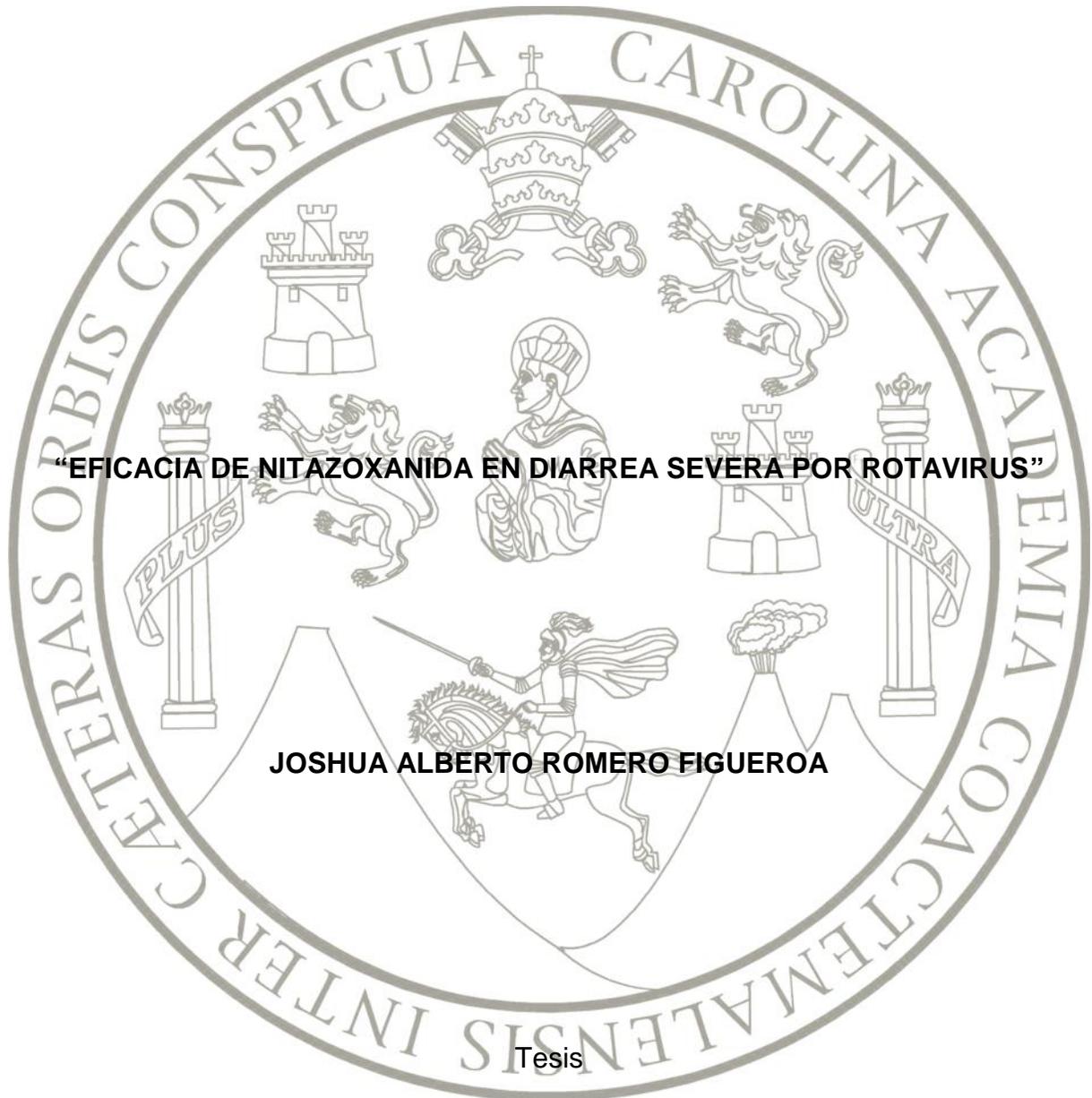


UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



Presentada ante las autoridades de la
Escuela de Estudios de Postgrado de la
Facultad de Ciencias Médicas
Maestría en Pediatría
Para obtener el grado de
Maestro en Ciencias en Pediatría

Febrero 2014



ESCUELA DE
ESTUDIOS DE
POSTGRADO

Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

El Doctor: Joshua Alberto Romero Figueroa

Carné Universitario No.: 100020194

Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestro en Ciencias en Pediatría, el trabajo de tesis **"Eficacia de nitazoxanida en diarrea severa por rotavirus"**

Que fue asesorado: Dr. Carlos Enrique Sánchez Rodas MSc.

Y revisado por: Dr. Carlos Enrique Sánchez Rodas MSc.

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para febrero 2014.

Guatemala, 21 de enero de 2014

Dr. Carlos Humberto Vargas Reyes MSc.

Director

Escuela de Estudios de Postgrado



Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz MSc.

Coordinador General

Programa de Maestrías y Especialidades



/lamo



Oficio CEPP/EEP/HR -115/2013
Guatemala, 30 de agosto de 2013

Dr. Luís Alfredo Ruiz Cruz MSc
COORDINADOR GENERAL
Programas de Maestrías y Especialidades
Presente

Estimado Doctor Ruiz:

Atentamente me dirijo a usted, deseándole éxitos en sus labores cotidianas, el motivo de la presente es para informarle que he sido ASESOR del trabajo de tesis titulado:

Nitazoxanida en diarrea severa por Rotavirus

Realizado por Dr. Jhosua Alberto, Romero Figueroa, de la Maestría de Pediatría, el cual ha cumplido con todos los requerimientos para su aval.

Sin otro particular por el momento, me suscribo de usted,

Atentamente,



Dr. Carlos Enrique Sánchez Rodas MSc
Docente Programa Postgrado Pediatría
Universidad de San Carlos de Guatemala
Hospital Roosevelt
ASESOR

CESR/vh
c.c. archivo



Oficio CEPP/EEP/HR -115/2013
Guatemala, 30 de agosto de 2013

Dr. Luís Alfredo Ruiz Cruz MSc
COORDINADOR GENERAL
Programas de Maestrías y Especialidades
Presente

Estimado Doctor Ruiz:

Atentamente me dirijo a usted, deseándole éxitos en sus labores cotidianas, el motivo de la presente es para informarle que he sido REVISOR del trabajo de tesis titulado:

Nitazoxanida en diarrea severa por Rotavirus

Realizado por Dr. Jhosua Alberto, Romero Figueroa, de la Maestría de Pediatría, el cual ha cumplido con todos los requerimientos para su aval.

Sin otro particular por el momento, me suscribo de usted,

Atentamente,

Dr. Carlos Enrique Sánchez Rodas MSc
Docente Programa Postgrado Pediatría
Universidad de San Carlos de Guatemala
Hospital Roosevelt
REVISOR

CESR/vh
c.c. archivo

INDICE DE CONTENIDO

• Resumen	i
I. Introducción	1
II. Antecedentes	4
III. Objetivos	6
IV. Material y métodos	7
V. Resultados	20
VI. Discusión y Análisis	24
VI.I Conclusiones	27
VI.II Recomendaciones	28
VII. Referencias Bibliográficas	29
VIII. Anexos	33

RESUMEN

La infección por rotavirus es la causa más común de deshidratación severa por diarrea en niños pequeños alrededor del mundo. La rehidratación oral y el adecuado manejo de líquidos y electrolitos corresponden al manejo primario en el tratamiento de la gastroenteritis secundaria a rotavirus, esto debido a que no existe un medicamento que sea capaz de detener y eliminar la infección causada por rotavirus. Por lo que se estudió la combinación de nitazoxanida a la terapia de rehidratación oral, el cual es un tiazólido usado para el tratamiento de la diarrea causada por *Cryptosporidium parvum* y *Giardia lamblia* en niños y adultos, además se asocia al tratamiento de la diarrea secundaria a *Entamoeba histolytica*, *Blastocystis hominis* y *Clostridium difficile*. Debido a la asociación in-vitro de estudios que demuestran que la nitazoxanida inhibe la replicación de un amplio rango de virus y que mejoran la regeneración del tejido epitelial se evaluaron a 80 pacientes menores de 5 años con diarrea secundaria a rotavirus, ubicados en terapia de rehidratación oral del hospital Roosevelt, de los cuales a 40 pacientes se les administró terapia de rehidratación oral asociada a 7.5 mg de nitazoxanida cada 12 horas por 3 días y al grupo control se asoció placebo a la terapia de rehidratación convencional; con la finalidad de determinar si el uso combinado de estos tratamientos reduce tanto la duración y severidad de la diarrea secundaria a rotavirus, como la estancia hospitalaria de dichos pacientes. Obteniendo que en la población con tratamiento coadyuvante con nitazoxanida se obtuvo una reducción de la severidad y duración de la diarrea con un promedio de duración de 49 horas (32-84 horas) versus la población control de 78 horas (49-131 horas), y no se reportaron efectos adversos al medicamento. Por lo que se observó que el tratamiento con nitazoxanida a 7.5 mg/kg/día por un periodo de 3 días reduce significativamente la severidad y duración de la diarrea ocasionada por rotavirus, por lo que este hallazgo podría beneficiar el curso y el manejo del cuadro diarreico agudo secundario a rotavirus.

I. INTRODUCCIÓN

El Rotavirus desde su descubrimiento en la década de 1970, ha sido reconocido como el agente infeccioso que se asocia con mayor frecuencia a diarrea severa en el grupo de edad pediátrica alrededor de todo el mundo. En los países en desarrollo el rotavirus es responsable de los casos graves de deshidratación asociada con diarrea infecciosa en pacientes pediátricos ingresados en el hospital. ^(1,3,5)

A nivel mundial cada año, la infección por rotavirus causa alrededor de 111 millones de episodios de gastroenteritis aguda que requieren cuidados domiciliarios, 25 millones de consultas médicas, 2 millones de hospitalizaciones y, al menos, 440,000 muertes en niños menores de 5 años. De las cuales el 82% de estas muertes ocurren en los países más pobres del mundo, primordialmente en África y Asia. Estimando que diariamente mueren 1,205 niños a causa de la infección por rotavirus. ^(1,3)

Los cuadros diarreicos agudos, causados por rotavirus poseen la particularidad de tener una variación estacional bien definida, con un pico epidémico en los meses de invierno; su vía principal de transmisión es la fecal-oral. Y el tratamiento de la diarrea por rotavirus se ha mantenido relativamente variado en los últimos 35 años; sin embargo la terapia de rehidratación oral, lactancia materna y la realimentación temprana siguen siendo las herramientas más importantes en el tratamiento de los niños y recién nacidos con gastroenteritis aguda y diarrea por rotavirus. ^(1,4)

En Guatemala según estadísticas del 2006 brindadas por la organización mundial de la salud, la probabilidad de morir antes de alcanzar los 5 años de edad es de 41 por cada 1,000 nacidos vivos, de los cuales el 13% es secundario a enfermedades diarreicas, siendo superada únicamente por las causas neonatales (37%) e infecciones respiratorias agudas (15%). Según estadísticas brindadas por el departamento de epidemiología del hospital Roosevelt indican que en el año 2009 fueron reportados 130 casos confirmados de diarrea severa causada por rotavirus; de 515 casos sospechosos de rotavirus. ^(7,8,9)

Según el reporte epidemiológico sobre la vigilancia laboratorial de rotavirus, realizada en el laboratorio nacional de salud, durante las semanas epidemiológicas 51 del 2008 hasta la 4 del 2010, reporta que se tomaron 1,420 muestras en Baja Verapaz, Chimaltenango, Guatemala Sur, Izabal, Hospital de enfermedad común, IGSS zona 9, Hospital de Infectología y Rehabilitación, Hospital Roosevelt y Hospital San Juan de Dios, reportaron que un 48% de las muestras recibidas fueron positivas, con un porcentaje de concordancia diagnóstica de 75% para el año 2009, un 11% de falsos positivos y 13% de falsos negativos, donde la mayor población afectada se encontraba en el grupo etáreo menor de un año y género masculino. ^(7,8)

Se han intentado utilizar varias medidas para reducir la gravedad de la diarrea severa causada por rotavirus, debido a que no existe un fármaco específico para la infección por rotavirus. Aunque se han realizado estudios con racecadotril, un inhibidor de la encefalinasa, que inhibe la hipersecreción intestinal y se ha demostrado que puede reducir la producción de heces y la duración de la diarrea por rotavirus. Algunos estudios han demostrado que el uso de los probióticos en las primeras etapas de la diarrea puede reducir la duración de la enfermedad por rotavirus y el calostro hiper-inmune bovino procedente de vacas inmunizadas con humanos infectados por rotavirus, ha demostrado reducir la duración y gravedad de la diarrea infantil por rotavirus. Además la vacuna contra el rotavirus que fue instituida en 1998, y retirada después en menos de 1 año de uso por el riesgo de invaginación intestinal. Y el uso de nitazoxanida, el cual a través de su metabolito activo tizoxanida, inhibe in Vitro a una amplia gama de virus incluido el rotavirus. ^(8,24)

Por lo que existe la necesidad de un tratamiento efectivo, seguro y eficiente para tratar la infección por rotavirus cuando ocurre. Por lo que se realizó un ensayo clínico controlado que permitió comparar el uso de nitazoxanida en el tratamiento de la diarrea severa por rotavirus en pacientes menores de 5 años ubicados en la terapia de rehidratación oral del hospital Roosevelt durante los periodos de noviembre 2010 a julio 2011, con la finalidad de verificar la

disminución de las horas y la severidad del periodo diarreico en los pacientes con gastroenteritis por rotavirus.

II. ANTECEDENTES

La diarrea aguda se define según la OMS como la *"eliminación de heces líquidas o semilíquidas en número mayor a tres durante un periodo de 12 horas, o bien una sola deposición con moco, sangre o pus durante un máximo de dos semanas"*. Si bien en lactantes y por razones obvias se considera diarrea aguda a todo *"aumento del número de deposiciones o disminución de su consistencia"*. ⁽¹²⁾

A nivel mundial la diarrea es la segunda causa de muerte después de las enfermedades cardiovasculares, siendo la primera causa de muerte en la infancia con 4.6 millones de defunciones anuales en menores de 5 años en la década de los 80, cifra que se redujo a 1.5 millones en la actualidad tras la introducción de las terapias de rehidratación oral, así como el fomento de la lactancia materna, la mejora de la alimentación complementaria y de la educación sanitaria en general, son algunos de los aspectos que han posibilitado esta espectacular disminución de la mortalidad infantil en estas últimas dos décadas. ^(1,4,12)

Mundialmente, los niños experimentan un promedio de 3.3 episodios de diarrea cada año, pero en algunas áreas el promedio sobrepasa los 9 episodios al año. Donde los episodios son frecuentes, los niños pequeños pueden vivir cerca de un 15% de sus días con diarrea. Cerca de un 80% de las muertes por diarrea ocurren en los menores de 2 años. La primera causa de muerte por diarrea es la deshidratación, la cual sucede por la pérdida de líquido y electrolitos en las heces. Otras causas importantes de muerte son la disentería y la desnutrición. ^(1,4,13)

Existen una serie de factores que favorecen el aumento de la incidencia de los cuadros diarreicos durante el periodo de lactancia, factores como la inmadurez de las funciones del tracto gastrointestinal, inmadurez inmunológica local y general, mayores necesidades nutricionales, precaria adaptación al ambiente y labilidad hidroelectrolítica. ^(1,4,12)

La diarrea es una causa importante de desnutrición. Esto debido a que los pacientes ingieren menor cantidad de alimentos durante los episodios de diarrea y su habilidad para absorber nutrientes está disminuida, más aún, los requerimientos nutricionales son mayores como resultado de la infección. Cada episodio de diarrea contribuye con la desnutrición, cuando los episodios son prolongados, su impacto en el crecimiento es aún mayor. ⁽¹³⁾

Los episodios de diarrea también representan un problema económico. En muchos países, hasta un tercio de las camas hospitalarias están ocupadas por casos de diarrea. Estos pacientes son usualmente tratados con fluidos intravenosos costosos y medicamentos inefectivos. Aunque los episodios de diarrea son mucho más importantes en niños que en adultos, estos también se ven afectados lo que reduce la fuerza de trabajo. ⁽¹³⁾

Afortunadamente, existen medidas simples y efectivas en el tratamiento de los episodios diarreicos, los cuales pueden reducir marcadamente la morbimortalidad por diarreas y la hospitalización innecesaria en la mayoría de los casos, así mismo para prevenir los efectos adversos de la diarrea en el estado nutricional. ^(1,2,3,13)

III. Objetivos

III.I Objetivo General:

- III.I.I Determinar el efecto de la nitazoxanida por 72 horas en la duración de diarrea severa causada por rotavirus en pacientes menores de 5 años ubicados en terapia de rehidratación oral del Hospital Roosevelt durante el período noviembre 2010 a diciembre 2011.

III.II Objetivos Específicos:

- III.II.I Comprobar si el efecto de la nitazoxanida por 72 horas disminuye el periodo de estancia hospitalaria en la población a estudio.
- III.II.II Determinar si el efecto de la nitazoxanida administrada por 72 horas mejora la consistencia y número de evacuaciones diarreicas en la población a estudio.
- III.II.III Establecer el estado de hidratación y el peso de la población a estudio.

IV. Material y Métodos

IV.I Tipo y diseño de investigación:

Ensayo clínico controlado.

IV.II Unidad de análisis:

V.II.I Unidad primaria de muestreo:

Pacientes pediátricos menores de 5 años, ubicados en terapia de rehidratación oral del Hospital Roosevelt.

IV.II.II Unidad de análisis:

Duración de la diarrea secundaria a infección por rotavirus en horas en pacientes menores de 5 años.

IV.II.III Unidad de información:

Pacientes pediátricos menores de 5 años, con diarrea secundaria a infección por rotavirus, ubicados en terapia de rehidratación oral del Hospital Roosevelt.

IV.III Población y muestra:

IV.III.I Población:

Pacientes pediátricos menores de 5 años con diarrea secundaria a infección por rotavirus ubicados en terapia de rehidratación oral del Hospital Roosevelt.

IV.III.II Muestra:

Se tomará una muestra que consta de 80 pacientes de participación voluntaria y autorización previa del consentimiento informado, 40 que presenten diarrea aguda secundaria a infección por rotavirus ingresados en terapia de rehidratación oral del Hospital Roosevelt durante el período noviembre 2010

a diciembre 2011 a los cuales se asociará nitazoxanida a la terapia de rehidratación convencional; y 40 pacientes con las mismas características a las cuales se les administrará placebo. Las cuales proporcionan un 95% de confiabilidad, utilizando la siguiente fórmula:

$$N_c = \frac{(Z \sqrt{2 \cdot P \cdot Q} + Z \sqrt{P_c \cdot Q_c + P_t \cdot Q_t})^2}{(P_c - P_t)^2}$$

Donde P es el promedio entre la proporción de éxito entre el grupo control (50%) y en el grupo tratamiento (80%), en donde corresponde a 0.05 y a 0.2; con un poder de 0.8.

IV.IV Criterios de inclusión y exclusión:

IV.IV.I Criterios de inclusión:

- Participación voluntaria en el estudio y autorización de consentimiento informado.
- Paciente con diarrea con deshidratación hidroelectrolítica moderada a severa, secundaria a infección por rotavirus, identificados como prueba de látex positiva para rotavirus.
- Paciente pediátrico menor de 5 años que este ubicado en terapia de rehidratación oral del Hospital Roosevelt.

IV.IV.II Criterios de exclusión:

- Pacientes con diarrea cuya etiología sea distinta a infección por rotavirus, o coexistencia con la misma; o que posean prueba de látex negativa para rotavirus.
- Tratamiento antibiótico o antiparasitario previo.
- Pacientes con deshidratación severa o moderada con vómitos abundantes.

IV.IV.V Definición y operacionalización de variables:

Variables	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Instrumento
Medicamentos	Cualquier sustancia natural o fabricada por el hombre, recogida, procesada o manufacturada para fines médicos, como medicación alopática y naturópata.	Utilización aleatoria de uno de los siguientes medicamentos como complemento de la terapia de rehidratación oral: <ul style="list-style-type: none"> • Nitazoxanida: Administración de 7.5 mg/kg divididos en 2 dosis, por 72 horas. • Placebo: Administración del producto compuesto por la misma estructura química del preparado de nitazoxanida, excepto que no contiene el ingrediente activo. 	Cualitativa Discreta	Nominal	Boleta de recolección de datos
Duración de la diarrea	La diarrea aguda se define según la OMS como la "Eliminación de heces líquidas o semilíquidas en	Período de tiempo determinado en horas, de la duración de la diarrea secundaria a la infección por rotavirus en pacientes	Cuantitativa Discreta	Razón	Boleta de recolección de datos

	<p>número mayor a tres durante un periodo de 12 horas, o bien una sola deposición con moco, sangre o pus durante un máximo de dos semanas". Si bien en lactantes y por razones obvias se considera diarrea aguda a todo "aumento del número de deposiciones o disminución de su consistencia".</p>	<p>menores de 5 años ingresados en la unidad de terapia de rehidratación oral del hospital Roosevelt.</p>			
Variables	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Instrumento
Duración de estancia hospitalaria	Es el periodo de tiempo en el cual la atención de salud es impartida por personal calificado a una persona hospitalizada, que utiliza una cama de dotación normal para	Período de tiempo determinado en horas, durante el cual una cama hospitalaria de terapia de rehidratación oral del hospital Roosevelt se encuentra ocupada por un	Cuantitativa Discreta	Razón	Boleta de recolección de datos

	pernoctar en el servicio de salud.	paciente.			
Edad	Tiempo que ha vivido una persona o un animal desde su nacimiento utilizando como escala de medición años, meses o días.	Meses cumplidos que tiene el paciente desde la fecha de su nacimiento hasta el momento de ingreso a la unidad de terapia de rehidratación oral del hospital Roosevelt.	Cuantitativa Discreta	Razón	Boleta de recolección de datos
Severidad de la diarrea	Tres o más evacuaciones líquidas o semilíquidas en las últimas 24 horas, con hasta 14 días de duración. Cantidad de heces expresadas en gramos por kilogramo de peso.	Cantidad física de las heces, clasificada en líquida o semilíquida mayor de 5 gramos por kilogramo de peso, asociado a tres o más evacuaciones diarreicas por cada 24 horas.	Cuantitativa Discreta	Razón	Boleta de recolección de datos
Peso	Fuerza con la que un cuerpo es atraído hacia el centro de la tierra, se halla multiplicando la suma del cuerpo por el valor de la aceleración de la gravedad.	Peso que tiene el paciente al ingreso en la terapia de rehidratación oral expresado en kilogramos	Cuantitativa Discreta	Razón	Boleta de recolección de datos

IV.IV.VI Técnicas, procedimientos e instrumentos en la recolección de datos:

Se utilizará la técnica de la entrevista, la cual será aplicada de forma individual a cada madre, padre o encargado del paciente menor de 5 años ingresado en el área de rehidratación oral del hospital Roosevelt que cumplan con los criterios de inclusión y acepten de forma voluntaria participar en el estudio firmando una hoja de consentimiento informado.

Se tomará la siguiente información: Datos generales, manifestaciones clínicas, duración de episodios diarreicos, estancia hospitalaria, antecedentes de tratamiento, características microscópicas y macroscópicas de examen general de heces, coprocultivo y detección de rotavirus por medio de látex.

Posteriormente se procederá a administrar de forma aleatoria la dosis correspondiente de Nitazoxanida o placebo, calculada en base a la dosis de 7.5 mg/kg cada 12 horas por un período de 72 horas de una solución previamente estandarizada diluida en una concentración de 100 mg/5ml, asociado a terapia de rehidratación oral. Y se reevaluarán características de consistencia, duración, número de deposiciones diarreicas y estancia hospitalaria. A continuación se presentan las técnicas para recolección de información:

IV.IV.VI.I Datos generales:

Por medio de la entrevista se tomará la siguiente información:

- Nombre del paciente
- Número de identificación de muestra
- Edad en meses
- Género
- Peso en kilogramos

IV.IV.VI.II Manifestaciones clínicas:

Se tomarán datos para indagar sobre la duración de la diarrea en horas, número de evacuaciones diarreicas por día, síntomas asociados (fiebre, vómitos), estado de hidratación, antecedente de ingesta de medicamentos o ingreso hospitalario previo y estancia hospitalaria medida en horas.

IV.IV.VI.III Métodos diagnósticos:

IV.IV.VI.III.I Examen general de heces:

Se tomará una muestra de heces representativa y se evaluará la consistencia de las heces, presencia o ausencia de moco o sangre y pH de la misma, en la unidad de urología y coprología del Hospital Roosevelt y el laboratorio nacional de Guatemala.

IV.IV.VI.III.II Coprocultivo:

Se tomará una muestra de heces por medio de un hisopo estéril vía rectal introduciendo de forma gentil y girándolo 360 grados, posteriormente se colocará en el medio de cultivo correspondiente y se enviará al departamento de microbiología para identificar presencia o ausencia de agentes etiológicos productores de diarrea distintos a infección por rotavirus.

IV.IV.VI.III.III Aglutinación por látex para rotavirus:

Se tomará una muestra de heces con un depresor de madera y se colocará en el medio específico para la toma y recolección de muestras y se enviará al departamento de microbiología para realización de aglutinación del rotavirus por látex. Las cuales se tratan de pruebas cualitativas que detectan los antígenos VP6 del rotavirus del serogrupo A.

IV.IV.VI.IV Procedimientos:

La investigación será realizada en el período comprendido entre noviembre del año 2010 y diciembre del año 2011 en la unidad de terapia de rehidratación oral del hospital Roosevelt. En donde la población a estudio serán pacientes pediátricos menores de 5 años de edad con diarrea y prueba de aglutinación de látex positiva para rotavirus.

Si cumplen con los criterios de inclusión se les explicará en que consiste el estudio y si desean participar voluntariamente en el mismo, el cual se vera reflejado en la firma voluntaria del consentimiento informado. Posteriormente se les realizará la entrevista respectiva, la cual esta dividida en tres bloques:

En el primer bloque se recolectará toda la información correspondiente a los datos generales, en donde se les establecerá un número aleatorio el cual indicará a que paciente se le administrará el tratamiento adyuvante con nitazoxanida o la dosis de placebo; los cuales ni el

investigador ni el paciente tendrán conocimiento del mismo.

En el segundo bloque se tomará la información necesaria para evaluar las manifestaciones clínicas de los episodios diarreicos, así como los antecedentes de tratamiento o ingresos hospitalarios previos. Y en el tercer bloque se colocarán los resultados de los métodos diagnósticos, los cuales están constituidos por las características microscópicas y macroscópicas del examen general de heces, informe del resultado de coprocultivo y número de resultado positivo de aglutinación de látex para rotavirus.

Posteriormente se procederá a administrar la dosis correspondiente de nitazoxanida o placebo, calculado en base a 7.5 mg/kg dividido en dos dosis por un periodo de tres días; luego se citará al paciente para reevaluación o mediante vía telefónica para indagar si el episodio diarreico cesó o permanece presente al 7mo día desde su ingreso hospitalario.

A todas las personas a las que no se les pueda dar seguimiento del caso, se excluirán de la investigación.

IV.IV.VI.V Instrumento de recolección de datos:

La boleta de recolección de datos constará de 3 bloques estructurados de la siguiente forma; el primer bloque consta de recolección de datos generales para la identificación de los pacientes a estudio; el segundo bloque consta de la descripción de las características clínicas así como la duración de la sintomatología y estancia hospitalaria de los pacientes; y el tercer bloque

consta de las características de los métodos diagnósticos utilizados en el estudio. (Ver anexo No. 1)

IV.IV.VI.VI Plan de procesamiento y análisis de datos:

IV.IV.VI.VI.I Procesamiento:

Los datos obtenidos durante el trabajo de campo, se registrarán en una base de datos de Excel y de el programa estadístico Epi info versión 3.5.1. Los datos obtenidos serán presentados en tablas y gráficas simples. El procesamiento de datos incluyó la asociación de variables objetos de estudio (Horas de estancia hospitalaria, duración, severidad de diarrea y edad) en relación a la administración de nitazoxanida versus placebo, como tratamiento para la reducción y mejoramiento de los síntomas.

IV.IV.VI.VI.II Análisis:

Los datos obtenidos durante el procesamiento y tabulación de la base de datos, serán presentados en cuadros de frecuencias, exponiendo los factores correspondientes. Los datos serán analizados en cuadros de contingencia de 2x2, aplicando el procedimiento estadístico de Chi Cuadrado (χ^2) y valor de probabilidad (p), con un intervalo de confianza (IC) del 95%, tomando los valores de $\chi^2 > 3.84$ y $p < 0.05$ para demostrar su significancia estadística. Con los resultados obtenidos, se realiza una discusión comparativa y analítica de acuerdo a la literatura preexistente sobre los siguientes puntos:

- Determinar si el efecto de la nitazoxanida por 72 horas disminuye el período de diarrea causada por rotavirus en pacientes menores de 5 años ubicados en terapia de rehidratación oral del hospital Roosevelt durante el período noviembre 2010 a diciembre 2011.
- Comprobar si el uso de nitazoxanida por 72 horas disminuye el periodo de estancia hospitalaria en la población a estudio.
- Determinar si el efecto de la nitazoxanida administrada por 72 horas mejora la consistencia y número de evacuaciones diarreicas en la población a estudio.

IV.IV.VI.VII Alcances y límites de la investigación:

IV.IV.VI.VII.I Alcances:

Con la siguiente investigación se logrará:

- Beneficiar a la población a estudio proporcionando una terapia coadyuvante en la reducción de las horas de diarrea secundaria a infección por rotavirus.
- Disminuir las horas de estancia hospitalaria de pacientes ingresados en terapia de rehidratación oral del hospital Roosevelt, así como aminorar los costos hospitalarios que implica el prolongar dicha estancia hospitalaria.
- Con la información obtenida se analizará la propuesta de incorporar el uso de nitazoxanida como tratamiento coadyuvante a la terapia de

rehidratación oral en diarrea severa secundaria a infección por rotavirus en la unidad de rehidratación oral del hospital Roosevelt.

IV.IV.VI.VII.II Límites:

- Falta de interés en la población a estudio
- Dificultad para el seguimiento de la población para determinar las variables a estudio
- Falta de personal capacitado que colaboré con la elaboración del mismo, así como recursos económicos, para el tamizaje de dicha población.

IV.IV.VI.VIII. Aspectos éticos de la investigación:

Esta investigación esta basada en los principios éticos de la autonomía y justicia, debido a que cada paciente participante contará con la autorización de los padres o encargado; y aceptará los riesgos que el mismo conlleva y actuará de forma voluntaria. Este estudio es catalogado como un estudio de investigación categoría III (con riesgo mayor) ya que conlleva probabilidades significativas de afectar a una persona, por la manipulación de las variables. Por lo que se utilizará un consentimiento informado en el que se detallará el procedimiento a realizar así como la confidencialidad de los datos obtenidos.

IV.IV.VI.IX . Recursos:

IV.IV.VI.IX.I Humanos:

- Investigador

- Asesor

IV.IV.VI.IX.II Físicos:

- Unidad de terapia de rehidratación oral del hospital Roosevelt
- Departamento de microbiología del hospital Roosevelt
- Unidad de urocoprología del hospital Roosevelt
- Laboratorio nacional de Guatemala

IV.IV.VI.IX.III Materiales:

- Fotocopias
- Examen general de heces
- Coprocultivo
- Aglutinación por látex de infección por rotavirus
- Medicamentos (Nitazoxanida y placebo)
- Sales de rehidratación oral

IV.IV.VI.X Consentimiento informado:

Ver anexo No. 2

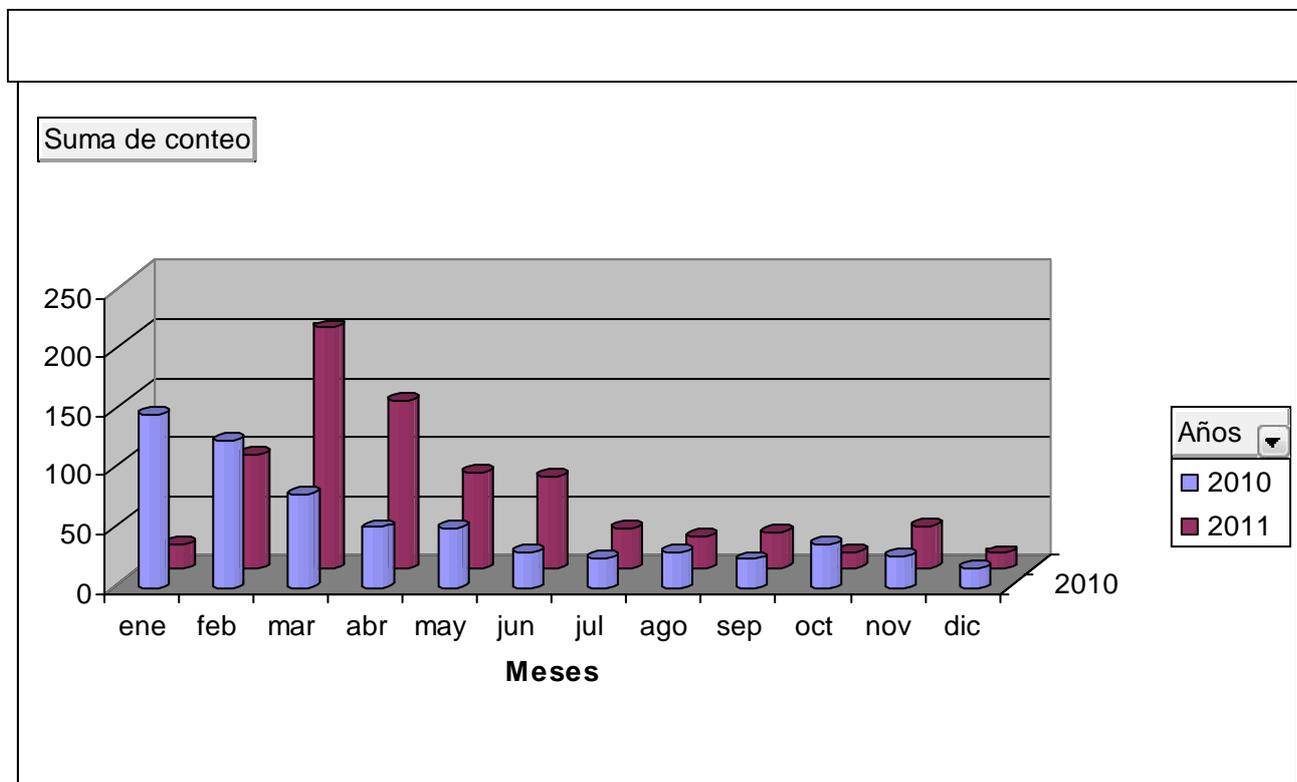
V. RESULTADOS

Durante el año 2011 en el hospital Roosevelt en el área de microbiología se realizaron 776 látex para rotavirus, una cantidad mayor que la del año 2010 en el cual fueron 639 muestras respectivamente, de los cuales 167 muestras en el año 2011 fueron positivas para rotavirus que cumplían los criterios de inclusión del presente estudio.

De los 167 pacientes con látex positivo para rotavirus, únicamente 80 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión del presente trabajo de investigación, de los cuales 40 pacientes corresponden a la población control y 40 pacientes forman parte de la administración de nitazoxanida como tratamiento coadyuvante a las sales de rehidratación oral como tratamiento para la diarrea aguda secundaria a rotavirus.

Obteniendo que en la población con tratamiento coadyuvante con nitazoxanida se obtuvo una reducción de la severidad y duración de la diarrea con un promedio de duración de 49 horas (32-84 horas) versus la población control de 78 horas (49-131 horas), y no se reportaron efectos adversos al medicamento. Por lo que se observó que el tratamiento con nitazoxanida a 7.5 mg/kg/día por un periodo de 3 días reduce significativamente la severidad y duración de la diarrea ocasionada por rotavirus, por lo que este hallazgo podría beneficiar el curso y el manejo del cuadro diarreico agudo secundario a rotavirus.

Tabla No. 1
Resultados de látex positivo para rotavirus enero 2010 a diciembre 2011



Fuente: Hoja de recolección de datos.

Durante el período 2010 se realizaron 639 muestras de látex para rotavirus y en el año 2011 se realizaron 776 muestras, de las cuales 167 muestras corresponden a la población pediátrica menor de 5 años que cumplen con los criterios de inclusión del presente estudio. Observando una mayor frecuencia en relación al periodo 2010. Apreciando que los meses con mayor incidencia de casos de rotavirus se encuentran entre enero y marzo en el año 2010 y febrero a abril del año 2011.

La población etárea afectada con mayor frecuencia se encontraba entre los 6 y 36 meses de edad.

Cuadro No. 1
Demografía y características asociadas a diarrea secundaria a infección
por rotavirus

	Suspensión activa (Nitazoxanida)	Placebo (Sales de rehidratación oral)
Género		
Masculino	14	19
Femenino	26	21
Edad (meses)	6-56	8-54
Numero de evacuaciones		
3-4 al día	4	2
5-9 al día	9	8
> 10 al día	27	30
Consistencia de las heces		
Líquida	34	32
Semilíquida	6	8
Vómitos		
Si	28	23
No	12	17
Fiebre		
Si	14	22
No	26	18
Grado de deshidratación		
Leve	0	0
Moderada	40	40
Severa	0	0

Estancia Hospitalaria (horas)	32-84	49-131
Peso (Kg)	5.1-26.5	5.8-32.3

Fuente: Hoja de recolección de datos

VI. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS

Analizando los resultados obtenidos durante el año 2011 se observó que el metabolito activo de la nitazoxanida, tizoxanida muestra mayor reducción de las horas de diarrea al ser utilizado como tratamiento coadyuvante de las sales de rehidratación oral en la diarrea líquida aguda secundaria a infección por rotavirus. Observando una disminución de las horas de diarrea en la población a estudio de 32 a 84 horas (58 horas en promedio) en relación con la población control 49 a 131 horas (90 horas en promedio). Por lo que la utilización posterior de la nitazoxanida en las unidades de emergencia y terapia de rehidratación oral hospitalaria podría favorecer drásticamente en la reducción del tiempo de estancia hospitalaria de dichos pacientes, lo que se vería reflejado en un mejor rendimiento en los insumos hospitalarios así como la rotación de pacientes internos, permitiendo ofrecer un tratamiento que favorezca la efectividad y eficacia de las sales de rehidratación oral en el tratamiento de diarrea secundaria a infección por rotavirus.

La principal limitación observada en el estudio clínico fue el número de pacientes incluidos en cada grupo a estudio. En vista de esta limitación se examinaron los datos de los posibles sesgos que podrían ofrecer explicaciones alternativas a los resultados obtenidos en la investigación, observando las diferencias demográficas y características de las dos poblaciones estudiadas, basados en el estado nutricional al momento del diagnóstico, la duración de la diarrea, el tiempo que permanecieron en la unidad de terapia de rehidratación oral, el uso concomitante de antiparasitarios o antidiarreicos así como el tipo de alimentación administrado.

Debido a que la muestra fue tomada al azar se observó una predisposición del género femenino a padecer de diarrea líquida aguda secundaria a infección por rotavirus, de los cuales el grupo etáreo que se vio afectado con mayor frecuencia eran los pacientes menores de 36 meses de edad, por lo que se podría deducir que dichos pacientes poseen una mayor tendencia a padecer una infección por rotavirus, por lo que sería indispensable realizar una prueba

confirmatoria en todo paciente con diarrea mayor de 4 deposiciones al día que se encuentre en dicho rango etéreo.

El número de evacuaciones diarreicas en las primeras 24 horas de evaluación fueron en su mayoría superiores a 10 evacuaciones por día, en los dos grupos evaluados, lo que evalúa la severidad de las pérdidas hídricas secundarias a la infección por rotavirus, e identifica la necesidad de una rehidratación adecuada ya sea hospitalaria o ambulatoria, para así disminuir complicaciones asociadas a la deshidratación observada.

En relación a los síntomas asociados como fiebre y vómitos se observaron en las primeras 24 horas se observó que la población tratada con nitazoxanida coadyuvante presentaron mayor cantidad de vómitos pero una menor tendencia a desarrollar fiebre en relación con la población control.

Según la literatura existen pocos ensayos clínicos que utilizan la nitazoxanida en pacientes pediátricos menores de 12 meses de edad, la mayoría lo utiliza en pacientes que posean por lo menos 1 año de edad, sin embargo en este estudio se abarcó a toda la población menor de 5 años de edad, incluyendo 13 pacientes menores de 12 meses de edad. Aunque el número de pacientes en este rango etéreo fue disminuido, no se reportó ninguna reacción adversa al uso de nitazoxanida, pese a 2 pacientes que presentaron vómitos en las primeras 36 horas, que no se podría diferenciar si es secundario al mismo proceso infeccioso o al uso de la nitazoxanida utilizada. Por lo que sería indispensable el realizar otros estudios para garantizar la seguridad en la utilización de nitazoxanida en pacientes pediátricos menores de 12 meses.

En los países en desarrollo como el nuestro, donde la morbilidad y mortalidad asociados con la diarrea infantil son más elevados, la disponibilidad de un tratamiento para la enfermedad diarreica secundaria a infección por rotavirus podría ser de suma importancia. La nitazoxanida ha estado disponible en América latina durante 10 años y se ha convertido en una excelente opción para el tratamiento de amplio espectro contra protozoos intestinales y helmintos. Sin embargo ahora podría formar parte del tratamiento

coadyuvante del síndrome diarreico asociado a infección por rotavirus, por lo que los resultados obtenidos en este estudio podrían orientar hacia nuevos enfoques para la gestión y el tratamiento de la enfermedad diarreica en la población pediátrica.

VI.I CONCLUSIONES

- IV.I.I La utilización de nitazoxanida por 72 horas a una dosis de 7.5 mg/kg/día en pacientes con diarrea y látex positivo para rotavirus evidencia una notoria disminución de las horas de diarrea con un promedio de duración de 49 horas (32-84 horas) versus la población control de 78 horas (49-131 horas).
- IV.I.II El uso de nitazoxanida por 72 horas mejoró la consistencia y disminuyó el número de evacuaciones diarreicas en la población a estudio.

VI.II RECOMENDACIONES

- VI.II.I Sería indispensable para futuros estudios la asociación del uso de la vacuna de rotavirus y la utilización de nitazoxanida en diarrea por rotavirus, ya que es un factor que mejora el pronóstico y severidad del cuadro diarreico.
- VI.II.II Es aconsejable el estudio sobre el uso de nitazoxanida y efectos secundarios en la población pediátrica menor de 12 meses, ya que existen muy pocos estudios que avalan su utilización en dicha población.

VII. Referencias Bibliográficas

1. Carlos G. Teran, Carlos N. Teran-Escalera, Patricia Villarroel. Nitazoxanide vs. probiotics for the treatment of acute rotavirus diarrhea in children: a randomized, single-blind, controlled trial in Bolivian children. Pediatric Center Albina Patinño, Department of Infectious Disease, Calle Jordan 822, Cochabamba, Bolivia. Received 23 May 2008; received in revised form 11 August 2008; accepted 17 September 2008. 518-23.
2. Organización Panamericana de la Salud. Vigilancia epidemiológica de diarreas causadas por rotavirus: guía práctica. Washington, D.C.: OPS, © 2007. (Publicación Científica y Técnica No. 623) ISBN 92 75 31623 6.
3. Elena Castellanos, Christopher Fajardo, Aida Henríquez. Orlando Rivera, Virna Rivas, Jankell Rubio, Sandra Tovar. Características clínicas de la diarrea por rotavirus en el Hospital Materno Infantil durante el año 2007. Universidad Nacional Autónoma de Honduras. Julio - Diciembre 2008.
4. Meneses, Luis Tamayo, Moreno Lagos, Bertí Omar. Rotavirus. Docente Emérito MSA Pediatra Hospital del Niño La Paz Bolivia. Diplomado en Gestión Estratégica en Servicios de Salud. Universidad Mayor de San Andrés. 2006.
5. Gastroenteritis por Rotavirus y su prevención. Documento del Comité Nacional de Infectología. Sociedad Argentina de Pediatría. Julio 2006.
6. Humberto Pigeon-Oliveros. Gastroenteritis aguda infantil por rotavirus humano. Estudio epidemiológico en el Hospital Ángeles, Pedregal. Jefe del Departamento de Pediatría, Hospital Ángeles del Pedregal. Socio Titular, Academia Mexicana de Pediatría. Aceptado: 28-07-2004.
7. Mortality country fact sheet 2006. Causes of death in children under 5. World Health Organization. Accesado el 3 de marzo, disponible online en <http://www.who.int/entity/healthinfo/statistics/bodgbdeathdalyestimates.xls>
8. Jean-François Rossignol, Mona Abu-Zekry, Abeer Hussein, M Gabriella Santoro. Effect of nitazoxanide for treatment of severe rotavirus diarrhoea: randomised double-blind placebo-controlled trial. Lancet 2006; 368: 124–29 Published Online June 13, 2006 DOI:10.1016/S0140-6736(06)68852-1

9. Alonso, José M; Fabre, Adriana R; Scarafía, Analía T; Balbachán, Silvia E. Importancia de los rotavirus como agentes productores de diarrea en el área de Resistencia y Corrientes. Instituto de Medicina Regional - UNNE. Resistencia - Chaco - Argentina. Hospital Pediátrico "Dr. Avelino Castelán".
10. Bass D. Rotavirus En: Behrman R, Kliegman R, Jonson H, eds. Nelson, Tratado de Pediatría 17a ed. México: McGraw-Hill Interamericana; 2004: 1093-5.
11. Castillo Mejía, Alma Azucena. Uso de antimicrobianos y antiparasitarios en el tratamiento de diarrea aguda provocada por Rotavirus en niños de 0 a 36 meses de edad atendidos en clínicas privadas de Esquipulas, Chiquimula. Universidad de San Carlos de Guatemala. Facultad de ciencias químicas y farmacia. Guatemala, septiembre 2005.
12. J. Uberos Fernández. Consideraciones sobre el manejo clínico de la diarrea aguda y la deshidratación en pediatría. Distrito Sanitario Granada Nordeste. Departamento de Pediatría. Hospital Clínico San Cecilio. Granada, Noviembre de 2004.
13. Criterios técnicos y recomendaciones basadas en evidencia para la construcción de Guías de práctica clínica. Tratamiento de diarrea líquida aguda en niños y adultos. Departamento de farmacoepidemiología Seguro social, Costa Rica. Agosto 2005.
14. López L, MD. Enfermedad por rotavirus características epidemiológicas, clínicas, prevención y manejo. Profesor titular de Pediatría, Universidad del Valle Presidente Capítulo de Vacunas de la Asociación Colombiana de Infectología Bogotá (Colombia). 2002.
15. Fernanda s. Gonzalez, Maria e. Sordo, Gregorio Rowensztein, Liliana Sabbag, Adriana Roussos, Eleonora de Petre, Mónica Garello, Ana Medei, Karin Bok, Saul Grinstein, Jorge a. Gomez. Diarrea por rotavirus Impacto en un hospital de niños de buenos aires. Medicina (buenos aires) 1999; 59: 321-326. Issn 0025-7680.
16. Anderson VR, Curran MP. Análisis de las propiedades farmacológicas, la eficacia y tolerabilidad de la nitazoxanida en el tratamiento de una amplia gama de infecciones por protozoos, helmintos, bacterias y virus en niños y adultos. Comité de Redacción Científica de SIIC. El artículo original, compuesto por 21 páginas, fue editado por Drugs 67(13):1947-1967, 2007.

17. Rossignol JF y El-Gohary YM. La nitazoxanida podría ser útil en el tratamiento de las gastroenteritis virales. Romark Institute for Medical Research, Tampa, EE.UU.; University of Alexandria Faculty of Medicine, Alejandría, Egipto. El artículo original, compuesto por 8 páginas, fue editado por *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 24(10):1423-1430, Nov 2006.
18. Jean-François Rossignol, Mona Abu-Zekry, Abeer Hussein and M Gabriella Santoro. Nitazoxanida en el tratamiento de la diarrea severa por Rotavirus. 2 April, 2010. <http://www.abcpediatrics.com> – abcPediatrics.
19. Widdowson M-A, Bresee JS, Gentsch JR, Glass RI. Rotavirus disease and its prevention. *Curr Opin Gastroenterol* 2005; 21: 26–31.
20. Kosek M, Bern C, Guerrant RL. The global burden of diarrhoeal disease, as estimated from studies published between 1992 and 2000. *Bull World Health Organ* 2003; 81: 197–204.
21. Parashar UD, Hummelman EG, Bresee JS, Miller MA, Glass RI. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 565–72.
22. Leung AKC, Kellner JD, Davies HD. Rotavirus gastroenteritis. *Adv Ther* 2005; 22: 476–87.
23. Bellemare S, Hartling L, Wiebe N, et al. Oral rehydration versus intravenous therapy for treating dehydration due to gastroenteritis in children: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Med* 2004; 2: 11.
24. Salazar-Lindo E, Santisteban-Ponce J, Chea-Woo E, Gutierrez M. Racecadotril in the treatment of acute watery diarrhea in children. *N Engl J Med* 2000; 343: 463–67.
25. Van Niel CW, Feudtner C, Garrison MM, Christakis DA. Lactobacillus therapy for acute infectious diarrhea in children: a meta-analysis. *Pediatrics* 2002; 109: 678–684.
26. Sarker SA, Sultana S, Fuchs GJ, et al. *Lactobacillus paracasei* strain ST11 has no effect on rotavirus but ameliorates the outcome of nonrotavirus diarrhea in children from Bangladesh. *Pediatrics* 2005; 116: e221–e228.
27. Salazar-Lindo E, Santisteban-Ponce J, Chea-Woo E, Gutierrez M. Racecadotril in the treatment of acute watery diarrhea in children. *N Engl J Med* 2000; 343: 463–67.

28. Mitra AK, Maahalanabis D, Ashraf H, Unicomb L, Eeckels R, Tzipori S. Hyperimmune cow colostrum reduces diarrhoea due to rotavirus: a double-blind, controlled trial. *Acta Paediatr* 1995; 84: 996–1001.
29. Fox LM, Saravolatz, LD. Nitazoxanide: a new thiazolide antiparasitic agent. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 1173–80.
30. Rossignol JF, Kabil SM, El-Gohary Y, Younis AM. Effect of nitazoxanide in diarrhea and enteritis caused by *Cryptosporidium* spp. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 320–24.
31. Rossignol JF, Ayoub A, Ayers MS. Treatment of diarrhea caused by *Giardia intestinalis* and *Entamoeba histolytica* or *E dispar*: a double blind placebo controlled study of nitazoxanide. *J Infect Dis* 2001; 184: 381–84.
32. Rossignol JF, Kabil SM, Said M, Samir H, Younis A. Effect of nitazoxanide in persistent diarrhea and enteritis associated with *Blastocystis hominis*. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 987–91.
33. Musher DM, Logan N, Hamill RJ, et al. Nitazoxanide in the treatment of *Clostridium difficile* colitis. *Clin Infect Dis* (in press).
34. Amadi B, Mwiya M, Musuku J, et al. Effect of nitazoxanide on morbidity and mortality in Zambian children with cryptosporidiosis: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 1375–80.
35. Rossignol JF, Korba BE, Kabil SM. Nitazoxanide in treating chronic hepatitis B: in vitro activity and clinical case reports. *Digestive Disease Week*, May 20–25, 2006, Los Angeles, CA, USA.
36. Rossignol JF, Korba BE, Kabil SM. Nitazoxanide in treating chronic hepatitis C: in vitro activity and a clinical case series. *Digestive Disease Week*, May 20–25, 2006, Los Angeles, CA, USA.

VIII. ANEXOS

Anexo No. 1

1. Datos Generales:

Nombre _____ No. _____
a. Fecha: _____ b. Edad _____ meses c. Género M _____ F _____
d. Peso: _____ Kg e. Teléfono: _____

2. Manifestaciones Clínicas:

a. Duración de la diarrea: _____ horas.
b. Número de evacuaciones por día _____
c. Fiebre: Si _____ No _____ d. Vómitos: Si _____ No _____
e. Estancia hospitalaria _____ horas
f. Deshidratación: Si _____ No _____
g. Grado de deshidratación: Leve _____ Moderada _____ Severa _____

2.1 Tratamiento:

a. Rehidratación: Oral _____ Intravenosa _____ b. Antibióticos: Si _____ No _____
c. Antiprotozoarios: Si _____ No _____ d. Antihelmínticos Si _____ No _____

Otros: _____

3. Diagnóstico:

3.1 Características macroscópicas heces:

a. Consistencia: Semilíquida _____ Líquida _____
b. Presencia de moco: Si _____ No _____ Cantidad _____
c. pH _____

3.2 Características microscópicas heces:

a. Almidones: Si _____ No _____ Cantidad _____
b. Grasas: Si _____ No _____ Cantidad _____
c. Leucocitos: Si _____ No _____ Cantidad _____
d. Eritrocitos: Si _____ No _____ Cantidad _____
e. Levaduras: Si _____ No _____ Cantidad _____

3.3 Análisis parasitológico:

a. Protozoos: Si _____ No _____ Cuáles: _____
b. Helmintos: Si _____ No _____ Cuáles: _____

3.4 Coprocultivo:

Positivo _____ Negativo _____ Microorganismo aislado: _____

3.5 Rotavirus positivo por aglutinación de látex: No. _____

Anexo 2

Consentimiento Informado

Estimado participante:

Usted ha sido seleccionado en forma arbitraria para participar en este estudio, el cual es realizado en las instalaciones del hospital Roosevelt en el área de terapia de rehidratación oral, por personal médico. En el cual nos gustaría entrevistarle, dejando claro que toda información que usted pueda proveernos, será manejada con total seriedad, discreción y confidencialidad, de ninguna manera será revelada a terceras personas. Aquella información que incluya datos personales como nombre, dirección, teléfono, etc; serán removidos del instrumento de campo; para lo cual se asignará un código numérico para asociar su nombre, respuestas y resultados del estudio. Usted será contactado por el equipo de investigación a los 7 días del inicio del tratamiento para evaluar la respuesta del tratamiento administrado y completar la información del estudio.

Su participación es voluntaria y puede solicitar sus resultados luego de finalizado el estudio. Usted es libre de rehusar a contestar cualquier pregunta con la cual no se sienta cómodo, sin embargo se le suplica que responda el cuestionario con la mayor sinceridad para que los resultados sean los mas verídicos posibles. Si tiene alguna pregunta acerca de este estudio puede avocarse con toda libertad al personal investigador.

Luego de finalizada la entrevista se procederá a la administración del tratamiento coadyuvante de la infección diarreica secundaria a rotavirus adicionado a terapia de rehidratación oral, por un período de 72 horas, para lo cual se brindará el tratamiento de forma gratuita. Posteriormente se procederá a reevaluar a los 7 días del ingreso hospitalario de forma física o vía telefónica, para comprobar la duración del episodio diarreico. Y proporcionar el resultado de las pruebas realizadas si el paciente así lo desea.

Los efectos secundarios que usted podría experimentar con el uso de nitazoxanida son dolor abdominal, dolor de cabeza, náusea, diarrea, mareos, fatiga, vómitos y coloración amarillenta de secreciones, los cuales serán minimizados al utilizar una dosis profiláctica del medicamento.

Al firmar este consentimiento, usted acepta que entiende todos los términos para participar en el mismo y lo realiza de forma voluntaria y sin ningún tipo de coacción personal.

F. _____

No. Cédula _____

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada: “EFICACIA DE NITAZOXANIDA EN DIARREA SEVERA POR ROTAVIRUS” para propósitos de consulta académica. Sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea por otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca a su reproducción o comercialización total o parcial.