



Evaluación de diferentes dosis de nitazoxanida en comparación con dosis estándar del metronidazol en el tratamiento de giardiosis en caninos (*Canis familiaris*)

Evaluation of different doses of nitazoxanide compared to standard doses of metronidazole in the treatment of canine giardiasis (*Canis familiaris*)

Almeida-Secaira Roberto Ismael^{*}, Núñez-Torres Oscar Patricio, Paredes-Carvajal Pamela Alejandra, Cuadrado-Guevara Camila Andrea

Datos del Artículo

Universidad Técnica de Ambato.
Facultad de Ciencias Agropecuarias.
Cantón Cevallos.
Tungurahua - Ecuador.
Casilla postal: 18-01-334.
Telf: (593) 032746151 – 032746171.

***Dirección de contacto:**
Universidad Técnica de Ambato.
Facultad de Ciencias Agropecuarias.
Cantón Cevallos.
Tungurahua - Ecuador.
Casilla postal: 18-01-334.
Telf: (593) 032746151 – 032746171.

Roberto Ismael Almeida-Secaira
E-mail address:
ri.almeida@uta.edu.ec

Palabras clave:

Diarrea,
giardiosis canina,
Giardia spp.,
nitazoxanida,
metronidazol,
animales,
flotación,
quistes.

J. Selva Andina Anim Sci.
2019; 6(1):3-16.

Historial del artículo.

Recibido diciembre, 2018.
Devuelto enero 2019.
Aceptado marzo, 2019.
Disponible en línea, abril, 2019.

Editado por:
**Selva Andina
Research Society**

Key words:

Diarrhea,
canine giardiosis,
Giardia spp.,
nitazoxanide,
metronidazole,
animals,
flotation,
cysts.

Resumen

El objetivo de la presente investigación fue evaluar tres dosis de nitazoxanida en comparación con el metronidazol para giardiosis canina, se utilizó 32 caninos comprendidos entre 3 y 4 meses de edad, fueron divididos aleatoriamente en 4 grupos: T₀ (metronidazol 25 mg/kg BID por 5 días, T₁ (nitazoxanida 2 mg/kg BID por 3 días), T₂ nitazoxanida (3 mg/kg BID por 3 días) y T₃ nitazoxanida (4 mg/kg BID por 3 días), se determinó la dosis eficaz de nitazoxanida, comparándose su porcentaje de eficacia con metronidazol. Se comprobó el número de quistes de *Giardia* spp., a través del método de concentración por flotación de Willis, temperatura corporal, tiempo de llenado capilar (TLLC), prueba de pellizco cutáneo para determinar el porcentaje de deshidratación de cada canino, así como el análisis macroscópico de las heces (consistencia, color, olor, presencia de moco o sangre). Se realizó un análisis de covarianza (ANOVA) para la variable expulsión de quistes de *Giardia* spp., además un análisis de varianza para las demás variables, la comparación de medias se lo realizó mediante prueba de Tukey al 5%. Los resultados obtenidos fueron T₃ nitazoxanida (4 mg/kg BID por 3 días) con eficacia 97.9 % en comparación con metronidazol 67.8 % al final del tratamiento. La sintomatología ningún individuo presento fiebre, las heces mejoraron en aspecto desde el día 4 con una mejor resolución en T₃, se presentó vomito al día 2 solo en los individuos tratados con metronidazol, en cuanto al porcentaje de deshidratación T₁ obtuvo 8% debido a que la resolución de la diarrea tardo un poco más a diferencia de los demás grupos. En esta investigación no se reportó ningún efecto adverso a nitazoxanida.

© 2019. Journal of the Selva Andina Animal Science. Bolivia. Todos los derechos reservados.

Abstract

The aim of the present investigation was to evaluate three doses of nitazoxanide compared to metronidazole for canine giardiosis, we used 32 canines between 3 and 4 months of age, were randomly divided into 4 groups: T₀ (metronidazole 25 mg / kg BID for 5 days, T₁ (nitazoxanide 2 mg / kg BID for 3 days), T₂ nitazoxanide (3 mg / kg BID for 3 days) and T₃ nitazoxanide (4 mg / kg BID for 3 days), the effective dose of nitazoxanide was determined, comparing its percentage of efficacy with metronidazole, the number of cysts of *Giardia* spp., through the concentration method by Willis' flotation, body temperature, capillary filling time (TLLC), cutaneous pinch test to determine the percentage of dehydration of each canine, as well as the macroscopic analysis of stool (consistency, color, odor, presence of mucus or blood). An analysis of covariance (ANOVA) was performed for the variable expulsion of cysts of *Giardia* spp., in addition to an analysis of variance for the other variables, the comparison of means was made by Tukey test at 5%. The results obtained were T₃ nitazoxanide (4 mg / kg BID for 3 days) with an efficacy of 97.9% compared to metronidazole 67.8% at the end of the treatment. The symptomatology no individual presented fever, feces improved in appearance from day 4 with a better resolution in T₃, vomiting occurred at day 2 only in individuals treated with metronidazole, in terms of the percentage of dehydration T₁ obtained 8% because the resolution of the diarrhea took a little longer, unlike the other groups. In this investigation, no adverse effect to nitazoxanide was reported.

© 2019. Journal of the Selva Andina Animal Science. Bolivia. All rights reserved.

Introducción

En el transcurso del tiempo las mascotas, perros como gatos están formando parte primordial de hogares a lo largo del mundo, al mismo tiempo representan un foco importante de zoonosis para los humanos, especialmente de parásitos como *Toxocara canis*, *Ancylostoma caninum* y protozoos *Giardia* spp., entre otros. Este riesgo de infección aumenta cuando los factores ambientales y humanos del entorno son desfavorables.

La giardiosis canina (GC) una enfermedad de importancia a nivel mundial por su impacto en la Salud Pública, considerada como zoonótica, su transmisión sucede mediante la ingestión de quistes presentes en el medio ambiente, agua y alimentos. *Giardia* spp., tiene una distribución cosmopolita y presenta índices de prevalencia altos en perros del 4.7 al 17%, siendo de mayor incidencia en cachorros especialmente en aquellos comprendidos entre 6 y 12 semanas de edad.¹

Debido al gran impacto que tiene este tipo de infecciones parasitarias, se hace necesario implementar programas de tratamiento y control, para que de manera oportuna permita resolver esta problemática en salud. Cuan oportuno sea el antiparasitario basado en el tipo de parásito que aqueja al animal y en sus propiedades farmacológicas será vital su control.

A lo largo del tiempo, el tratamiento de GC se ha basado en la dosificación de metronidazol (MTZ) a dosis de 25 mg/kg BID (dos veces al día) por 5 días², pero su uso fue disminuyendo por su sabor desagradable y efectos adversos como vómito, náuseas. De ahí, muchas investigaciones se enfocaron en la búsqueda de nuevas alternativas que brinden eficacia terapéutica antiprotozoaria con mínimos efectos adversos. La nitazoxanida (NTZ) un fármaco

utilizado en la actualidad en casos de giardiosis en niños a dosis de 7.5 mg/kg BID por 3 días.³

Recientemente NTZ comparada con MTZ en niños sintomáticos con giardiosis en el norte de Perú, evaluaron 110 niños con diagnóstico positivo, un tratamiento aleatorio a base de NTZ por 3 días (100 mg 2-3 años, 200 mg BID, 4-11 años) y MTZ por 5 días (125 mg BID 2-5 años, 250 mg BID, 6-11 años). Se realizó su seguimiento hasta 7 días después del inicio, la diarrea se resolvió en 47 niños de 55 (85%), el grupo tratado con NTZ antes de la visita control el día 7, en comparación con 44 de 55 (80%) de MTZ. La diarrea se resolvió en la mayoría de casos a los 4 días, los resultados señalan que el uso por 3 días de una suspensión de NTZ es tan eficaz como el uso de 5 días de suspensión estándar de MTZ en giardiosis infantil, presentando una ventaja, la NTZ puede ser aplicada por un menor periodo de tiempo comparado con MTZ.⁴

La eficacia y seguridad de NTZ en el tratamiento de parasitosis mixtas (helmintos y protozoos), se administró a 246 adultos y niños infectados, 7.5 mg/kg de NTZ (500 mg en adultos y 200 mg a niños menores de 12 años de edad) cada 12 h durante 3 días. Las muestras fecales fueron examinadas a los días 6, 7, 8, 13, 14 y 15 tras el inicio del tratamiento, utilizando la concentración de formol-éter y el conteo de huevos de Kato-Katz. NTZ fue eficaz en un 71% del control de la infección causada por *Entamoeba histolytica*, *Giardia duodenalis*, *Blastocystis hominis*, *Isospora belli*, *Enterobius vermicularis*, *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura* y *Hymenolepis nana*. Los valores hematológicos y química clínica obtenidos antes y después del tratamiento no se vieron afectados por la NTZ, siendo un fármaco tolerado, 15 pacientes (6.1%) presentaron dolor abdominal leve que duró menos de 24 h.⁵

El uso de NTZ en tratamiento empírico de diarreas infecciosas pediátricas (DIP), evaluaron su eficacia en suspensión, administraron en forma aleatoria, placebo, NTZ dos veces al día durante tres días. El principal criterio para su valoración fue el observar la resolución de los síntomas desde el día inicial, los pacientes tratados tuvieron la resolución de los síntomas a las 23 h vs 103.5 h para el placebo. En general, NTZ fue eficaz en la reducción de la duración de la enfermedad diarrea asociada a múltiples etiologías, incluyendo pacientes con una etiología desconocida.⁶

El NTZ en perros infectados con *G. canis*, ocho perros fueron infectados con trofozoitos de *G. canis*, se dividieron en cuatro grupos al azar, G₁: 2 perros tratados a dosis única de NTZ 1 mg/kg de peso, G₂: 2 perros tratados con NTZ dosis única 2 mg/kg, G₃: 2 perros tratados con NTZ dosis única de 41 mg/kg, G₄: 2 perros no tratados como control. Las heces de todos los grupos fueron examinadas diariamente mediante el método de flotación en sulfato de zinc para detectar quistes de *G. canis*. Los resultados de G₂ y G₃ fueron negativos después del primer día, G₁ después del cuarto día. Se indicó que NTZ a una dosis de 2 mg/kg en perros tenido un efecto favorable en los perros infectados con *G. canis*.⁷

La eficacia y seguridad de NTZ comparada con albendazol (ABZ) en giardiosis sintomática en niños de Trujillo, Perú 2008-2009, comparo estos dos fármacos, se administró ABZ en 400 mg/día por 5 días y NTZ 15 mg/Kg/día por 3 días, concluyeron que ABZ y NTZ son eficaces y seguros en esta infección. La eficacia de ABZ fue de 93.8% y NTZ 96.9 %. Los principales efectos adversos fueron: dolor abdominal, hiporexia y diarrea, siendo más frecuente dolor abdominal en el grupo NTZ.⁸

NTZ en el tratamiento de Criptosporidiosis canina, su eficacia terapéutica, y como probables alteracio-

nes en las funciones tanto hepática como renal tras la administración de la droga, por lo que se realizó una bioquímica sanguínea. Se recolectaron muestras fecales y sanguíneas de 10 animales por medio de la técnica de Ziehl Neelsen modificada.⁹ Los animales positivos a la infección fueron divididos en grupo control y grupo tratado. El grupo de animales tratados recibió 7.5 mg/Kg de NTZ, cada 12 h, durante tres días consecutivos, la dosis fue en base a la utilizada en niños. El tratamiento realizado fue ineficaz y los animales no presentaron alteraciones en la bioquímica sérica tras el protocolo terapéutico.

En la evaluación de NTZ a dosis única y por tres días en parasitosis intestinal, al incluir tres posibles alternativas de tratamiento para la parasitosis intestinal mediante el uso de NTZ a 15 mg/kg/día durante tres días consecutivos a 1.2 g en dosis única y ABZ 400 mg en dosis única.¹⁰ Este fármaco tuvo éxito en la diarrea crónica causada por *Cryptosporidium parvum* y *G. lamblia* en niños de entre 1 a 11 años de edad. Así, la efectividad de los tres esquemas de tratamiento fue (80.5%) con ABZ, comparado con las dos alternativas adicionales de NTZ (67.6% y 71%, respectivamente). Se observó una mayor prevalencia de efectos secundarios con NTZ por kg/día (26.5%) y en dosis única (32.2%), en comparación con la dosis única de ABZ (7.4%).

En base a estos criterios y con el fin de generar alternativas terapéuticas en este tipo de infecciones parasitarias el objetivo de la presente investigación fue aplicar tres dosis de este fármaco con un intervalo de 12 h por 3 días, y comparar con el metronidazol contra la giardiosis.

Materiales y métodos

La investigación se realizó en la Provincia de Tungurahua, Cantón Ambato, Clínica Veterinaria "La

Central". Sus coordenadas geográficas, 1°25'65.38" de latitud Sur, 78°62'41.70" de longitud Oeste, a una altitud de 2900 msnm. (Sistema de posicionamiento global GPS 2016). Ambato se encuentra en la Cordillera Occidental, está enclavada en una hondonada formada por seis mesetas: Píllaro, Quisapincha, Tisaleo, Quero, Huambaló y Cotaló; lo que le da un clima agradable.

Se seleccionaron 32 caninos comprendidos entre 3 y 4 meses de edad, machos y hembras, de raza mestiza, estuvieron alojados en jaulas individuales, contaban con comedero y bebedero, además de identificados con el tratamiento que se les asignó. La limpieza y desinfección de las jaulas se realizó diariamente utilizando una solución a base de amonio cuaternario.

Los caninos fueron proporcionados por los propietarios para este estudio, firmaron el consentimiento informado donde aceptaron las condiciones del estudio.

Se obtuvieron muestras fecales de cada animal en estudio para realizar un examen coproparasitario con el fin de observar la presencia de huevos de helmintos o quistes de *Giardia* spp., la mayoría dio negativo para *Giardia* spp., 6 presentaron *T. canis*. Fueron tratados con antihelmíntico, después de 7 días se tomó muestras nuevamente de cada animal para hacer un control y observar si estaban libres de parasitosis, lo que confirma su resultado negativo para todos los animales.

La inoculación en los sujetos de estudio, se aislaron quistes de *Giardia* spp., de las heces de un canino adulto infectado de forma natural. Se realizó la sedimentación, se usó 10 g de sus heces, se homogenizaron utilizando 10 mL de agua destilada, mediante una gasa se filtró el líquido obtenido en un tubo de ensayo. Después se lavó el filtrado mediante centrifugación por 5 min a 1500 rpm y se volvió a suspender el sedimento con agua destilada, de este

sedimento se obtuvo una muestra para verificar la presencia de quistes de *Giardia* spp. Esta solución se administró de forma oral 5 mL por cada animal para simular la infección natural mediante la ingesta de agua contaminada, después de 10 días se realizó un nuevo examen coproparasitario en el que dieron positivo todos los caninos presentando una infección entre moderada a grave.

La agrupación de los caninos: El primer grupo T₀ recibió una dosis de MTZ (25 mg/kg BID por 5 días), T₁ recibió una dosis de NTZ (2 mg/kg BID por 3 días), T₂ NTZ (3 mg/kg BID por 3 días) y T₃ NTZ (4 mg/kg BID por 3 días). Posteriormente, se inició con la recolección de heces cada 48 h de cada perro en un recipiente individual debidamente identificado desde el día 2, 4, 6 para evaluar la cantidad de quistes de *Giardia* spp., de cada animal, fueron registradas en su ficha de control de cada individuo, además, se registró la temperatura corporal, el tiempo de llenado capilar y la prueba de pellizco cutáneo durante la primera semana de cada animal y en la revisión final al día 15.

Se utilizó un Diseño Completamente al Azar (DCA), con cuatro tratamientos y cuatro repeticiones, conformados cada uno por cuatro unidades experimentales (4 individuos). En este caso fueron 16 caninos menores a un año de edad con un rango entre tres a cuatro meses, machos y hembras, de cualquier raza, el análisis de covarianza mediante las medias obtenidas de cada tratamiento aplicado a los días 2, 4 y 6, para determinar el grado de significancia entre los tratamientos se empleó la prueba estadística de Tukey al 5%. Se evaluaron los signos y síntomas que presentaron los caninos antes y después del tratamiento, se observó principalmente la presencia de vómito, deshidratación y fiebre. Se verificó la presencia de vomito en cada paciente mediante una observación de cada jaula diariamente.

te, la cual se registró en las respectivas fichas clínicas.

Se evaluó el porcentaje de deshidratación diariamente durante la primera semana de tratamiento que

se registró en las fichas clínicas de cada paciente (tabla 1).

Tabla 1 Porcentaje de deshidratación¹¹

% de Deshidratación	Tiempo de Llenado Capilar (seg)	Prueba de Pellizco Cutáneo (seg)
5%	2	1 Normal
6 - 8%	2,5	2 - 4
8 - 10%	3 - 3,5	6 - 10
10 - 12%	> 3,5 - 5	10 - 15
> 12%	> 5	> 20

La temperatura de cada animal fue tomada en horas de la mañana con un termómetro digital durante el periodo de tratamiento hasta el día 7, se registraron en las fichas clínicas de cada paciente. Se analizaron las características físicas de las muestras obtenidas, entre ellas se identificó la consistencia (líquida, blanda, dura o pastosa); color (marrón, amarillenta, grisácea, etc.), olor (normal o maloliente); presencia de moco o de sangre.

Resultados

En la tabla 2, el análisis de covarianza señala que existe significancia entre los tratamientos aplicados (<0.0001) al día 2, entre las dosis de NTZ a los caninos con una mayor eficacia en reducción de quistes de *Giardia* spp., el grupo T₃ (NTZ 4 mg/kg) con 1.08 (91.18%) y T₂ (NTZ a 3 mg/kg) con un valor de 2.00 (83.66%), los tratamientos con menor eficacia fueron T₀ (MTZ 25 mg/kg) y T₁ (NTZ 2 mg/kg) con 3.58 y 5.58 (70.75% y 54.41%). Al día 4, con una significancia entre medias de (0.0018) T₃ y T₂ en reducción de quistes de *Giardia* spp., con 0.20 (96.79%) y 0.82 (86.86%) respectivamente.

Tabla 2 Resultados de los tratamientos antiparasitarios en giardiosis canina (*Canis familiaris*)

Variables	Tratamientos				ESM	p-valor
	T ₀	T ₁	T ₂	T ₃		
Número de quistes Día 2	3.58b	5.58c	2.00a	1.08a	0.36	< 0.0001*
Número de quistes Día 4	1.77ab	3.45 b	0.82 a	0.20 a	0.45	0.0018
Número de quistes Día 6	1.53ab	2.69 b	0.59ab	0.19a	0.51	0.0198

a, b, c: Medias con letras diferentes en las filas difieren significativamente ($P<0.05$). ESM: error estándar de la media. NS: no significativo. *: Significativo. T₀: MTZ 25 mg/kg T₁: NTZ 2mg/kg. T₂: NTZ 3mg/kg. T₃: NTZ 4mg/kg.

Finalmente, en el día 6 con una diferencia de ($P=0.0198$) entre tratamientos T₃ 0.19 (96.2%) siguió la mayor eficacia en relación a los demás grupos T₂, T₀ y T₁ (0.59, 1.53 y 2.69).

En la tabla 3, la temperatura de los caninos estudiados en la primera como segunda semana no reporta

diferencias significativas entre los tratamientos. Al tiempo de llenado capilar (TLLC) en la primera semana fue más prolongado con respecto a la segunda, hay diferencia significativa ($P=0.0088$) dando la media de TLLC más prolongado en T₁ con un valor de 2.48. La prueba de pellizco cutáneo con

una significancia de ($p < 0.0001$) T_1 señala mayor tiempo en segundo con 3.46 durante la primera semana a diferencia de la segunda semana con los

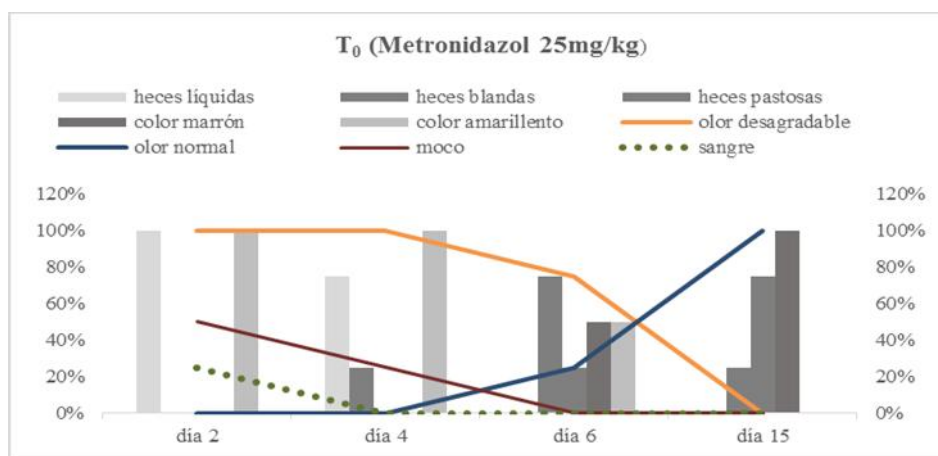
valores dentro del rango normal sin significancia entre las medias de tratamientos.

Tabla 3 Sintomatología de los caninos tratados con antiparasitarios en giardiosis

Variables	Tratamientos				E.E.	P. VALOR
	T ₀	T ₁	T ₂	T ₃		
Temperatura Semana 1	38.73 ^a	38.71 ^a	38.64 ^a	38.74 ^a	0.05	0.5515
Temperatura Semana 2	38.58 ^a	38.60 ^a	38.64 ^a	38.61 ^a	0.05	0.8737
TLLC semana 1	2.37 ^{ab}	2.48 ^b	2.19 ^a	2.11 ^a	0.07	0.0088
TLLC semana 2	1.50 ^a	1.69 ^a	1.50 ^a	1.50 ^a	0.06	0.1134
Pellizco cutáneo semana 1	2.37 ^a	3.46 ^b	2.46 ^a	2.11 ^a	0.12	<0.0001
Pellizco cutáneo semana 2	1.13 ^a	1.63 ^a	1.00 ^a	1.00 ^a	0.20	0.1330

a, b, c: Medias con letras diferentes en las filas difieren significativamente ($P < 0.05$). ESM: error estándar de la media. T₀: MTZ 25 mg/kg T₁: NTZ 2 mg/kg. T₂: NTZ 3 mg/kg. T₃: NTZ 4 mg/kg

Figura 1 Análisis macroscópico de las heces de caninos en el tratamiento 0 (Metronidazol 25 mg/kg)



En el figura 1, consistencia de las heces al día 2 son 100% diarreicas de color amarillento con un olor desagradable, 50 % contenía moco y solo un individuo presento heces con sangre (25%). Al día 4, las heces líquidas predominaban en 75% y 25% eran blandas las cuales presentaban un color amarillento y olor desagradable en un 100%, un 25% presento moco. Al día 6, las heces eran en predominancia blandas con un 25% de heces pastosas, el olor mejoró en 25% color marrón y amarillento poseía 50% respectivamente. Finalmente, en el día 15 las heces poseían una consistencia pastosa en un 75% y 25%

eran blandas y el 100% tenían color marrón con un olor normal.

En el figura 2, se aprecia que la consistencia de las heces al día 2 son 100% diarreicas de color amarillento con un olor desagradable 50 % contenía moco y 25% sangre (1 muestra). Al día 4, las heces líquidas predominaban en 75%, 25% eran blandas, presentaban color amarillento, olor desagradable en un 100% y persistía 25% con presencia de moco. Al día 6, las heces blandas representaban un 75% con un 25% de heces pastosas, el color marrón y amarillento poseían un 50% respectivamente y el olor

mejoro en un 25%. Finalmente, en el día 15 las heces poseían una consistencia pastosa en un 75% y

25% eran blandas y el 100% tenían color marrón con un olor normal.

Figura 2 Análisis macroscópico de las heces de caninos en el tratamiento 1 (Nitazoxanida 2 mg/kg)

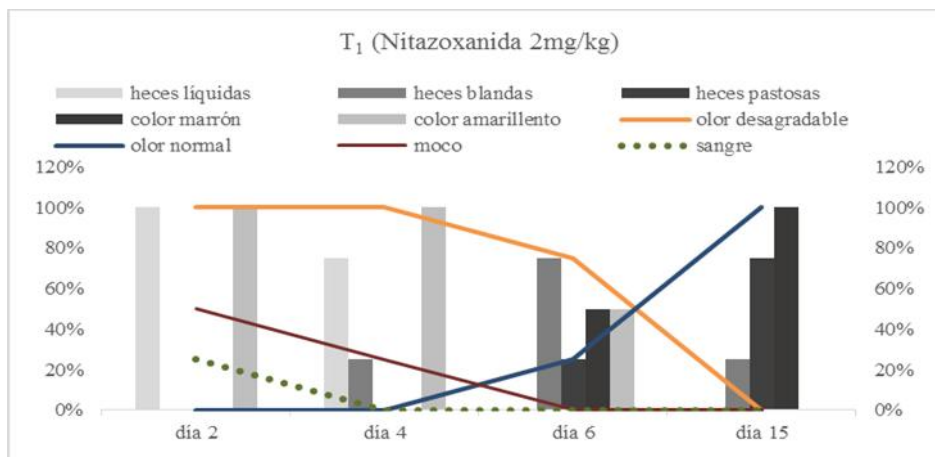
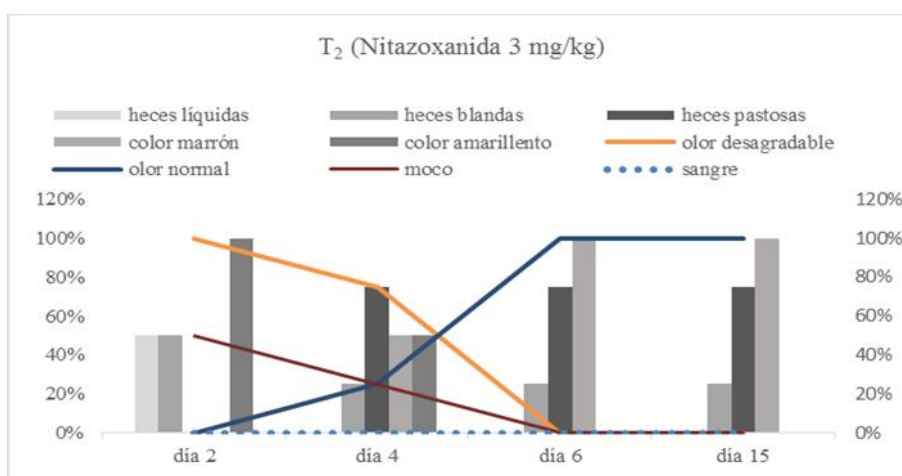


Figura 3 Análisis macroscópico de las heces de caninos en el tratamiento 2 (Nitazoxanida 3 mg/kg)



En el figura 3, consistencia de las heces al día 2 son 50% diarreicas y 50% blandas de color amarillento y olor desagradable de las cuales 50 % tenía presencia de moco. Al día 4, las heces pastosas predominaban con un 75% y un 25% eran blandas las cuales presentaban tanto un color marrón como amarillento en un 50% respectivamente y un olor desagradable en un 75% con una disminución a un 25% de heces

con presencia de moco. Al día 6, las heces pastosas mantenían un 75% con un 25% de heces blandas, las cuales tenían un olor normal y eran de color marrón. Finalmente, en el día 15 las heces poseían una consistencia pastosa en un 75% y 25% eran blandas y el 100% mantenían un color marrón y olor normal.

Figura 4 Análisis macroscópico de las heces de caninos en el tratamiento 3 (Nitazoxanida 4 mg/kg)

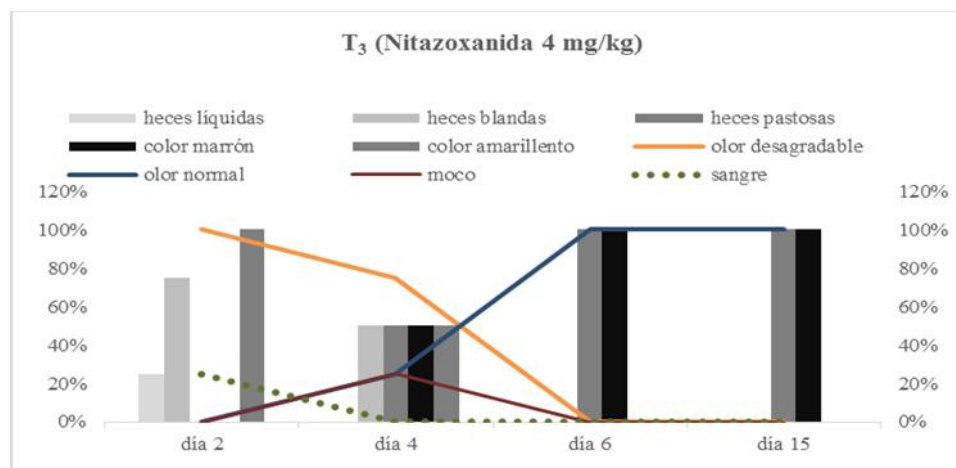


Tabla 4 Porcentaje de deshidratación en caninos tratados con antiparasitarios en giardiosis

Tratamientos	Semana 1			Semana 2		
	TLLC	P.C.	% Deshidratación	TLLC	P.C.	% Deshidratación
T ₀	2,3	2,3	7%	1,5	1,13	5%
T ₁	2,48	3,46	8%	1,69	1,63	5%
T ₂	2,19	2,46	7%	1,5	1	5%
T ₃	2,11	2,11	6%	1,5	1	5%

En el figura 4, se aprecia al día 2 unas heces de consistencia blanda en un 75% y líquidas en un 25% de color amarillento y olor desagradable de las cuales 25 % tenía presencia de sangre (1 muestra). Al día 4, las heces poseían en un 50% una consistencia pastosa y blanda al igual que un color marrón y amarillento, así mismo; el olor desagradable disminuyó a un 75%. Al día 6, las heces presentaron un aspecto normal con un 100% en consistencia pastosa de color marrón y un olor normal. Finalmente, en el día 15 las heces conservaban su aspecto macroscópico normal en un 100%. Realizando un análisis entre todos los grupos al día 2 todos presentaron gran porcentaje de heces diarreicas a excepción de T₂ y T₃ (50% y 25%) respectivamente y en relación con el color y olor todas las muestras poseían un color amarillo con olor desagradable. Al día 4, T₀ y T₁ persistían con heces líquidas de color amarillento en un 75% al contrario de T₀ y T₁ donde las heces

eran blandas y pastosas divididas en un 50% de color amarillento y marrón. El olor desagradable disminuyó un 25% a comparación del día 2.

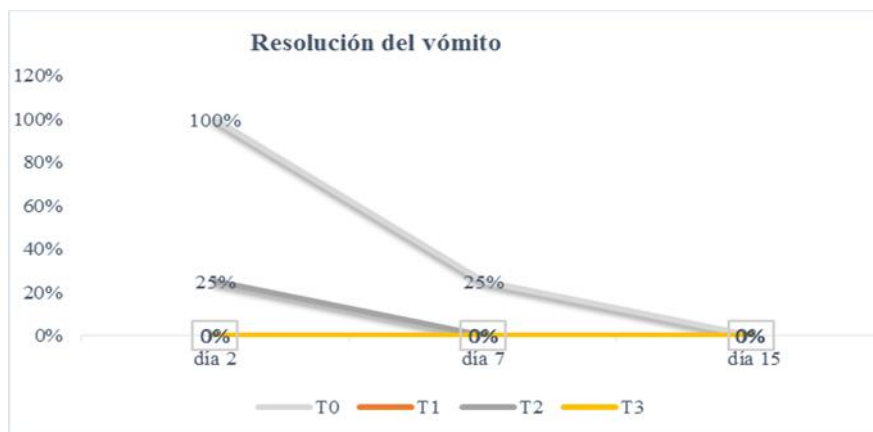
En el día 6, T₀, T₁ y T₂ aun presentaban heces blandas, aunque T₂ con un menor porcentaje en comparación con los demás (75%, 75%, 25%) mientras que, en T₃ todas las heces ya poseían una consistencia pastosa, el color marrón normal predominó en T₃ y T₂ mientras que en T₀ y T₁ todavía existía en un 50% un color amarillento, finalmente el olor desagradable solo persistió en un 50% en T₀ y T₁. Al día 15, T₃ mostró en un 100% que las heces mostraban características completamente normales, mientras que en los otros tratamientos persistió en un 25% una consistencia blanda pero el color y olor eran normales.

En el caso de la presencia de moco T₀, T₁ y T₂ obtuvieron un 50% al día 2 y un 25% al día 4, en T₃ existió un caso (25%) al día 4 solamente. De igual

modo la presencia de sangre se observó un caso en

el grupo T₀, T₁ y T₃ solo al día 2.

Figura 5 Resolución de vómito por tratamientos



Con respecto al vómito, (figura 5) al inicio del tratamiento el grupo que más sintomatología presentó fue T₀ con el 100% de pacientes, por otro lado; T₂ un solo caso (25%) observando que la sintomatología se redujo en su totalidad al día 7 en los grupos T₁, T₂ y T₃ en comparación con T₀ que obtuvo un 25% (1). Al día 15, ninguno de los grupos presentó

vómito siendo T₀ (MTZ 25 mg/kg BID) el grupo con mayor porcentaje con respecto a este síntoma durante la primera semana, esto se debe al hecho de que metronidazol al poseer un sabor amargo tiene como efecto adverso en su administración provocar náuseas o vómitos.

Tabla 5 Eficiencia de los tratamientos en los días 2, 4, 6 y 15

Tratamientos	Eficiencia de Tratamientos											
	Día 2			Día 4			Día 6			Día 15		
	Medias	%	% eficiencia	Medias	%	% eficiencia	Medias	%	% eficiencia	Medias	%	% eficiencia
T ₃	1.08	8.82	91.18	0.2	3.21	96.79	0.19	3.8	96.2	0.03	2.01	97.99
T ₂	2	16.34	83.66	0.82	13.14	86.86	0.59	11.8	88.2	0.2	13.42	86.58
T ₀	3.58	29.25	70.75	1.77	28.37	71.63	1.53	30.6	69.4	0.48	32.21	67.79
T ₁	5.58	45.59	54.41	3.45	55.29	44.71	2.69	53.8	46.2	0.78	52.35	47.65
Sumatoria	12.24	100		6.24	100		5	100		1.49	100	

En la tabla 4, se puede observar que entre los tratamientos; T₁ obtuvo el mayor porcentaje de deshidratación con un 8% (TLLC 2.48; P.C. 3.46) seguido de T₀ (TLLC 2.3; P.C. 2.3) y T₂ (TLLC 2.19; P.C. 2.46) con un 7% en la primera semana observando que el tratamiento que menor porcentaje de deshidratación produjo fue T₃ (TLLC 2.11, P.C. 2.11) esto se debe a que de los 4 tratamientos el más

eficaz fue este, otorgando una mayor resolución de los síntomas que produce la giardiosis como es la deshidratación en un menor tiempo. Mientras que en la segunda semana todos los pacientes de cada tratamiento no presentaron síntomas de deshidratación, puesto que al resolverse la diarrea que es la principal fuente por donde los caninos pierden elec-

trolitos y agua del organismo, concomitantemente se resolvió por completo esta sintomatología.

En la tabla 5, se puede observar que entre los tratamientos, T₁ obtuvo el mayor porcentaje de deshidratación con un 8% (TLLC 2.48, P.C. 3.46) seguido de T₀ (TLLC 2.3, P.C. 2.3) y T₂ (TLLC 2.19, P.C. 2.46) con un 7% en la primera semana observando que el tratamiento que menor porcentaje de deshidratación produjo fue T₃ (TLLC 2.11, P.C. 2.11) esto se debe a que de los 4 tratamientos el más eficaz fue este, otorgando una mayor resolución de los síntomas que produce la giardiosis como es la deshidratación en un menor tiempo. Mientras que en la segunda semana todos los pacientes de cada tratamiento no presentaron síntomas de deshidratación, puesto que al resolverse la diarrea que es la principal fuente por donde los caninos pierden electrolitos y agua del organismo, concomitantemente se resolvió por completo esta sintomatología.

Discusión

La giardiosis, una enfermedad cosmopolita de carácter zoonótico¹² de gran importancia para la Salud Pública, de hecho la Organización Mundial de la Salud (OMS) la cataloga como uno de los principales parasitosis con mayor enfoque en su control y prevención. En efecto, su incidencia es variable, diversos estudios señalan incidencias que van desde 4% a 90% de la población.¹³ En nuestro país Ayora-Fernández & Ochoa-Castillo¹⁴, reportaron una prevalencia del 16.33% en la ciudad de Loja aunque, Aldaz-Montero¹⁵ reporta 5.5% en la ciudad de Guayaquil. Los grupos con mayor susceptibilidad a la infección son perros jóvenes en especial cachorros de 6 a 12 semanas con 50% y más en caninos que están en hacinamiento o que viven en grupos, albergues llegando hasta un 100%.¹⁶

Con relación al diagnóstico, la eliminación de quistes de *Giardia* spp., se produce de manera intermitente siendo de vital importancia, realizar análisis de seriado, para obtener resultados concisos. Existen varios métodos diagnósticos, algunos autores mencionan que el método a base de sulfato de zinc presentan mejores resultados, no obstante, sugieren en su estudio, que entre los diversos métodos para diagnóstico de *Giardia* spp., este método fue el que menor porcentaje de casos detectó, 8.16% siendo el menos recomendado.¹⁴ Las técnicas de flotación permiten separar los quistes de protozoos del exceso de residuos, teniendo preparados más limpios y fáciles de analizar cómo es el método de flotación de Willis, se analizaron 165 muestras, la recuperación de quistes de protozoos resultó más óptima mediante este método.¹⁷

En esta investigación, el tratamiento más eficaz resultó T₃ (NTZ 4 mg/kg BID por 3 días) en los días 2, 4 y 6, que arrojaron una eficiencia desde 91.18% en el día 2 hasta 96.2% en el día 6 (Tabla 4), porcentajes semejantes en estudios realizados por Bancos-García et al.⁸, obtuvieron una eficacia de NTZ 96.9% administrada a niños a dosis 15 mg/kg día por 3 días. No obstante, Romero-Cabello et al.⁵ mencionan un porcentaje menor de eficacia de NTZ al igual que Belkind-Valdovinos et al.¹⁰ con un 71%, valor que difiere de otras investigaciones, ya que los pacientes tratados poseían parasitosis mixtas que complicaban la eliminación de estos.

La comparación realizada con MTZ, se obtuvo una eficacia de 69.4 % al día 6, el tratamiento con NTZ 4 mg/kg BID resulta más eficaz 96.2%, esto se deba a que la molécula 5-nitrotiazol que posee la NTZ en comparación con los nitroimidazoles tiene mayor potencia, espectro de acción y menor toxicidad. Al excretarse este metabolito en un 67% por vía fecal, ayuda a que exista una eliminación prolongada de los quistes de *Giardia* spp.¹⁸ cabe recalcar que el

intervalo de días de tratamiento es menor con NTZ que MTZ aportando una ventaja más para este fármaco, aspecto que señalan varios autores como Ali et al.¹⁹ y Ortiz et al.⁴, quienes en sus estudios comparan NTZ con MTZ en el tratamiento de giardiosis en niños, concluyen que aparte de presentar eficacia superior, NTZ aporta con la ventaja del intervalo de administración más corto.

En cuanto a otros factores a estudiar, la temperatura corporal, los valores normales en todos los tratamientos no presentaron diferencia estadística. El porcentaje de deshidratación en la primera semana el grupo que obtuvo un mayor valor fue T₁ con 8% seguido de T₀ y T₂ con un 7%, esto se debe principalmente a que los individuos de T₁ tardaron más días en la resolución completa de la diarrea, pero en la segunda semana todos los individuos no presentaron signología asociada a deshidratación.

El 100% de los individuos del grupo tratado con MTZ presentó vomito en el día 2, el día 7 se redujo a un 25% de individuos y solo un individuo presentó este síntoma, en contraste con los demás grupos, no se observó vomito. En efecto, esto concuerda con el hecho de que MTZ provoca efectos secundarios en su administración como náuseas, vómito y dolor abdominal.²⁰

Referente al análisis macroscópico de la materia fecal, las heces diarreicas predominaban al inicio del tratamiento en un 68.7%, con coloración amarillenta y olor desagradable, sin duda se asocia con la patogenia de la giardiosis canina, al inducir atrofia de las vellosidades, pérdida de función de la barrera del epitelio, aumento de permeabilidad y apoptosis de enterocitos que son eliminados hacia el lumen intestinal, acelerando el recambio celular y así provocar un desorden gastrointestinal con diarrea. Las heces tuvieron una notable mejoría en su aspecto al día 6, se observó heces blandas y pastosas con colo-

ración marrón en el 75% de los casos y 81.25% presentaba un olor normal. El día 15, 87.5% de las heces eran de consistencia pastosa con olor normal, color marrón. Estos datos presentan una cierta semejanza con lo descrito por Sotelo et al.²¹ en su estudio con canes positivos a *Giardia* spp., que presentaron en mayor frecuencia heces diarreicas (30.8%) y subsecuentemente heces pastosas (22.4%).

Con relación a la presencia de moco o sangre, 37.5%, la presencia de sangre 12.50% debiéndose a la inflamación e hipermotilidad celular producida por el protozoo. En lo que compete a los efectos adversos de NTZ no se reportó ninguno en esta investigación, aunque varios autores señalan casos de dolor abdominal¹⁰, náuseas en niños utilizando dosis más altas y únicas para la resolución de parasitosis intestinales, además Bances-García et al.⁸ mencionan hiporexia como efecto adverso sin restarle mayor importancia al dolor abdominal en los pacientes de estudio, por otra parte Rossignol et al.⁶ y Romero-Cabello et al.⁵ señalan en sus estudios que el dolor abdominal se resolvió en un tiempo menor a las 24 h.

Un aspecto importante en la epidemiología de las infecciones por *Giardia* spp., consiste en conocer la gama de hospedadores de diferentes especies y genotipos, de cómo se mantienen en la naturaleza y su potencial de transmisión cruzada. Siendo los animales domésticos y el ganado reservorios potenciales importantes de este parasito.²² Por otro lado la giardiosis es la enfermedad de transmisión hídrica más frecuentemente diagnosticada y, junto a la Criptosporidiosis, es el problema de salud pública más importante de los servicios públicos del agua en países en vías de desarrollo. El ganado infectado ha sido implicado hace mucho tiempo como fuente de la transmisión hídrica de giardiosis. No obstante, se

dispone de pocos datos de estudios epidemiológicos moleculares en sentido de responsabilizar a los animales domésticos de ser la fuente original de los brotes de transmisión hídrica, por cuyo motivo la fuente más probable reside en la contaminación con los desechos humanos en las aguas cloacales.²³

Esta parasitosis es de distribución cosmopolita, su frecuencia varía de acuerdo al nivel educativo de la población y de las condiciones sanitarias y climatológicas de cada región. De esta manera se presenta más en niños que en adultos, y en regiones tropicales que en zonas frías. La infección se adquiere por vía oral mediante la ingesta de alimentos y bebidas contaminadas con quistes de *Giardia* spp. El quiste es resistente en el agua potable, conservan su viabilidad en agua 8 °C por más de dos meses, a 21 °C hasta un mes y a 37 °C cerca de cuatro días.²⁴ Dentro del país existen escasos estudios sobre la incidencia de esta parasitosis, en uno de ellos²⁵ manifiesta que en la provincia de Morona Santiago se reportó una incidencia de 20% en caninos de 0 a 3 meses, 6% en caninos de 6 a 9 meses observando que este parásito afecta más a caninos en edades tempranas. En otros estudios, algunos perros y sus propietarios, que compartían el mismo hábitat, demostraron albergar aislados de *G. duodenalis* procedentes de la misma colección.²⁶

Debemos tener en cuenta que los animales pueden actuar como reservorios de la infección por *Giardia* spp., que en determinadas circunstancias puede diseminarse al humano, desde un punto de vista clínico la transmisión interhumana directa tiene una importancia máxima, especialmente en situaciones en las que la frecuencia de transmisión es elevada. La transmisión interhumana de giardiosis puede aparecer indirectamente a través de la ingestión accidental de quistes en el agua o en alimentos contaminados, o directamente en ámbitos en los que el grado de higiene puede estar menoscabado, como

guarderías o entornos de poblaciones de condición económica o social muy baja, donde la frecuencia de la transmisión es elevada y/o las condiciones son propicias a una transferencia directa de persona a persona.²⁷

La implementación de NTZ como tratamiento para giardiosis canina presenta eficacia del 97.9% al eliminar quistes de *Giardia* spp., al final del tratamiento, siendo la dosis eficaz 4 mg/kg BID por tres días. La eficacia de NTZ fue del 97.9 % en comparación con MTZ con 67.8 % al final del tratamiento. En cuanto a la sintomatología, los individuos tratados con NTZ presentaron una pronta resolución de diarrea desde el día 4 de consistencia blanda sin olor desagradable a excepción de T₁ que tardó más tiempo en mejorar la consistencia de las heces, empero este grupo presentó mayor porcentaje de deshidratación (8%), por otro lado no existió vomito ni fiebre en comparación con MTZ ya que el 100% de los individuos manifestaron vomito al día 2 siendo superior en la resolución de la diarrea con relación a T₁.

En esta investigación no se reportó ningún efecto adverso a NTZ siendo que el uso de este fármaco en caninos es seguro en animales que en humanos en casos de giardiosis.

Conflictos de intereses

La presente investigación ha cumplido normas éticas en el manejo de los animales, declaramos que no existen conflictos de interés.

Agradecimientos

Nuestro reconocimiento profundo a la Universidad Técnica de Ambato. Carrera de Medicina Veterinaria y Zootecnia, y a los propietarios de los caninos

los cuales son del sector Cevallos, por permitarnos realizar la investigación.

Aspectos Éticos

Todos los procedimientos para el tratamiento y cuidado de los caninos experimentales fueron aprobados por el Comité de Uso y Cuidado de Animales de la Universidad Técnica de Ambato (Ambato, Ecuador) y siguió las pautas establecidas para el bienestar animal por este comité.

Literatura citada

- Greene EG. Enfermedades infecciosas del perro y gato. 3^{ra} Ed. Buenos Aires: Inter-Medica; 2008.
- Plumb DC. Manual de farmacología veterinaria. 6^{ta} Ed. Buenos Aires: Inter-Medica; 2010.
- Gonzales Aguedo MA, Lopera Lotero WD, Arango Villa A. Manual de terapéutica. 18^{va} Ed. Medellín: Fondo Editorial; 2017-2018.
- Ortiz JJ, Ayoub A, Gargala G, Chegne NL, Favennec L. Randomized clinical study of nitazoxanide compared to metronidazole in the treatment of symptomatic giardiasis in children from Northern Peru. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15(9):1409-15. DOI: <https://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2036.2001.01066.x>
- Romero Cabello R, Robert Guerrero L, Muñoz García MR, Geyne Cruz A. Nitazoxanide for the treatment of intestinal protozoan and helminthic infections in Mexico. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1997;91(6):701-3. DOI: [https://dx.doi.org/10.1016/S0035-9203\(97\)90531-9](https://dx.doi.org/10.1016/S0035-9203(97)90531-9)
- Rossignol JF, Lopez Chegne N, Julcamoro LM, Carrion ME, Bardin MC. Nitazoxanide for the empiric treatment of pediatric infectious diarrhea. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2012;106(3):167-73. DOI: <http://www.dx.doi.org/10.1016/j.trstmh.2011.11.007>
- Liang XY, Li LD, Chen K, Zeng XZ, Li JH, Gong PT et al. The therapeutic effect of nitazoxanide on the dogs infected with *Giardia canis*. *Chin J Vet Sci* 2009;29(7):882-4.
- Bances Garcia FB, Rodríguez Diaz DR, Albuquerque Fernandez P, Paz Marchena A. Eficacia y seguridad de Nitazoxanida comparada con Albendazol en el tratamiento de Giardiasis sintomática en niños de Trujillo, Perú 2008-2009. *Rev Cient Cienc Méd* 2013;16(1):6-11.
- Pimentel FF, de Almeida AJ, de Oliveira FC, Ederli BB. Efeito do tratamento com nitazoxanida na criptosporidiose canina. *Arq Ciênc Vet Zool* 2013;14(2):107-12. DOI: <https://dx.doi.org/10.25110/arqvet.v14i2.2011.4143>
- Belkind Valdovinos U, Belkind Gerson J, Sánchez Francia D, Espinoza Ruiz M, Lazcano Ponce E. Evaluación de la nitazoxanida en dosis única y por tres días en parasitosis intestinal. *Salud Pública Méx* 2004;46(4):333-40. DOI: <https://dx.doi.org/10.1590/S0036-36342004000400008>
- Muir W, DiBartola S. Fluid therapy. En R. Kirk, *Current Veterinary Therapy VIII* editores. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co; 1983.p.33.
- Ettinger S, Feldman E. Tratado de medicina interna veterinaria. 6^{ta} Ed. McGraw Hill; 2007.
- Cordero del Campillo M, Rojo Vasquez FA. Parasitología veterinaria. 1^{ra} Ed. Madrid: McGraw-Hill/Interamericana de España SAU; 2000.
- Ayora Fernández P, Ochoa Castillo RC. Estudio de la prevalencia de giardia sp. en caninos (*Canis familiaris*) atendidos en las clínicas veterinarias de la ciudad de Loja [Tesis de Licenciatura]. [Loja]: Universidad Nacional de Loja; 2009-2011. p. 108. Recuperado a partir de: <http://dspace.unl.edu.ec/handle/123456789/5424>

15. Aldaz Montero F. Prevalencia de giardiasis en caninos, en la parroquia Ximena, sector el Guasmo de la ciudad de Guayaquil. [Tesis de Licenciatura]. [Guayaquil]: Universidad de Guayaquil; 2016. p. 31. Recuperado a partir de: <http://repositorio.ug.edu.ec/handle/redug/14295>
16. Barr SC, Bowman DD, Heller RL. Efficacy of fenbendazole against giardiasis in dogs. *Am J Vet Res* 1994;55(7):988-90.
17. Navone GT, Gamboa MI, Kozubsky LE, Costas ME, Cardozo MS, Sisliuaskas MN. Estudio comparativo de recuperación de formas parasitarias por tres diferentes métodos de enriquecimiento coproparasitológico. *Parasitol Latinoam* 2005;60(3-4):178-81. DOI: <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-77122005000200014>
18. Singh N, Narayan S. Nitazoxanide: A broad spectrum antimicrobial. *Med J Armed Forces India* 2011;67(1):67-8. DOI: [https://dx.doi.org/10.1016/S0377-1237\(11\)80020-1](https://dx.doi.org/10.1016/S0377-1237(11)80020-1)
19. Ali AAE, Abdelrahim ME, Elmoslami NA, Said ASA, Meabed MH. Comparison between nitazoxanide and metronidazole in the treatment of protozoal diarrhea in children. *Med Sci* 2014;3(2):1162-73. DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5455/medscience.2013.02.8117>
20. Bendesky A, Menéndez D. Metronidazol: una visión integral. *Rev Fac Med UNAM* 2001;44(6):255-9.
21. Sotelo H, Chavez A, Casas E, Pinedo R, Falcón N. Giardiasis y criptosporidiasis en caninos de los distritos del cono oeste de Lima Metropolitana. *Rev Investig Vet Perú* 2013;24(3):353-9.
22. Uribarren T. *Giardiasis y Giardiosis* [Internet]. Obtenido de Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, UNAM. [acceso 3 de Junio de 2016] Recuperado a partir de: <http://www.facmed.unam.mx/deptos/microbiologia/parasitologia/giardiasis.html>
23. Alcaraz, M. [Internet]. SEIMC. Obtenido de *Giardia y Giardiosis* [acceso 3 de Junio de 2016] Recuperado a partir de: <https://www.seimc.org/contenidos/ccs/revisionestematicas/parasitologia/Giardia.pdf>
24. Vásquez Tsuji O, Campos Rivera T. Giardiasis. La parasitosis más frecuente a nivel mundial. *Rev Centro Inv (Mex)* 2009;8(31):75-90.
25. Aucay M. Determinación de los parásitos zoonóticos (*Giardia canis* y *Toxocara canis*) en caninos en cuatro rangos de edad [Tesis de Licenciatura]. [Cuenca]: Universidad Politécnica Salesiana. Colombia; 2015. Recuperado a partir de: <https://dspace.ups.edu.ec/handle/123456789/8156>
26. Rodríguez V, Espinosa O, Carranza JC, Duque S, Arévalo A, Clavijo JA et al. Genotipos de *Giardia duodenalis* en muestras de niños de las guarderías del Instituto Colombiano de Bienestar Familiar y de perros en Ibagué, Colombia. *Biomedica* 2014;34(2):271-81. DOI: <https://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v34i2.1713>
27. Thompson RC. Giardiasis: Conceptos modernos sobre su control tratamiento. *Ann Nestlé* 2008;66:23-9.