de probióticos, como otra alternativa para el tratamiento de la Giardía. Él ha mostrado, en su estudio, que los lactobacilos probióticos liberan un factor termosensible, el cual podría inhibir la reproducción de los trofozoítos de la giardiasis; esto en cultivo *in vitro*. Esa propuesta se hace tal vez no como remplazo a la terapia, sino más bien como una posible profilaxis o como un coadyuvante al tratamiento ya utilizado.

Por muy prometedoras que suenan estas otras alternativas para la giardiasis, se necesitan muchas más investigaciones y estudios para poder recomendar el uso de estas, ya sea como profilaxis, o como tratamiento adicional coadyuvante con los otros ya establecidos. Incluso, podrían ser útiles para las giardiasis refractarias o en el caso de falla terapéuticas, pero, para tener seguridad de esta utilización, es necesario más desarrollo intelectual en estas áreas. Si bien no se sabe con certeza el papel de ellas, sí es obvio que es un área interesante a desarrollar en el futuro es el del tratamiento de la giardiasis.

De cualquier forma, es clara la necesidad de otras opciones, ya sean naturales o sintéticas, aparte del tratamiento de primera línea ya establecida. Al mismo tiempo, se necesitan más investigaciones y estudios que comprueben estas alternativas, de manera que se pueda brindar una completa efectividad para controlar la giardiasis, tanto sensibles como resistentes a los 5-nitroimidazoles, de manera rápida y sencilla, sin efectos secundarios y de forma que el más beneficiado siempre sea el paciente. Al tener varias opciones, se asegura el mejor resultado para cada paciente, de manera individualizada, de acuerdo con sus necesidades y disponibilidad.

## **CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

### **Comparar la eficacia entre los nitroimidazoles con la nitazoxanida para el tratamiento de la giardiasis en la población general**

- Algunos autores demostraron que la nitazoxanida tiene un 96,9% de curación vs. el albendazol y el metronidazol, que solo poseen el 93% cuando se usan para la giardiasis.
- El metronidazol es el fármaco nitroimidazol más usado para tratar la giardiasis.
- La nitazoxanida también es eficaz en el tratamiento de giardiasis, cuando esta se encuentra combinada con otros parásitos.
- La nitazoxanida es eficaz para tratar la Giardiasis intestinales en adultos y niños inmunocompetentes.
- Se demostró que la nitazoxanida es 8 veces más efectiva contra aislados sensibles al metronidazol, y 2 veces más potente en los aislados resistentes.
- Se demostró que la nitazoxanida también funciona para tratar la amebiasis intestinal.
- Algunos autores sostienen que el tinidazol es el mejor fármaco del grupo de los nitroimidazoles, para tratar la giardiasis.
- La nitazoxanida demostró ser 95,2% más efectiva para tratar la giardiasis, si se compara con el secnidazol.

### **Establecer los diferentes efectos adversos de los nitroimidazoles y de la nitazoxanida**

- Los efectos adversos más comunes de los nitroimidazoles como albendazol, metronidazol, tinidazol son dolor abdominal, diarrea, cefalea, sabor metálico e hiporexia, entre otros.
- Los efectos adversos más comunes de la nitazoxanida son dolor abdominal, diarrea, cefalea, color amarillento de la orina y náuseas.
- Con dosis más elevadas, el metronidazol puede producir otros efectos adversos más graves, tales como: pancreatitis, toxicidad del sistema nervioso central o neuropatías.
- Dosis elevadas de los nitroimidazoles para tratar la giardiasis refractaria pueden producir mayor incidencia de efectos adversos.

### **Identificar las ventajas y desventajas del uso de nitroimidazoles y de la nitazoxanida como tratamiento para la giardiasis.**

- Ventajas de nitazoxanida
  - Menores dosis si se comparan con metronidazol.
  - Menores días de tratamiento.
  - Menores reacciones adversas.
  - No presenta actualmente resistencia.
  - Mayores porcentajes de curaciones.
- Desventajas de la nitazoxanida
  - Falta de estudios para evidenciar su mayor eficacia.
  - Mayor dosis, en comparación con el tinidazol.

### **Evidenciar el aumento de resistencia de la giardia a los nitroimidazoles**

- Se ha demostrado que existe, en la población mundial, resistencia a los nitroimidazoles, principalmente al metronidazol.
- La nitazoxanida es una droga que se puede usar cuando hay resistencia a los nitroimidazoles.
- La giardiasis refractaria se manifiesta más en los pacientes inmunodeficientes.
- La nitazoxanida ha demostrado actividad contra las cepas resistentes al metronidazol.
- El mecanismo de resistencia de la Giardia lamblia no está bien claro todavía.

Se concluye que la nitazoxanida demostró, en la mayoría de los estudios, ser más eficaz que los nitroimidazoles para el tratamiento de la giardiasis intestinal, teniendo la ventaja de usar regímenes más cortos de dosificación, pero con efectos adversos similares. La ventaja es la acción efectiva contra las especies de giardia resistentes a los nitroimidazoles.

## Recomendaciones

- Realizar más investigaciones con el uso de nitazoxanida, comparándola con los nitroimidazoles, pues de los estudios que existen, la mayoría son muy viejos, y cada vez se reportan más casos de resistencia.
- Que el personal de Salud reconozca que la resistencia a los nitroimidazoles, por parte de la *Giardia lamblia*, existe, y que es un problema emergente y, por lo tanto, es necesario aprender a manejarla y tener conocimiento de otros tratamientos.
- Se le recomienda, al Colegio de Médicos, realizar actualizaciones a sus miembros, para que tengan una guía actualizada para el manejo adecuado de la giardiasis refractaria o resistente, en las diferentes poblaciones.
- A los pacientes, para que cumplan las terapias completas de tratamiento, con el fin de evitar resistencias y fallas terapéuticas, así como utilizar las recomendaciones sanitarias y de prevención para evitar contraer la giardiasis.

## Referencias

- Acosta, L., Madariaga, M., Santander, L. & Vélez, J. (2008). Tratamiento con tinidazol, albendazol y nitazoxanida en la parasitosis intestinal en niños (tesis doctoral) Universidad CES. Facultad de Medicina, Colombia.
- Asmaa, A., Mohamed, A., Neveen, E., Almira, S. & Mohamed, M. (2014). Comparison between Nitazoxanide and Metronidazole in the Treatment of Protozoal Diarrhea in Children: *Medicine Science*;3(2),1162-73 Doi: 10.5455/medscience. 013.02.8117
- Bances, F., Rodríguez, D., Albuquerque, P. & Paz, A. (2013). Eficacia y seguridad de Nitazoxanida comparada con Albendazol en el tratamiento de Giardiasis sintomática en niños de Trujillo, Perú 2008-2009. *Revista Científica Ciencia Médica*.16(1), 6-11.
- Blanchard, S., Gold, B. & Czinn, S. (2015). Giardiasis and Cryptosporidiosis-Recent Literature with a Focus on Nitazoxanide. *Pediatrics and Therapeutics*. 5:4 1-9. DOI: 10.4172/2161-0665.1000265
- Botero, D. & Restrepo, M. (2012). Parasitosis humanas. Incluye animales venenosos y ponzoñosos. Otras protozoosis intestinales.
- Brunton, L., Chabner, B. & Knollmann, B. (2018). Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Estados Unidos: McGraw-Hill.
- Carter, E., Nabarro, L., Hedley, L. & Chiodini, P. (2017). Nitroimidazole-refractory giardiasis: a growing problem requiring rational solutions. *Clinical Microbiology and Infection* 24: 37-42.
- Cruz, J. (2017). Infección por Giardiasis, Revisión actualizada, Pacientes del Hospital de la Policía Guayaquil-Ecuador 2016. *Revista Salud y Ciencias*. 05-11.

- Devera, R., Finali, A., Casares, J., Risco, M., Farias, A., Ortega, L., Blanco, Y., Amaya, I & Requena, I. (2015). Uso de la nitazoxanida en el tratamiento de niños infectados con *Giardia lamblia*. *Revista de la Sociedad Venezolana de Gastroenterología*. 69(1), 2-18.
- Doménech, J., Martínez, J. & Peraire, C. (2013). *Tratado general de Biofarmacia y Farmacocinética*. España: Síntesis.
- Domínguez, G. (2015). *Actividad anti-Giardia in vitro de los compuestos de Foeniculum vulgare y Citrus aurantifolia (Tesis de maestría)*. Universidad Autónoma de Nuevo León, México.
- Encuesta Nacional de Nutrición (2013). Fascículo 5. Parásitos Intestinales.
- Escobedo, A., Álvarez, G., Gonzales, M., Amirall, P., Cañete, R., Cimerman, S., Ruiz, A. & Pérez, R. (2008). The treatment of giardiasis in children: single-dose tinidazole compared with 3 days of nitazoxanida. *Annals of Tropical Medicine & Parasitology*. 102(3), 199-207. DOI: 10.1179/136485908X267894
- Flórez, J. (2014). *Farmacología Humana*. España: Elsevier Masson.
- González, M., Villafranca, R., Álvarez, G. & Brito, K. (2010) Nitazoxanide for the treatment of giardia duodenalis infection: a comparative trial with secnidazol. *Instituto cubano de Enterología*. 67 (3): 113-119.
- Grossman, S. & Mattson, C. (2014). *Porth Fisiopatología: alteraciones de la salud. Conceptos básicos*. España: Wolters Kluwer Health.
- Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo. (abril 2015). *Giardia lamblia*. Fichas de agentes biológicos.

- Jiménez, A. (2016). Giardiasis intestinal resistente en niños: nuevos abordajes diagnósticos y terapéuticos frente a fracasos del tratamiento estándar. (Tesis Doctoral). Universidad Autónoma de Madrid, España.
- Kasper, D., Fauci, A., Hauser, S., Longo, D., Jameson, J. & Loscalzo, J. (2015). Harisson, principios de medicina interna. (Vol. 2). Estados Unidos: McGraw-Hill.
- La Asociación de Médicos de Sanidad Exterior [A.M.S.E.]. (2016). Giardiasis. Epidemiología y Situación Mundial (2012). 1-4
- Lindarte, G., Zapata, M., Restrepo M. & Ríos, L. (2011). Investigación científica sobre genotipificación y distribución de *Giardia intestinalis* en humanos y caninos de América. Revista de la División de Ciencias de la Salud de la Universidad del Norte 27(1).
- López, J. (2013). Giardia lamblia (giardiasis, lambliaisis). Revista info-farmacia.com. 1-16.
- López-Vélez, Batlle, Jiménez, Navarro, Norman & Pérez. (2010) Short Report: Short Course Combination Therapy for Giardiasis after Nitroimidazole Failure. 83 (1) 171-173
- Machado, M., do Céu Sousa, M., Salgueiro, L. & Cavaleiro, C. (2010). Effects of Essential Oils on the Growth of Giardia lamblia Trophozoites. Natural Product Communications. 5 (1) 137-141.
- Magaró, H., Uttaro, A., Serra, E., Ponce de León, P., Echenique, C., Nocito, I., Vasconi, M., Bertorini, G., Bogino, B. & Indelman, P. (2000). Técnicas de diagnóstico parasitológico. Argentina.
- Meltzer, E., Lachish, T. & Schwartz, E. (2014). Treatment of Giardiasis after Nonresponse to Nitroimidazole. Emerging Infectious Diseases. 20 (10) DOI: <http://dx.doi.org/10.3201/eid2010.140073>

Moore, K., Dailey, A. & Agur, A. (2013). Anatomía con orientación clínica. España. Lippincott Williams & Wilkins.

Ordóñez, J., McCarthy, N. & Fanshawe, T. (2017). Comparative efficacy of drugs for treating giardiasis: a systematic update of the literature and network meta-analysis of randomized clinical trials. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. Doi:10.1093/jac/dkx430

Organización Panamericana de la Salud [OPS]. (2001). El control de las enfermedades transmisibles. Chin, J. (Ed.). *Giardiasis*. pp. 317-319.

Ortiz, J., Ayoub, A., Gargala, G., Chegne, N. & Favennec, L. (mayo 2001). Randomized clinical study of nitazoxanide compared to metronidazole in the treatment of symptomatic giardiasis in children from Northern Peru. 409-1415.

Revista del Centro de Investigación. (s.f.). Universidad La Salle. 8(31) 75-90.

Requena, A., Goñi, P., Lóbez, S., Oliveira, I., Aldasoro, E., Valls, M., Clavel, A., Gascón, A. & Muñoz, J. (2014). Family cluster of giardiasis with variable treatment responses: refractory giardiasis in a family after a trip to India. *Clinical Microbiology and Infection*. 20. O135-O138.

Romero, R., Gándara, J., Romero, R. & Navarrete, E. (2017). Estudio para evaluar la eficacia y seguridad de la nitazoxanida en el tratamiento de las parasitosis intestinales. *Revista Latinoamericana de Patología Clínica Medicina de Laboratorio*. 64 (2), 73-78.

Rossignol, J. (2010). *Cryptosporidium* and *Giardia*: Treatment options and prospects for new drugs. *Experimental Parasitology*. 124. 45-53.

Sánchez, M., Herrera, T., Peña, G., Torres, O. & Brown, L. (2013) Eosinofilia y poliparasitosis. *Revista informática científica*. 78 (2) 1-8.

- Solano & León. (2018). Parasitosis debidas a protozoarios intestinales: una actualización sobre su abordaje y tratamiento farmacológico en Costa Rica. *Revista del Colegio de Microbiólogos y Químicos Clínicos de Costa Rica*. 24. 27-38.
- Tan, E., Cawcutt, K., Zomok, C., Go, R. & Sia, I. (2017). Activity of Nitazoxanide against viral gastroenteritis: A systematic review. *International Journal of Travel Medicine and Global Health*. 5(4):107-112.
- Thompson, A. (2008). Giardiasis: conceptos modernos sobre su control y tratamiento. *Annales Nestlé*. 23-29.
- Vázquez, O. & Campos, T. (2009) Giardiasis. La parasitosis más frecuente a nivel mundial.
- Vega Gutiérrez, M.L., Alfaro González, M., Triguez García, M. & Calvo Romero, C. (2008). Giardiasis resistente a metronidazol: a propósito de un caso. *Pediatría Atención Primaria*. Vol. X: 38 abril-junio 200. pp. 69-74 Madrid. España.