

Evaluación del efecto de la Nitazoxanida comparada con el Placebo en pacientes con Flatulencia de la Consulta Ambulatoria de la Clínica Central de INPPARES-LIMA

Venero Nazario, Bremer¹

RESUMEN:

La Flatulencia es una molestia comúnmente asociada a los problemas funcionales digestivos, motivo de consulta gastroenterológica frecuente. Si bien la causa exacta de la flatulencia no está dilucidada; la microbiota fermentadora puede ser un factor etiológico importante. El presente trabajo tiene el objetivo de evaluar la eficacia de la Nitazoxanida (Noxon®), como agente con efecto sobre la microbiota, en el control de la sintomatología flatulenta en un grupo de la consulta ambulatoria. Se comparó con un grupo similar al que se le administró placebo.

El presente estudio es un ensayo clínico controlado con un diseño a doble ciego, en el que participan 120 pacientes con criterios de flatulencia, de los cuales a 60 se les administró Nitazoxanida 500mg, cada 12 horas por 3 días y a los 60 restantes Placebo cada 12 horas por tres días, luego de una semana fueron reevaluados y sometidos a un test de percepción de mejoría clínica (Jerome Frank).

Tanto el Nitazoxanida como el grupo placebo fueron similares en cuanto a edad, sexo, síntomas al ingreso, presencia de ansiedad, depresión y trastornos del sueño. En el grupo Nitazoxanida se encontró un promedio de puntaje de mejoría de 4.02 (75.31%) DS 0.94 y con placebo 2.35 (19.58%) D.S. 0.63. con porcentaje de error de 0.001. Siendo la percepción de mejoría global del grupo Nitazoxanida de 91.67% y del grupo placebo de 36.67%. Lo cual es estadísticamente significativo.

Se concluye que el uso de Nitazoxanida produce una percepción de mejoría en el síntoma flatulencia estadísticamente significativa comparado al placebo. Ese trabajo propone una nueva indicación terapéutica de la Nitazoxanida

Se encuentra una alta prevalencia de ansiedad, depresión y de trastornos del sueño en pacientes con flatulencia.

Palabras clave: flatulencia, fermentación, Nitazoxanida, Microbiota

Rev Gastroenterol Perú; 2007; 28: 30-36

ABSTRACT

Flatulence is a very common complaint related to functional gastrointestinal disorders. We know functional disorders is the main cause of consultation in gastroenterology offices. We don't know the exact reason of flatulence, but the intestinal fermentative microbiota could be an important etiologic factor. The objective of the study is to evaluate the effectiveness of the Nitazoxanida, on the clinical improvement of the flatulence in a group of patients of ambulatory consultation with respect to another group that receives placebo.

The present article, is a controlled randomized clinical study designed to double blind, in whom 120 patients with flatulence criteria participate, of which 60 patients received Nitazoxanida 500mg, every 12 hours by 3 days, and the next 60 patients received placebo every 12 hours by 3 days, after one week were reevaluated, and they were put under a test of perception about clinical improvement (Jerome Frank).

¹ Médico gastroenterólogo Clínica Central INPPARES.

The Nitazoxanida group and the placebo group were very similar in age, sex, symptoms to the entrance, presence of anxiety, depression and upheavals of the dream. In the Nitazoxanida group was an average of improvement of 4,02 (75,31%) DS 0,94 and with placebo 2,35 (19,58%) D.S. 0.63. with percentage of 0.001 error. Being the perception of global improvement in the Nitazoxanida group 91,67% and in the placebo group 36,67%. Which is statistically significant.

The study conclude that Nitoxanide group produce a significative improvement in the perception of relief of flatulence in comparison to the placebo group. The study sets out a new therapeutic indication of the active principle Nitazoxanide, in flatulence. We found is a high prevalence of anxiety, depression and of upheavals of the dream in patients with flatulence.

KEY WORDS: Flatulence, fermentation, Nitoxanide, Microbiota

INTRODUCCIÓN

La flatulencia es un síntoma muy frecuente en la práctica clínica, en una revisión reciente sobre problemas relacionados con gas en el tracto digestivo, se puntualizó que, hasta el momento, es imposible saber con certeza si síntomas de flatulencia, especialmente meteorismo o sensación de distensión abdominal, son debidos realmente a producción excesiva de gas por microbiota colónica y parásitos, a alteraciones en la motilidad del tracto gastrointestinal, o a hipersensibilidad ante la presencia de gas en el intestino. (1) En estudios in vitro se ha demostrado que existe una flora generadora de mayor fermentación y gas en pacientes con flatulencia. (2,3)

Se ha venido estudiando en nuestro medio la fermentación intestinal desde 1977 (4), los gases del tracto digestivo provienen de la ingestión de aire, difusión desde la circulación, interacción de las secreciones digestivas y fermentación intestinal. El promedio de gas liberado por un humano adulto es de 0.5 a 1.5 litros medidos a nivel del mar, o el equivalente a un número de flatos rectales de 12 a 25 veces al día. Un mecanismo muy importante en la formación de gases radica en la fermentación intestinal por bacterias, sobre todo coliformes y anaerobias, que fermentan en el íleon terminal y el colon, residuos de carbohidratos de los alimentos que escapan de ser digeridos y absorbidos en las partes altas del tracto digestivo. (1,2 4-6) La fermentación da lugar a CO₂ y H₂ y por acción bacteriana CH₄, pero sólo en el colon. Las bacterias colónicas que fermentan los carbohidratos tanto exógenos, esto es, procedentes de los alimentos, como endógenos, procedentes de la mucina, son enterobacterias (especialmente *Escherichia coli*) y bacterias anaerobias (especialmente *Clostridium* y bacteroides) (1-2, 4, 7)

León Barúa y colaboradores (2) sospecharon que quizás pacientes con flatulencia tienen realmente una flora intestinal con gran capacidad fermentativa, que metaboliza intensamente y por tanto, agota los sustratos fermentables

a su disposición. Por largos años in vitro no se podía demostrar fermentación de heces de pacientes con flatulencia. De este modo se pusieron a prueba muestras de heces de pacientes con flatulencia y se añadió lactulosa nuevo sustrato sujeto de fermentar, por bacterias coliformes y anaerobias que se encuentran en mayor proporción en pacientes con flatulencia, dando altos rangos de fermentación.

El metronidazol con comprobado efecto en casos de sobrepoblación bacteriana, inclusive in vivo, puede ser prescrito únicamente por pocos días debido a su poca tolerancia, el bismuto ha demostrado mejoría parcial y hay que darlo por tiempo más prolongado. También se han estudiado los prebióticos los cuales son oligosacáridos no digeribles sin embargo aumentan la flatulencia. (8) Los probióticos tales como el *Lactobacillus casei* y *plantarum*, han demostrado, que pueden mejorar la digestión en casos de intolerancia a la lactosa, y disminuir la flatulencia post diarrea por *E. coli*, por que restaura el balance de la flora. (9)

Se ha realizado un estudio con Rifaximina, (antibiótico usado en diarrea por *E. coli*) con buenos resultados tanto en USA, España y El Salvador, demostrando la disminución de la flatulencia en pacientes con Síndrome de Intestino Irritable post infeccioso. (10) Ala Sharara realizó un estudio al azar doble ciego con 124 pacientes con SII con síntoma de dolor, flatulencia y distensión abdominal se le administró Rifaximina v/s placebo hallándose una mejoría de 41% contra 23% con placebo. (11)

La Nitazoxanida es un derivado nitrotiazol con efectividad potenciada y baja toxicidad en comparación a otros imidazólicos con anillo nitroimidazólico que no posee efecto mutagénico, si bien es cierto se le atribuye efecto antiparasitario también se publicaron trabajos que le atribuyen efectos antibacterianos sobre el *Helicobacter pylori*, bacteroides, coliformes, anaerobios, etc. (12). La dosis es 500mg cada 12 horas por tres días y la tolerabilidad es mejor que con metronidazol y siendo el espectro mayor sobre bacterias anaerobias y parásitos sería una droga que reúne suficientes

criterios para tratar la fermentación como causa de flatulencia. (13)

Los objetivos de este estudio son: Evaluar la eficacia de la Nitazoxanida sobre la mejoría clínica de la flatulencia en un grupo de pacientes de consulta ambulatoria respecto a otro grupo que recibe placebo y evaluar el cuadro clínico del paciente con flatulencia.

MATERIAL Y MÉTODOS

El presente estudio es un ensayo clínico controlado con un diseño a doble ciego en el que se calculó la muestra tomando en cuenta un nivel de confianza de 99% y una potencia de 90%, donde los valores de la media de ambos grupos señalo un puntaje de percepción de mejoría de 4.18 y 2.13, una desviación estándar mayor de 0.88, lo cual estableció un tamaño mínimo de 20 sujetos en cada grupo sin embargo, se deseaba que la muestra fuera mas extensa para aportar datos con significancia estadística sobre otros aspectos de la flatulencia.

Se evaluaron 126 pacientes que acudieron a la consulta ambulatoria entre los 18 y 70 años de edad con síntomas de flatulencia de mas de tres meses de evolución, con los siguientes criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de inclusión:

- Eructación excesiva: eliminación de gas por la boca constante y/o ruidosamente incluso mucho después de la ingesta de alimentos.
- Meteorismo: Sensación de distensión abdominal relacionada con gas, con o sin evidencia de balonamiento.
- Expulsión de exceso de gas por vía rectal. Mayor de 2000ml por día o 26 expulsiones de gas por día.

Criterios de exclusión

- Pacientes menores de 18 años y mayores de 75 años
- Pacientes con alteraciones neurológicas
- Parasitológico seriado positivo
- Diarrea aguda, persistente o crónica.
- Pacientes terminales
- Síndrome de Intestino irritable
- Uso de antibióticos recientemente
- Uso de procinéticos, antiespasmódicos, enzimáticos y moléculas similares a simeticona, dimeticona, magaldrato. (si hay necesidad de darlos, suspender por una semana hasta que se complete el tratamiento de tres días con nitazoxanida y sean evaluados al sétimo día)

Se les explicó a los pacientes la naturaleza del estudio y firmaron un consentimiento informado (Anexo 1). Al ingresar al estudio se llenaron los inventarios de ansiedad y depresión y una ficha de ingreso de recolección de datos (Anexo 2) en la cual se registró el código del sobre sellado que les era entregado al azar el cual contenía Nitazoxanida o placebo. Al cabo de una semana fueron reevaluados aplicándose la escala de percepción de mejoría clínica de Jerome Frank. (Anexo 3)

- Escala de percepción de mejoría clínica de Jerome Frank
 - o Mucho mejor
 - o Mejor
 - o Un poco mejor

- o Igual
- o Peor

La asignación de valores para objeto de cuantificación y conteo se asigno de manera similar a la que ejecutó Jerome Frank.: Mucho mejor (5), Mejor (4), Un poco mejor (3), Igual (2), Peor (1).

La escala de Jerome Frank se viene usando desde el año 1967 en múltiples estudios sobre valoración de mejoría clínica y ha sido validada en publicaciones internacionales americanas y europeas. (14)

Luego de completados 126 pacientes se rompió el ciego, y se realizo el análisis estadístico. Seis pacientes se retiraron del estudio, tres por presentar reacciones adversas medicamentosas, dos porque descontinuaron el tratamiento, y uno porque no pudo contestar el test de Jerome Frank.

RESULTADOS

Se presentan a continuación cuadros comparativos de las características de los grupos Nitazoxanida y placebo tanto en edad, sexo, síntomas al ingreso, demostrando que no existe diferencia significativa entre ambos grupos y por tanto son adecuados para el estudio.

Tabla I. Pacientes de grupo nitazoxanida y placebo por edades

EDADES	CONTROL	%	PLACEBO	%
18 - 20			2	3.3%
21 - 30	12	20.0%	16	26.7%
31 - 40	17	28.3%	13	21.7%
41 - 50	12	20.0%	10	16.7%
51 - 60	14	23.3%	11	18.3%
61 - 70	5	8.3%	8	13.3%

TABLA II. Pacientes con flatulencia por grupos de edad

EDADES	TOTAL	%
18 - 20	2	2%
21 - 30	28	23.30%
31 - 40	30	25.00%
41 - 50	22	18.33%
51 - 60	25	20.83%
61 - 70	13	10.83%
TOTAL	120	100%

Como se puede observar la mayoría de pacientes se ubican entre los 21 y 60 años, teniendo un comportamiento similar tanto los pacientes del grupo Nitazoxanida como del grupo placebo. La prueba de Chi cuadrado de Pearson dio como resultado un $p=0.46$ con un porcentaje de error de 0.32, no existiendo diferencia significativa entre ambos grupos.

GRAFICO I
Pacientes de grupo Nitazoxanida y placebo por grupos de edad

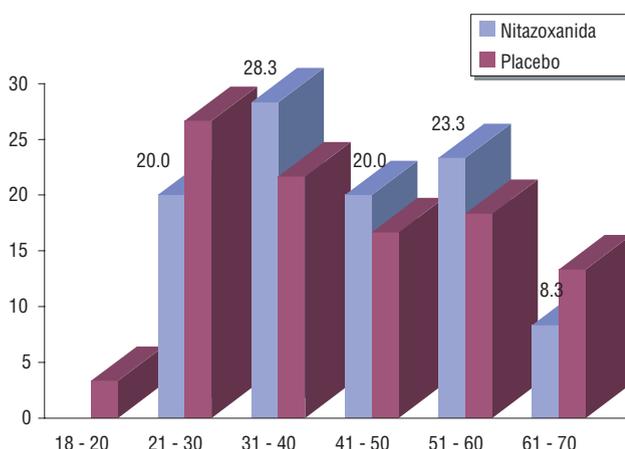
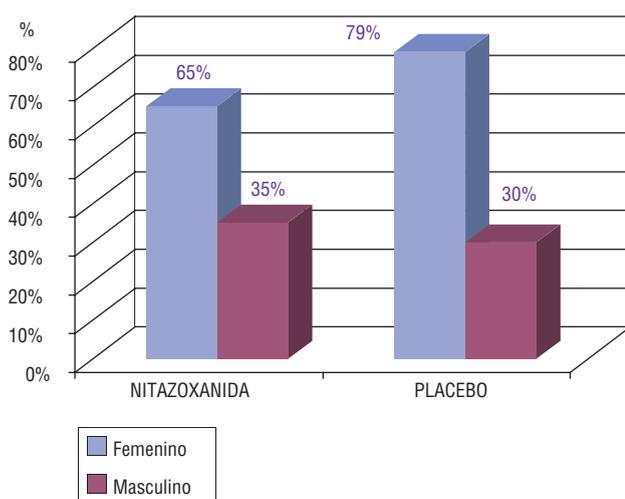


TABLA III. Pacientes de grupo nitazoxanida y placebo por sexo

SEXO	CONTROL	%	PLACEBO	%
Femenino	40	65%	40	70%
Masculino	20	35%	19	30%
TOTAL	60	100%	59	100%

GRAFICO II
Pacientes del grupo nitazoxanida y placebo por sexo



En la comparación del grupo Nitazoxanida v/s placebo en cuanto a sexo tampoco se encontró diferencia significativa la prueba de Chi cuadrado de Pearson dio un $p=0.56$ y porcentaje de error de 0.35. En la tabla III podemos observar que el sexo femenino predomina entre los 120 pacientes con flatulencia encontrando 67.5% de predominio del sexo femenino.

TABLA IV. Percepción de síntomas del paciente con flatulencia

SINTOMAS	%	N° DE PACIENTES
Flatos	87.50%	105
Molestia postprandial	82.50%	99
Borgborismos	59.16%	71
Eructos	38.33%	46
Dolor tipo ulceroso	12.50%	15

Esta Tabla nos acerca al cuadro clínico que presenta un paciente con flatulencia, predominando la sensación de molestia postprandial asociada a la presencia de gas 82.5%, que el dolor tipo ulceroso (12.5%), mucho más frecuente la eliminación de gas por vía rectal 87.5%, que por vía alta 38.3%. De la misma forma el valor de p en todos los síntomas fue menor de 5%, con porcentaje de error menor de 0.45. No encontrando diferencias significativas en ambos grupos.

GRAFICO III
Síntomas asociados del paciente con flatulencia

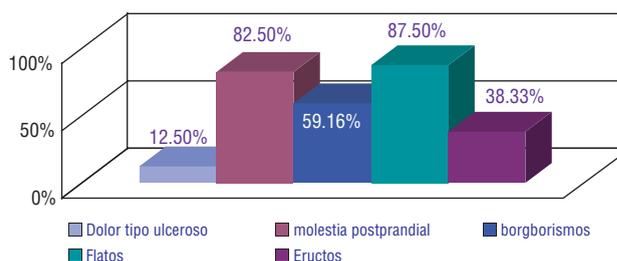
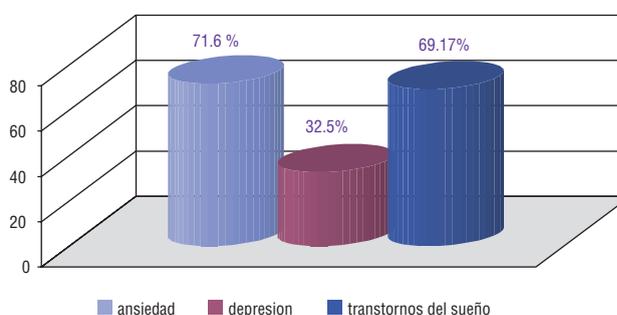


TABLA V. Ansiedad, depresión y trastornos del sueño asociados a pacientes con flatulencia

Ansiedad	86	71.60%
Depresión	39	32.50%
Trastornos del sueño	83	69.17%

GRAFICO IV
Ansiedad, depresión y trastornos del sueño asociados a pacientes con flatulencia



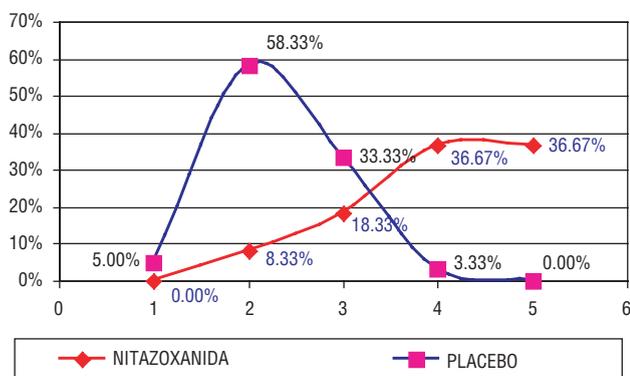
Como se puede apreciar en la tabla V y el cuadro IV, se encontró una alta prevalencia de ansiedad 71.6%, depresión 32.5% y trastornos del sueño en 69.17%, estos parámetros fueron analizados con inventarios, para ansiedad, (INVAN) con puntajes hasta 160 puntos, depresión (INSIDEP), conteniendo 40 preguntas con puntaje de hasta 20 puntos (se adjuntan inventarios) Estos inventarios son guías para decidir la evaluación por test de Hamilton para ansiedad o inventario de Bell para depresión.

TABLA VI. Percepción de mejoría clínica por escala de jerome frank en grupo nitazoxanida v/s placebo

ESCALA DE PERCEPCIÓN MEJORÍA DE JEROME FRANK	NITAZOXANIDA	PLACEBO
5	36.67%	0.00%
4	36.67%	3.33%
3	18.33%	33.33%
2	8.33%	58.33%
1	0.00%	5.00%

GRAFICO V

Escala de percepción de mejoría clínica de grupo nitazoxanida v/s placebo



Como mencionamos anteriormente la escala se mide reemplazando los síntomas de mejoría por valores numéricos, podemos observar el mayor porcentaje de mejoría por encima de 3 (mejor) 18.33% a predominio del puntaje 4 (mucho mejor) 36.67% en el grupo Nitazoxanida, y un altísimo porcentaje del grupo placebo se instala en el puntaje 2 (igual) 58.33%. La prueba de Chi cuadrado de Pearson para este grupo es de 39% siendo el porcentaje de riesgo de 0.001%, siendo altamente significativa.

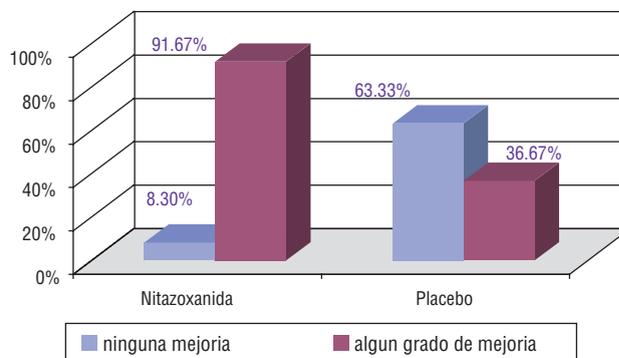
TABLA VII. Mejoría global de grupo nitazoxanida v/s placebo

	Nitazoxanida	%	Placebo	%
ninguna mejoría	5	8.30%	38	63.33%
algún grado de mejoría	55	91.67%	22	36.67%
	60	100%	60	100%

El porcentaje de mejoría global (suma de valores 3, 4 y 5) para el grupo Nitazoxanida es de 91.67% y para el placebo es 36.67%. Como se puede observar en la tabla VII y en el gráfico VI.

GRAFICO VI

Mejoría global de grupo nitazoxanida v/s placebo



Además cabe mencionar que se presentaron 3 pacientes (2.4%) con reacciones adversas medicamentosas tipo intoxicación, por lo que se suspendió el tratamiento y 18 pacientes reportaron otras reacciones adversas: 12 reportes (9.52%) de deposiciones sueltas una o dos veces al día, 15 reportes (11.9%) presentaron dolor abdominal leve, sin necesidad de suspender la medicación. En total una prevalencia de 14.28% de pacientes.

DISCUSIÓN:

En casos de enfermedades funcionales es indispensable contrastar el efecto de un principio activo, en este caso Nitazoxanida, frente a un placebo, lo cual se corrobora con el hallazgo de un porcentaje de mejoría global de 36.67% con placebo, lo que nos hace pensar que el altísimo porcentaje de mejoría global en el grupo Nitazoxanida 91.67%, debe ser un poco menor, a pesar de seguir siendo estadísticamente significativo, pues es dependiente del efecto relación medico-paciente, y del estado emocional y afectivo del paciente. En este caso de pacientes con flatulencia, encontramos alta prevalencia de ansiedad (71.6%), lo que a nivel mundial es de 5 a 17% en pacientes de medicina general, no necesariamente con somatización; por tanto la intensidad del síntoma y la sensación de mejoría pueden estar siendo dependientes del grado de ansiedad del paciente, lo cual es medido por el placebo.

Si buscamos presencia de depresión en otras patologías hallaremos por ejemplo una prevalencia de depresión de 26.7% en pacientes con Síndrome de Intestino Irritable, en Lima. (15). Y en nuestro estudio la prevalencia de depresión es moderadamente alta (32.5%) comparada con la anterior.

El estudio comparativo de los dos grupos, Nitazoxanida y placebo son similares en edad, sexo, presentación de síntomas asociados a flatulencia, ansiedad y depresión, por

tanto como lo había mencionado León Barúa, se debe considerar a la flatulencia como un conjunto de signos y síntomas presentándose como síntomas principales: la presencia de flatos (87.5%), molestia post prandial (82.5%), borgorismos (59.16%), eructación (38.33%) ,y dolor tipo ulceroso (12.5%), a lo que se añade como signos, el balonamiento que puede acompañar en algunos pacientes a la sensación de gas (86.40%).

Benno(3) del Riken Discovery Research Institute, ha estudiado por 30 años la microbiota obteniendo 300 a 500 tipos de bacterias clonadas de ADN de las heces, nunca antes aisladas ni cultivadas, casi en su totalidad anaerobios , encontrando que la probabilidad de repetir un mismo tipo de bacterias por dos humanos es casi de 1 en 30, y que cada alteración bioquímica o trastorno agudo o crónico, pueden alterar esta microbiota , por un lapso corto o muy prolongado. Al estudiar mujeres estreñidas descubrió una microbiota común anaerobia y fermentadora, lo cual nos hace pensar que no solo podría usarse este principio activo para flatulencia pura, sino también para estreñimiento asociado a flatulencia y como en el caso de los hallazgos de Ala Sharara(11) en flatulencia asociada a síndrome de intestino irritable.

Los trabajos con Rifaximine han dado buenos resultados no solo en pacientes con flatulencia por dispepsia funcional, o con síndrome de intestino irritable sino también con pacientes diabéticos y post tratamiento con antibióticos debido a que la alteración del pH del colon puede predisponer al crecimiento de bacterias fermentadoras, donde no todos los probióticos tienen la capacidad de impedir el crecimiento de bacteroides, sino todo lo contrario, por tanto eliminar una buena proporción de estas bacterias fermentadoras antes de administrar probióticos sería una buena medida.

Debido a que el estudio demora mas de dos años podemos decir que algunos de los pacientes casi un 60% del grupo Nitazoxanida volvieron a la consulta luego de un promedio de 6 meses asintomáticos, sin embargo la mitad de ellos luego de la evaluación de los inventarios psicológicos, se les recomendó al terminar el estudio que recibieran tratamiento para ansiedad o depresión. Sin embargo, la respuesta es mas sostenida que con pro cinéticos o enzimáticos, que vienen asociados a ansiolíticos. A los pacientes que vienen a su control luego de un periodo largo asintomático les estamos asociando probióticos al tratamiento con Nitazoxanida para mantener una mejoría mas sostenida, lo cual será motivo de otro trabajo.

CONCLUSIONES

Queda claro que los grupos en estudio son altamente semejantes.

Podemos concluir de este trabajo de investigación tres alcances, el primero es la propuesta de una nueva indicación terapéutica para la molécula Nitazoxanida, utilizada habitualmente como antiparasitario; el segundo aporte es el estudio de la flatulencia como síndrome, propuesto con anterioridad por el León Barúa, pues como vemos siempre la flatulencia viene acompañada de un conjunto de signos y síntomas, los

cuales se presentan de una manera muy constante. El tercer aporte es el esbozo de una tendencia a trastornos emocionales asociados, que si bien es cierto presentan es este trabajo un alta prevalencia, deberían ser materia de otro estudio utilizando instrumentos de mayor validación, en asociación con especialistas en Psiquiatría. Llama la atención, los trastornos del sueño que no han sido bien estudiados con esta asociación a enfermedades digestivas funcionales.

Agradecimiento

Al Dr. Raúl León Barúa por su asesoría.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. LEÓN-BARÚA R. Flatulencia. Revista de Gastroenterología del Perú. 2002; 22:234-42.
2. WONG ALCÁZAR C, LEÓN- BARÚA R, ÁLVAREZ DE ROIG M. Fermentación fecal basal y con lactulosa en pacientes con flatulencia. Revista de Gastroenterología del Perú. 2004; 24:123-26.
3. BENNO, YOSHIMI. Application of the Particular Human Intestinal Microbiota Profile to Disease Precaution. Riken Discovery Research Institute. Riken News N° 272 February 2004
4. LEÓN-BARÚA R, ZAPATA-SOLARI C. Fermentación fecal en el meteorismo. Acta de Gastroenterología Latinoamericana. 1977;7:251-59.
5. LEÓN-BARÚA R, TELLO-CASANOVA R. Mucina: un probable substrato endógeno de fermentación intestinal. Acta de Gastroenterología Latinoamericana. 1984; 14: 279-83.
6. TALLEY N, SILVERSTEIN M, AGREUS L, et al. AGA technical review: evaluation of dyspepsia. Gastroenterology. 1998;114:582.
7. LEÓN-BARÚA R, TELLO-CASANOVA R. Control de la fermentación fecal con paramomicina y metronidazol. Archivos de Gastroenterología. 1982; 19: 120-26.
8. SANDRA J. M, TEN BRUGGENCATE, INGEBORG M. J., BOVEE-LOUDENHOVEN, MISCHA L. G. LETTINK-WISSINK, et al. Dietary Fructooligosaccharides Affect Intestinal Barrier Function in Healthy Men. J. Nutr. 2006 136: 70-74.
9. DI STEFANO M, STROCCHI A, MALSERVISI S, VENETO G, FERRIERI A, CORAZZA GR. Non-absorbable antibiotics for managing intestinal gas production and gas-related symptoms. Aliment Pharmacol Ther. 2000; 14: 1001-08.
10. CHINYU G. SU, M.D, FATEN ABERRA, MD, GARY R, LICHTENSTEIN. Utility of the nonabsorbed (<0.4%) antibiotic Rifaximin in gastroenterology and hepatology. Gastroenterology and Hepatology. 2006; 2:(3) 123-28
11. ALA I. SHARARA, M.D., FACP, ELIE AOUN, MD, HEITHAM ABDUL-BAKI, RAWAD MOUNZER,

SHAFIK SIDANI. A randomized double –blind placebo –controlled trial of rifaximin in patients with abdominal bloating and flatulence. American Journal of Gastroenterology. 2006; 101 (2): 326-333

12. GUTTNER Y, WINDSOR HM, VIALA CH y col. Utilidad de la nitazoxanida para el tratamiento del Helicobáctér pylori. Estudio de evaluación de la susceptibilidad in vivo e in vitro de aislamiento clínico de este microorganismo. Antimicrobial agents and Chemotherapy. 2003;47 (12): 3780-3783
13. LEVITT MD, LASSER RB, SCHWARTZ JE, et al. Studies of a flatulent patient. N Engl. J. Med .1976; 295: 260–62.
14. JEROME D. FRANK. Target Complaints as criteria of Improvement. American Journal of Psychotherapy. 1966;20 (1)184-92
15. LEÓN-BARÚA R, BERENDSON-SEMINARIO R, BIBER-POILLEVARD M. Reevaluación clínica, experimental y filosófica de la dispepsia. Diagnóstico 2000; 39 (5):266-69.

ANEXO 1

CONSENTIMIENTO INFORMADO

TRABAJO DE INVESTIGACION: EFECTO DELA NITAZOXANIDA V/S PLACEBO EN PACIENTES CON FLATULENCIA DE CONSULTA AMBULATORIA IMPARES 2005-2007

Usted es un paciente que sufre de flatulencia, por lo cual ha sido elegido para participar en un estudio de investigación que consiste en la administración de un medicamento cuyo nombre comercial es Noxom y contiene un principio activo llamado Nitazoxanida de 500mg, que se usa en casos de parasitosis, en este estudio se usara con la finalidad de eliminar la llamada flora bacteriana que produce fermentación en el intestino aumentando el volumen de gas intestinal.

Usted tendrá la opción de tomar el medicamento, o el llamado placebo, (sustancia inocua que no contiene Nitazoxanida, la dosis será de 500mg cada 12 horas por tres días, y luego de una semana cuando venga a su control se le aplicara un test con preguntas acerca de si hubo o no mejoría de sus síntomas y el respectivo examen físico de control.

La nitazoxanida ha sido usado por muchos años como antiparasitario pudiendo ocasionar algunas veces molestias abdominales tipo retortijón, deposiciones sueltas, y orinas amarillas, lo cual no interfiere con sus actividades diarias.

Yo,....., con DNI estoy enterado de la naturaleza del estudio y acepto participar en el.

Lima,..... de..... del 200....

Firma

ANEXO 2

FICHA DE INGRESO

CODIGO DE MEDICAMENTO

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN : EFECTO DE LA NITAZOXANIDA V/S PLACEBO EN PACIENTES CON FLATULENCIA DE CONSULTA AMBULATORIA INPPARES LIMA 2005-2007

Nombre:.....

Fecha.....

Edad:.....Sexo.....Teléfono.....

Fecha de control.....

CUADRO CLINICO:

Tiempo de enfermedad:

Sensación de distensión abdominal: (si) (no)

Sensación de gas sin distensión: (si) (no)

Eliminación de gas vía rectal: ()

Eructos: ()

Molestia abdominal calma con alimentos: (si) (no)

Molestia abdominal provocada por los alimentos: (si) (no)

Estreñimiento: () tiempo:.....

Ruidos abdominales()

Otros síntomas:.....

Alimentos que provocan flatulencia (4):.....

Parasitológico seriado positivo a:

Endoscopia hallazgos

Ansiedad () Depresión () Stress () alteración del sueño ()

Examen Físico:

.....

ANEXO 3

FICHA DE CONTROL

CODIGO DEL MEDICAMENTO:.....

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN : EFECTO DE LA NITAZOXANIDA V/S PLACEBO EN PACIENTES CON FLATULENCIA DE CONSULTA AMBULATORIA. IMPARES LIMA 2005-2007

NOMBRE:.....

FECHA:.....

PARÁMETROS DE MEJORIA CLINICA (TEST DE JEROME FRANK) CON RESPECTO A LA FLATULENCIA EL PACIENTE SE SIENTE:

MUCHO MEJOR ()

MEJOR ()

UN POCO MEJOR ()

IGUAL ()

PEOR ()

EXAMEN FISICO:

.....

.....

REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS:

.....

.....