

# Uso de la nitazoxanida en el tratamiento de niños infectados con *Giardia Lamblia*

**Autores** Rodolfo Devera, Adriana Finali, José Casares, Mayra Risco, Ana Farias, Luisa Ortega, Ytalia Blanco, Iván Amaya, Ixora Requena

**Afiliaciones** Grupo de Parasitosis Intestinal, Departamento de Parasitología y Microbiología, Escuela de Ciencias de la Salud, Universidad de Oriente, Ciudad de Bolívar, Estado Bolívar, Venezuela.

Revista GEN (Gastroenterología Nacional) 2015;69:(1):7-12. Sociedad Venezolana de Gastroenterología, Cara-cas, Venezuela. ISSN 0016-3503.

Autor correspondiente: Rodolfo Devera.

Correo-e: rodolfodevera@hotmail.com

## Resumen

**Introducción:** La nitazoxanida es una nueva droga que ha mostrado ser útil contra diversos protozoarios intestinales incluyendo *Giardia lamblia*. Sin embargo, hay pocos trabajos al respecto a nivel nacional y regional. Se realizó un estudio para comprobar la utilidad terapéutica de la nitazoxanida en niños infectados con *G. lamblia*, habitantes de Ciudad Bolívar, estado Bolívar. **Pacientes y métodos:** Se diagnosticaron y seleccionaron 21 casos de niños parasitados con *G. lamblia* y fueron tratados con nitazoxanida, después se realizaron 3 controles post-tratamiento a los 7, 15 y 21 días mediante los métodos coproparasitológicos de examen directo, Kato y sedimentación espontánea. **Resultados:** El porcentaje global de cura parasitológica fue de 37,5% (6/16) constituidos por 6 niños en quienes se erradicó el parásito posterior al tratamiento. De este análisis se excluyeron 5 niños de los 21 tratados debido a que no acudieron a uno o más controles post-tratamiento. Ninguno de los niños que recibieron el tratamiento con nitazoxanida presentó efectos adversos. **Conclusión:** En el grupo estudiado y debido a su bajo porcentaje de cura parasitológica, la nitazoxanida no parece ser la droga de elección y su uso debería reservarse en casos de falla terapéutica del metronidazol o cuando exista intolerancia a esta droga.

**Palabras clave:** *Giardia lamblia*, tratamiento, nitazoxanida, niños.

## USE OF NITAZOXANIDE IN THE TREATMENT OF CHILDREN INFECTED WITH *GIARDIA LAMBLIA*

### Summary

**Introduction:** Nitazoxanide is a new drug that has shown to be helpful against various intestinal protozoa including *Giardia lamblia*. However, there are few studies on the subject at national and regional scopes. A study was conducted to test the therapeutic utility of nitazoxanide in children infected with *G. lamblia*, citizens of Ciudad Bolívar, Bolívar state. **Patients and methods:** Were diagnosed and selected 21 cases of children parasitized *G. lamblia* and they were treated with nitazoxanide, then 3 post-treatment controls at 7, 15 and 21 days using the methods of direct parasitological examination, Kato and spontaneous sedimentation were performed. **Results:** The overall percentage of parasitological cure was 37.5 % (6/16) consisting of 6 children in whom posttreatment parasite was eradicated. From this analysis, 5 of the 21 treated children were excluded because they did not attend one or more post-treatment controls. None of the children who received treatment with nitazoxanide presented adverse effects. **Conclusion:** In the group studied, and due to their low percentage of parasitological cure, nitazoxanide not appear to be the drug of choice and should be reserved for use in cases of therapeutic failure or when there is intolerance to metronidazole.

**Key words:** *Giardia lamblia*, treatment, nitazoxanide, children.

## Introducción

*Giardia lamblia* es el agente etiológico de la giardiasis, una parasitosis intestinal común y de gran trascendencia clínica, pero que generalmente no se piensa en ella al momento de evaluar al paciente. La giardiasis puede provocar ausentismo escolar y laboral llevando a baja productividad; además afecta el estado nutricional de los niños, su crecimiento y de-sarrollo.<sup>1-3</sup>

En general, como en otras parasitosis intestinales, la giardiasis se le considera un marcador de atraso sociocultural. Es más frecuente en países subdesarrollados, siendo la población infantil la más susceptible debido a su inmadurez inmunológica y al poco desarrollo de hábitos higiénicos.<sup>4,5</sup>

Uno de los aspectos más controvertidos de la parasitosis es su tratamiento. Se sabe que el medicamento de elección es el Metronidazol el cual se administra por peso 3 veces al día por cinco días, lo cual determina muchas fallas terapéuticas por falta de adhesión al tratamiento. Otra droga alternativa es el Secnidazol que ha mostrado ser tan eficaz como el metronidazol y tiene la ventaja de aplicarse en dosis única y tiene una mejor tolerancia por parte del paciente. Sin embargo, su elevado costo es uno de sus mayores desventajas. El metronidazol suele tener efectos adversos que a veces determinan la suspensión del medicamento.<sup>6,7</sup> La nitazoxanida es una nueva droga que ha mostrado ser útil tanto in vitro como in vivo contra diversos protozoarios intestinales incluyendo *G. lamblia*.<sup>8-12</sup> Sin embargo, hay pocos trabajos al respecto tanto a nivel mundial, nacional como regional, es por ello, que se realizó un estudio para comprobar la utilidad terapéutica de la nitazoxanida en niños infectados con *G. lamblia*, habitantes de Ciudad Bolívar, municipio Heres del estado Bolívar.

## Pacientes y métodos

### Tipo de Estudio

La investigación fue de tipo transversal y constó de tres etapas: Etapa 1. Diagnóstico de los casos de infección por *G. lamblia* en los niños en edad pre-escolar y escolar.

Etapa 2. Administración de la nitazoxanida a la dosis recomendada por el laboratorio fabricante, en todos aquellos niños cuyos padres y/o representantes otorgaron el consentimiento por escrito.

Etapa 3. Evaluación coproparasitológica a los 7, 15 y 21 días post-tratamiento aplicando las mismas técnicas empleadas en el diagnóstico inicial de los casos.

### Área de Estudio

Ciudad Bolívar es la capital del estado Bolívar y del Municipio Heres, ubicado al norte del estado. Estudios previos han mostrado que la prevalencia de *G. lamblia* se ha mantenido entre 10 y 25% en la población escolar.<sup>3</sup> Es por ello que para el diagnóstico de los casos de utilizaron 4 escuelas, localizadas en comunidades que por sus características ecológicas y socio-sanitarias pudieran diagnosticarse muchos casos de infección por *G. lamblia*.

Las escuelas escogidas fueron:

1. Unidad Educativa (U.E.) "José Antonio Páez", perteneciente al Núcleo Escolar Rural (NER) No. 528 Guaimire, ubicada en el Sector Villas del Sur, ubicado en la Avenida Perimetral al frente del Ambulatorio Cuyuni al noroeste de Ciudad Bolívar. Matrícula para el periodo escolar 2007-2008: 128 niños (14 pre-escolares y 114 escolares).
2. Unidad Educativa Bolivariana (U.E.B.) Las Flores, del Núcleo Escolar Rural (NER) No. 582 Guaimire, en el Sector Las Flores, del Perú Viejo, al norte de Ciudad Bolívar. Matrícula para el periodo escolar 2008-2009: 168 niños (19 pre-escolares y 149 escolares).
3. Unidad Educativa Nacional Rural (UENR) "19 de Abril", perteneciente también al Núcleo Escolar Rural (NER) No. 582, ubicada en el asentamiento campesino 19 de abril, ubicado en el lado derecho de la Avenida Ciudad Bolívar-Puerto Ordaz, Km. 6. Matrícula para el periodo escolar 2008-2009: 200 niños (56 pre-escolares y 144 escolares).
4. Escuela Básica Nacional Los Próceres II. Ubicada en la margen derecha de la Av. Bolívar en sentido al barrio Villa Bolívar, a la altura del Sector Cruz Roja, en la Urbanización Los Próceres. Matrícula para el año escolar 2009-2010: 526 alumnos.

## Universo y Muestra

El universo estuvo formado por 1020 niños matriculados en las 4 escuelas (89 pre-escolares y 933 escolares). La muestra la conformaron todos aquellos niños que fueron evaluados coproparasitológicamente y que resultaron parasitados por *G. lamblia* y cuyos padres o representantes dieron su consentimiento por escrito para participar del estudio.

## Recolección de datos

Se utilizó una ficha de recolección de datos de identificación, clínicos y epidemiológicos de interés. También se incluyó allí el control de tratamiento, reacciones adversas y abandono del tratamiento. En cada escuela, luego de obtener la colaboración del personal docente, padres y alumnos se fijó una fecha para realizar el diagnóstico coproparasitológico inicial. Para ello se entregaron junto con una citación un envase recolector de heces, proporcionándole además indicaciones escritas para la correcta toma de muestra. El día indicado los niños acudieron con su representante a la escuela donde entregaron la muestra fecal y suministraron la información para el llenado de la ficha de recolección de datos.

La muestra fecal se trasladó inmediatamente al laboratorio de Diagnóstico Coproparasitológico de la Escuela de Ciencias de la Salud y fue analizada mediante examen directo con solución salina fisiológica y lugol<sup>13</sup> y los métodos de concentración de Kato y sedimentación espontánea.<sup>14</sup>

Una porción de la muestra fecal fresca fue preservada en formol al 10% y guardada en un envase adecuado. Luego de obtenido los resultados y seleccionados los casos de infección por *G. lamblia*, los niños y representantes fueron convocados nuevamente para suministrar la nitazoxanida en el siguiente esquema: para niños entre 2-4 años: 100 mg (5 ml) cada 12 horas por 3 días seguidos. Niños entre 5 y 12 años recibieron 200 mg (10 ml) cada 12 horas por 3 días seguidos. El pro-

ducto (Celectan ®, Laboratorios Liomont de México) viene en suspensión, donde 5 ml equivalen a 100 mg de nitazoxanida. El padre o representante debía dar su autorización firmando el consentimiento informado.

Se entregó una ficha de control de administración del medicamento a cada representante y se les informó que observarían la posible aparición de reacciones adversas y que llevarían un registro diario de las mismas. Cada niño y representante fue citado nuevamente después de cumplido el tratamiento (días 7, 14 y 21), para la evaluación de cura parasitológica para ello en cada oportunidad trajeron una nueva muestra fecal. Para hacer esto el día previo le fue entregado a cada niño un nuevo envase recolector de heces y una nueva citación. En caso de ausencia se procedió a buscarlo en su domicilio. Las tres muestras controles a los días 7, 14 y 21 post-tratamiento fueron sometidas a las mismas técnicas coproparasitológicas usadas en la evaluación inicial. Finalmente se realizó un análisis comparativo de resultados para evaluar la cura parasitológica. Se definió como cura parasitológica la ausencia de estadíos evolutivos de *G. lamblia* en todas las técnicas empleadas.

### Consideraciones éticas

Cada padre o representante otorgó su consentimiento por escrito para que su hijo o representado fuese incluido en el estudio. Esta investigación en fase de proyecto fue aprobada por la Comisión Investigación de la Universidad de Oriente, Núcleo Bolívar, quien además de la parte científica evaluó los aspectos éticos de la misma. El estudio se realizó cumpliendo lo establecido en la declaración de Helsinki.<sup>15</sup> Si después de

cumplido el tratamiento con nitazoxanida, persistió la infección por *G. lamblia* (falla terapéutica) en el niño, se le indicó metronidazol a la dosis específica. Al final del estudio se dictaron charlas a los docentes, padres y alumnos en todas las escuelas evaluadas.

### Análisis de datos

A partir de las fichas de recolección de datos se construyó una base de datos con el programa SPSS versión 8.0 para Windows. Para el análisis de los resultados se utilizó frecuencias relativas (%). Se realizaron análisis comparativos entre el resultado obtenido en el examen inicial y en los tres controles posteriores al tratamiento.

### Resultados

La prevalencia global de parásitos intestinales fue de 76%. Se diagnosticaron 12 diferentes especies de protozoarios y helmintos intestinales. La prevalencia global de *G. lamblia* fue de 14,2% (61 casos) oscilando entre un mínimo de 8,9% en la escuela Los Próceres II y un máximo de 25% en la de Villas del Sur. Todos fueron citados junto con sus padres y/o representantes para ser tratados con nitazoxanida, pero sólo acudieron 21 niños a los cuales se les administró el tratamiento. En el **Cuadro 1** se muestra la distribución de estos niños según edad y el sexo. De estos 21 niños, 16 (76,1%) cumplieron los 3 controles post-tratamiento y 5 no lo hicieron por lo que fueron excluidos del estudio. De esos 16 niños, quince tenían infección múltiple y uno solo estaba infectado por *G. lamblia*

(**Cuadro 2**).

**Cuadro 1** Niños con *Giardia lamblia* tratados con nitazoxanida, según edad y género, Ciudad Bolívar, municipio Heres, estado Bolívar, 2008-2010

Edad (años)	Género				Total	
	Femenino		Masculino			
	No.	%	No.	%	No.	%
3-4	1	4,7	1	4,7	2	9,4
5-6	3	14,2	1	4,7	4	18,9
7-8	3	14,2	5	23,8	8	38,0
9-10	1	4,7	3	14,3	4	19,0
11-12	0	0	2	9,5	2	9,5
13-14	1	4,7	0	0	1	4,7
<b>Total</b>	<b>9</b>	<b>42,8</b>	<b>12</b>	<b>57,2</b>	<b>21</b>	<b>100,0</b>

El porcentaje global de cura parasitológica fue de 37,5% (6/16) constituidos por 6 niños en quienes se erradicó el parásito posterior al tratamiento. Los niños tratados presentaban edades entre 3 y 14 años, siendo que el porcentaje de cura parasitológica fue mayor en el grupo de 5-6 años. Sin embargo, la diferencia

no fue estadísticamente significativa (**Cuadro 3**). Con relación al género, tampoco se observaron diferencias ( $p > 0,05$ ) ya que 42,8% de las niñas (3/7) tenía cura parasitológica y 33,3% (3/9) de los niños.

**Cuadro 2** Asociaciones parasitarias en niños con *Giardia lamblia* tratados con nitazoxanida Ciudad Bolívar, municipio Heres, esta-do Bolívar, 2008-2010

Asociaciones	No.	%
<b>G. lamblia SOLO</b>	<b>1</b>	<b>6,2</b>
<b>G. lamblia ASOCIADO</b>	<b>15</b>	<b>93,8</b>
<i>G. lamblia, Blastocystis spp.</i>	5	33,3
<i>G. lamblia, Blastocystis spp., Endolimax nana</i>	3	20,0
<i>G. lamblia, Blastocystis spp., Entamoeba coli</i>	1	6,7
<i>G. lamblia, Blastocystis spp., Trichuris trichiura</i>	1	6,7
<i>G. lamblia, Hymenolepis nana</i>	1	6,7
<i>G. lamblia, Blastocystis spp., E. coli, E. nana</i>	1	6,7
<i>G. lamblia, Blastocystis spp., Chilomastix mesnili</i>	1	6,7
<i>G. lamblia, Blastocystis spp., Iodamoeba butschlii</i>	1	6,7
<i>G. lamblia, E. coli, T. trichiura, Blastocystis spp., E. nana, Ascaris lumbricoides</i>	1	6,7

**Cuadro 3** Niños con *Giardia lamblia* tratados con nitazoxanida, según edad y cura parasitológica. Ciudad Bolívar, municipio Heres, estado Bolívar, 2008-2010

Edad (años)	Cura parasitológica				Total	
	SI No.	%	NO No.	%	No.	%
3-4	1	4,7	1	4,7	2	12,5
5-6	3	14,2	3	14,2	6	37,5
7-8	1	4,7	3	14,2	4	25,0
9-10	1	4,7	2	9,5	3	18,8
11-12	0	0	1	4,7	1	6,2
<b>Total</b>	<b>6</b>	<b>37,5</b>	<b>10</b>	<b>62,5</b>	<b>16</b>	<b>100,0</b>

$$\chi^2 = 1,42 \text{ g.l.} = 4 \quad p > 0,05$$

Ninguno de los niños que recibieron el tratamiento con nitazoxanida presentó efectos adversos.

## Discusión

La prevalencia de *G. lamblia* en la muestra de niños evaluada fue de 14,2% (61/429), cifra que coincide con la obtenida en otras investigaciones recientes realizadas en niños del estado Bolívar.<sup>3</sup> A pesar de ser convocados todos los 61 niños parasitados con *G. lamblia* para ser tratados con nitazoxanida no todos acudieron y al final la muestra quedó formada por 21 niños. Después de recibir el medicamento cinco niños no asistieron a los controles post -tratamiento (días 7, 14 y 21) y fueron excluidos por lo que en definitiva la evaluación de la respuesta parasitológica se realizó con solo 16 infantes.

La nitazoxanida surgió a comienzos de la década de los años 90 como una droga efectiva contra la giardiasis después de verificarse su utilidad *in vitro*.<sup>10,11</sup> Estudios clínicos posteriores realizados fundamentalmente en niños, mostraron que el

porcentaje de cura parasitológica era similar al del metronidazol que es el medicamento usado actualmente como elección para tratar la infección por este protozoo.<sup>8,16</sup>

La nitazoxanida actúa a nivel del hidrogenosoma inactivando las enzimas piruvatoferrodoxina oxidoreductasa (PFOR) y la hidrogenada que intervienen en el metabolismo de los carbohidratos haciendo que el parásito no pueda obtener energía.<sup>16,17</sup>

El porcentaje de cura parasitológica aquí encontrada (37,5%) fue bajo contrastando con lo referido en la literatura donde la cura parasitológica oscila entre 71-78%.<sup>8,9,11,12,16,18-20</sup> En el caso de Venezuela no existen estudios donde se verifique la utilidad de la nitazoxanida en giardiasis.

La falla terapéutica encontrada en la presente investigación puede obedecer a varias causas: 1) Dosis subterapéuticas o esquemas de dosificación inadecuados. En el presente estudio se supervisó la ingestión del medicamento así que puede decirse que es poco probable que los niños no hayan ingerido la droga. Controlar la absorción de la misma es más difícil sin

embargo, se puede garantizar que los niños no vomitaron el medicamento. 2) Resistencia del parásito: a nivel mundial se ha encontrado una gran variabilidad genética de las cepas de *G. lamblia* incluyendo variaciones en la susceptibilidad a las drogas antiprotozoarias.<sup>21,22</sup> De hecho, se han descrito cepas de *G. lamblia* resistentes al metronidazol<sup>23,24</sup> y a la nitazoxanida (24). Se podría suponer que las cepas presentes en los niños evaluados podrían ser resistentes a la nitazoxanida.<sup>8,9,11,12,16,19,21,26</sup>

Otras alternativas para intentar mejorar el porcentaje de cura parasitológica en los niños tratados podrían ser: repetir el esquema terapéutico, aumentar la dosis o combinar la droga con otros medicamentos como el metronidazol o el albendazol después de considerar la relación riesgo beneficio para el paciente.

Es importante considerar que la cura o mejoría clínica no fue evaluada en este trabajo. Varios autores han mostrado que aunque no exista cura parasitológica puede haber un elevado porcentaje de cura clínica.<sup>9</sup> Esto debido a que la droga aunque no erradique al parásito puede disminuir la carga parasitaria y como es bien sabido la clínica de la giardiosis es directamente proporcional a la carga parasitaria, además de otros factores.

La respuesta terapéutica parasitológica no tuvo relación con la edad o el género de los niños coincidiendo con otros estudios.<sup>8</sup>

No se encontraron efectos adversos en los niños, posterior a la ingesta de la nitazoxanida. Este hallazgo coincide con estudios previos donde se ha empleado la nitazoxanida y la frecuencia de efectos adversos es baja, de poca relevancia clínica y siendo en general bien tolerados y no suele requerirse la suspensión del medicamento.<sup>8,7,26-28</sup> Algunos autores han señalado la presencia de efectos adversos en una frecuencia importante,<sup>29</sup> por lo que contraindican su uso como droga para tratamientos en masa.

El 96,8% de los casos de giardiosis presentaban infección mixta por otros parásitos principalmente protozoarios. El poliparasitismo es un hallazgo común en nuestro medio<sup>3</sup> y suele constituir un reto terapéutico ya que en general se requieren dos medicamentos para tratar al paciente si resulta infectado simultáneamente con helmintos y protozoarios. Se ha descrito que la nitazoxanida es efectiva para una variedad de parásitos intestinales lo cual es una ventaja en esos pacientes poliparasitados ya que se garantiza la adhesión al tratamiento al emplear un solo medicamento. Sin embargo, la droga presenta como gran desventaja su elevado costo, especialmente en nuestro medio. Lo que inviabiliza su utilización como droga de uso rutinario y de amplio espectro.

Considerando los pobres resultados aquí obtenidos en la erradicación parasitológica, la nitazoxanida podría utilizarse como una opción terapéutica en casos de intolerancia a los nitroimidazoles o resistencia a los mismos, con una ventaja adicional de ser comprobadamente efectivo contra

varias especies de helmintos de elevada prevalencia que suelen estar acompañando a la infección por *G. lamblia*.

En el grupo estudiado dada su bajo porcentaje de cura parasitológica no parece ser una droga de elección y su uso sólo debería reservarse en esos casos de resistencia al metronidazol o cuando exista intolerancia o efectos adversos marcados al metronidazol que es la droga de elección en giardiosis.

Todos los niños que posterior a los tres controles post-tratamiento aun presentaban formas del parásito en sus heces fueron tratados a la dosis específica con metronidazol en sus-pensión.

## Conclusiones

El porcentaje de cura parasitológica obtenido en niños infectados con *G. lamblia* y tratados con nitazoxanida, fue relativamente bajo (37,5%). No se observaron reacciones adversas en los niños tratados. La nitazoxanida debería emplearse como opción en aquellos casos de falla del metronidazol y sus similares o de intolerancia a los mismos.

## Agradecimiento

Este Trabajo fue parcialmente financiado por el Consejo de Investigación UDO, Proyecto: Nitazoxanida en el tratamiento de Parasitosis intestinales en pacientes del estado Bolívar. Código No. CI-5-040606-1349/08.

## Clasificación

Área: parasitología

Tipo: artículo original,

Tema: tratamiento de parasitosis intestinales.

Patrocinio: Consejo de Investigación de la Universidad de Oriente, Proyecto: CI-5-040606-1349/08.

## Referencias bibliográficas

1. Thompson R. Giardiasis as a re-emerging disease and its zoonotic potential. *Int J Parasitol.* 2000;30:1259-1267.
2. Carvalho-Costa F, Gonçalves A, Lassance A, Da Silva L, Almeida A, Bóia M. *Giardia lamblia* and other intestinal parasitic infections and their relationships with Nutritional status in children in Brazilian Amazon. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2007;49:147-153.
3. Devera R, Blanco Y, Amaya I, Requena I, Tedesco RM, Alevante C, Chibli A. Prevalencia de *Giardia intestinalis* en habitantes del Barrio La Macarena, Ciudad Bolívar, Venezuela. *Gen.* 2012; 66:243-249.
4. OMS (Organización Mundial De La Salud). Infecciones intestinales por protozoos y helmintos. Edit. Gráficas Reunidas, Serie informes técnicos 666. 1981.
5. Thompson R, Reynoldson J, Mendis A. *Giardia* and *giardia-sis*. *Adv Parasitol.* 1993;32:71-160.
6. Khan M, Panosian CB. Human antiprotozoal Therapy: past, present and future. *Clin Microbiol Rev.* 1995;8:427-439.
7. Vesey CJ, Peterson WL. The management of *Giardiasis*. *Aliment Pharmacol Ther.* 1999;13:843-850.

8. Romero Cabello R, Guerrero LR, 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;91:701-703
9. Ortiz J, Ayoub A, Gargala G, Chegne N, 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;15:1409-1415.
10. Adagu IS, Nolder D, Warhurst DC, Rossignol JF. In vitro activity of nitazoxanide and related compounds against isolates of *Giardia intestinalis*, *Entamoeba histolytica* and *Trichomonas vaginalis*. *J Antimicrob Chemother.* 2002;49:103-111.
11. Cedillo-Rivera R, Chávez B, González-Robles A, Tapia A, Yépez-Mulia L. In vitro effect of nitazoxanide against *Entamoeba histolytica*, *Giardia intestinalis* and *Trichomonas vaginalis* trophozoites. *J Eukaryot Microbiol.* 2002;49:201-208.
12. Escobedo AA, Álvarez G, González ME, Almirall P, Cañete R, Cimerman S, et al. The treatment of giardiasis in children: singledose tinidazole compared with 3 days of nitazoxanide. *Ann Trop Med Parasitol.* 2008; 102:199-207.
13. Melvin DM, Brooke MM. Métodos de Laboratorio para diagnóstico de parasitosis intestinales. Nueva Editorial Intera-mericana, S.A. Mexico, 1972.
14. Rey L. Parasitología. Edit. Guanabara. Koogan. Rio de Janeiro, Brasil, 2001 (3ra. ed.).
15. WMA (World Medical Association). Declaration of Helsinki-Recommendations guiding physicians in biomedical research involving human subjects. *JAMA* 1997;277:925-926.
16. Anderson VR, Curran MP. Nitazoxanide: a review of its use in the treatment of gastrointestinal infections. *Drugs.* 2007; 67:1947-1967.
17. Gilles HM, Hoffman PS. Treatment of intestinal parasitic infections: a review of nitazoxanide. *Trends Parasitol.* 2002; 18:95-97.
18. Rodríguez G, Rodríguez GL, Esteban VJ, Cruz A. Eficacia y seguridad de mebendazol contra nitazoxanida en el tratamiento de *Giardia lamblia* en niños. *Rev Gastroenterol. Mex.* 1999;64:122-126.
19. Timothy B, Garner G, Hill D. Treatment of Giardiasis. *Clin Microbiol Rev.* 2001;14:114-128.
20. Díaz E, Mondragón J, Ramírez E, Bernal R. Epidemiology and control of intestinal parasites with nitazoxanide in children in Mexico. *Am J Trop Med Hyg.* 2003;68:384-385.
21. Ponce-Macotela M, Gómez-Garduño J, Gonzalez-Maciel A, Reynoso-Robles R, Anislado-Tolentino V, Martínez-Gordillo M. Medida *in vitro* de la sensibilidad a la nitazoxanida en 4 aislados de *Giardia duodenalis* isolates obtenidos de diferentes hospederos. *Rev Invest Clin.* 2001;53:41-45
22. Cruz A, Sousa MI, Azeredo Z, Leite E, Figueiredo de Sousa JC, Cabral M. Isolation, excystation and axenization of *Giardia lamblia* isolates: *in vitro* susceptibility to metronidazole and albendazole. *J Antimicrob Chemother.* 2003; 51:1017-1020.
23. Ellis JE, Wingfield JM, Cole D, Boreham PF, Lloyd D. Oxygen affinities of metronidazole-resistant and-sensitive stocks of *Giardia intestinalis*. *Int J Parasitol.* 1993;23:35-39.
24. Upcroft JA, Campbell RW, Benakli K, Upcroft P, Vanelle P. Eficacia de 5 nitroimidazoles contra metronidazol sensibles y resistentes a *Giardia*, *Trichomonas*, y *Entamoeba* spp. *Antimi-crob Agents Chemother.* 1999;43:73-76.
25. Muller J, Sterk M, Hemphill A, Muller N. Characterization of *Giardia lamblia* WB C6 clones resistant to nitazoxanide and to metronidazole. *J Antimicrob Chemother.* 2007; 60:280-287.
26. Belkind-Valdovinos U, Belkind-Gerson J, Sánchez-Francia D, Espinoza-Ruiz MM, Lazcano-Ponce E. Evaluación de la nitazoxanida en dosis única y por tres días en parasitosis intestinal. *Salud Pública Mex.* 2004;46:333-340.
27. Rodríguez GR, Rodríguez GL, Esteban VJ. Nitazoxanida: reacciones adversas. *Salud Pública Méx.* 2004;46:496-497.
28. Rossignol JF, Kabil SM, Said M, Samir H, Younis AM. Effect of nitazoxanide in persistent diarrhea and enteritis associated with *Blastocystis hominis*. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005;3:987-991.
29. Rodríguez-García R. Nitazoxanida. ¿Es un fármaco que puede administrarse con seguridad en niños? *Rev Mex Pedia-tr.* 1999;66:75-76.

