



Estudio para evaluar la eficacia y seguridad de la nitazoxanida en el tratamiento de las parasitosis intestinales

Romero-Cabello R,^{*,‡} Gándara-Ramírez JL,[§] Romero-Feregrino R,^{||} Navarrete-Cadena E[‡]

Palabras clave:

Antiparasitario, nitazoxanida, parasitosis intestinal.

Key words:

Antiparasitic, nitazoxanide, intestinal parasitosis.

* Servicio de Infectología, Hospital General de México «Dr. Eduardo Liceaga».
 ‡ Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, UNAM.
 § Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.
 || Instituto para el Desarrollo Integral de la Salud. Saint Luke, Escuela de Medicina.

Correspondencia:
 R Romero-Feregrino
 Av. Cuauhtémoc
 Núm. 271, Int. 101,
 Col. Roma, 06700,
 Del. Cuauhtémoc,
 Cd. de México.
 Tel: 525555840843
 E-mail:
 drraulromeroferegrino@hotmail.com

Recibido:
 27/04/2017
 Aceptado:
 18/05/2017

RESUMEN

La nitazoxanida se ha utilizado como antiparasitario de amplio espectro; una parte se absorbe y otra permanece en el intestino; tiene acción intraluminal y su metabolito, la tizoxanida, actividad extraintestinal, se elimina por heces, bilis y orina. El presente trabajo tuvo por objetivo evaluar la eficacia terapéutica de la nitazoxanida. Se estudiaron niños de cinco a 12 años, adolescentes y adultos de 12 a 65 años de ambos géneros; fueron, en total, 200 pacientes con parasitosis intestinal. Se administró nitazoxanida a los niños, en suspensión, 200 mg cada 12 horas; a adolescentes y adultos, tabletas, 500 mg cada 12 horas, durante tres días. Se realizaron análisis coproparasitoscópicos de control y evaluación clínica. Se logró la erradicación parasitaria en 174 casos (87%) y no se tuvo éxito en 26 (13%). El tratamiento fue totalmente efectivo en la erradicación de protozoarios y parcialmente efectivo para helmintos.

ABSTRACT

Nitazoxanide has been used as a broad-spectrum antiparasitic; one part is absorbed and another remains in the intestine, having intraluminal action, and its metabolite tizoxanide, extra-intestinal activity; it is eliminated by feces, bile and urine. This study aimed to evaluate the therapeutic efficacy of nitazoxanide. We studied children from five to 12 years of age, adolescents and adults from 12 to 65 years, of both genders; a total of 200 patients with intestinal parasitosis. Nitazoxanide was given to children in suspension, 200 mg/12 hours, and to adolescents and adults in tablets, 500 mg/12 hours, for three days. Coproparasitoscopic controls and clinical evaluations were performed. Parasitic eradication was achieved in 174 cases (87%), and it was not successful in 26 (13%). Eradication of protozoa was total, and it was partially effective for helminthes.

INTRODUCCIÓN

La nitazoxanida [2-(acetolyloxi)-N-(5-nitro-2-tiazolil) benzamida-], sintetizada por primera vez en 1974 por Rosignol-Cavier, es un derivado 5-nitrotiazol, que se ha utilizado en humanos para tratamiento antiparasitario. Junto con la tizoxanida, han probado ser más activas *in vitro* que albendazol y metronidazol.¹⁻³ La nitazoxanida tiene actividad antiparasitaria de amplio espectro, y su metabolito, la desacetilnitazoxanida o tizoxanida, también es activo. En la estructura nitrotiazólica, se reemplazó el anillo nitroimidazol con un átomo de azufre que sustituye al nitrógeno en el anillo. Actúa inhibiendo la síntesis de ácidos nucleicos en los parásitos y resulta útil en el tratamiento de céstodos, tremátodos, nemátodos y protozoarios como *Cryptosporidium sp.*,

Iso spor a hominis, *Trichomonas vaginalis*, *Giardia lamblia* y *Entamoeba histolytica*.⁴⁻⁹

Una parte de la nitazoxanida se absorbe y otra permanece en el intestino, donde ejerce acción antiparasitaria intraluminal durante la permanencia intestinal, ya que su principal vía de eliminación es por heces. La fracción de nitazoxanida que se absorbe es rápidamente metabolizada y su metabolito activo, la desacetilnitazoxanida o tizoxanida, que también aparece como glucuro conjugado, presenta actividad para las formas clínicas extraintestinales de las parasitosis. La droga madre no es detectable en el plasma y la concentración plasmática máxima de los metabolitos activos se alcanza aproximadamente a las tres o cuatro horas de la administración. Los alimentos favorecen la absorción de la nitazoxanida. La eliminación es llevada a cabo en las heces y la bilis (dos tercios), y en la orina (un tercio).^{10,11}

La nitazoxanida ha demostrado ser efectiva en el tratamiento de los parásitos más frecuentes, con buena seguridad. Los estudios *in vitro* mostraron efectividad contra protozoarios a concentraciones mínimas de 0.5 a 1.21 µg/mL para inhibir 100% de los parásitos después de 24 horas. La nitazoxanida, administrada a 7.5 mg/kg dos veces al día durante tres días consecutivos, resultó altamente eficaz contra helmintos y protozoarios. La dosis habitual de tratamiento de la nitazoxanida es de 200-400 mg/día divididos en dos tomas, por tres días consecutivos. Sin embargo, existe evidencia de que, en dosis única, la nitazoxanida puede ser eficaz como tratamiento de erradicación de ciertos parásitos como *Taenia saginata* e *Hymenolepis nana* (50 mg/kg).^{4-7,9}

La nitazoxanida es una molécula que muestra características farmacocinéticas muy peculiares; por ejemplo, el fármaco inalterado sufre un amplio metabolismo, lo que da lugar a concentraciones plasmáticas, en orina y heces difícilmente detectables; ésta es la razón para cuantificar el metabolito tizoxanida en los estudios convencionales de bioequivalencia; además, se encontró que la biodisponibilidad de la tizoxanida se ve afectada por la administración concomitante de alimentos y muestra interacción con algunas isoenzimas del citocromo-P450 implicadas en el metabolismo de fármacos. Todo esto nos hace suponer que las concentraciones plasmáticas de tizoxanida pueden ser muy variables y que dichas concentraciones en realidad no reflejan de manera correcta la eficacia clínica del medicamento, toda vez que el efecto de la nitazoxanida se ejerce a nivel local (gastrointestinal), siendo no dependiente de la concentración plasmática.^{10,11}

Objetivos

En el presente estudio se plantearon los siguientes objetivos:

Objetivo general:

- Evaluar la eficacia terapéutica de erradicación parasitaria de la nitazoxanida, así como la seguridad del uso del producto en tabletas de 500 mg y suspensión.

Objetivos específicos:

- Evaluar la eficacia clínica —también llamada «cura clínica»— en la resolución de las manifestaciones clínicas de las parasitosis intestinales en niños, adolescentes y adultos tratados con nitazoxanida.
- Evaluar la cura parasitológica en la resolución copro-

parasitológica de parasitosis intestinales en niños, adolescentes y adultos tratados con nitazoxanida.

- Determinar los efectos adversos de la nitazoxanida en el tratamiento de parasitosis intestinales en niños, adolescentes y adultos.
- Determinar si las dos denominaciones distintivas utilizadas (A y B) muestran la misma eficacia y seguridad.

MATERIALES Y MÉTODOS

Criterios de inclusión:

- Pacientes de ambos géneros, de edad comprendida en el rango 5-65 años.
- Pacientes en los que se confirmó con el examen coproparasitológico seriado (tres muestras) la presencia de parásitos intestinales.
- Pacientes que aceptaron su ingreso al estudio mediante la firma de un consentimiento informado.

Criterios de exclusión:

- Tratamiento con el medicamento de interés tomado al menos un mes antes de la inclusión en el estudio.
- Uso de cualquier medicamento o terapia con actividad antihelmíntica o antiprotozoaria durante las cuatro semanas previas a la inclusión o durante el estudio.
- Enfermedades sistémicas descontroladas o que modificaran o comprometieran el pronóstico del paciente y su capacidad de respuesta al tratamiento instituido.
- Antecedentes de hipersensibilidad a la nitazoxanida.
- Cualquier condición concurrente que representara riesgo para el paciente y/o que impidiera o limitara la evaluación de la respuesta.

Criterios de eliminación:

- No haber completado los estudios clínicos y de laboratorio.
- No haber completado el tratamiento especificado.
- Pacientes en los cuales la prescripción del uso nitazoxanida se encontrara contraindicada o presentara efectos adversos severos.
- Pacientes cuyas fichas de recolección de información presentaran datos incompletos.
- Pacientes que durante el proceso de investigación decidieran su retiro del estudio.
- Pacientes con desnutrición aguda o crónica.
- Pacientes que hubieran recibido fármacos antiparasitarios en los últimos dos meses.

Definiciones operacionales:

Eficacia clínica: Evolución de los signos y síntomas de cada sujeto, según los términos de:

- *Curación*: desaparición de todas las manifestaciones clínicas de infección previas al tratamiento.
- *Mejoría*: desaparición parcial del cuadro clínico inicial.

Eficacia coproparasitológica: Desaparición de formas parasitarias en las muestras fecales de cada paciente; se calificó de la siguiente manera:

- *Erradicación*: desaparición total del agente patógeno parasitario luego de concluido el tratamiento.
- *Persistencia*: cuando el agente patógeno parasitario encontrado al inicio del tratamiento permaneció aún al final del tratamiento indicado.

Métodos

Diseño y tipo de estudio

Ensayo clínico abierto prospectivo en población localizada en una zona endémica de parasitosis intestinales, de asignación aleatoria para las dos denominaciones distintivas utilizadas (A y B).

Población objetivo

Niños de cinco a 11 años y adolescentes y adultos de 12 a 65 años, de los géneros femenino y masculino.

Se definió una N = 200 pacientes con parasitosis intestinal, entre niños, adolescentes y adultos, quienes, mediante estudio coproparasitológico seriado, se demostró que tenían en sus heces huevos o larvas de helmintos y/o quistes o trofozoítos de protozoarios intestinales, y que cumplieron con los criterios de inclusión del estudio.

Medicamento de estudio, vía de administración, dosis y frecuencia

Fármaco

Nitazoxanida por vía oral, tabletas de 500 mg y suspensión de 100 mg en 5 mL, de dos denominaciones distintivas distintas.

Dosificación de la nitazoxanida

En niños de cinco a 11 años, suspensión 200 mg cada 12 horas por tres días.

En adolescentes y adultos de 12 a 65 años, 500 mg cada 12 horas por tres días.

Metodología

En ocho comunidades de la zona centro y norte del estado de Puebla (Cuautinchán, Almoloya, Gua Fresnal, Torija, Los Ángeles Tetela, Zacatlán, Chignahuapan, Serdán), se realizaron estudios coproparasitológicos de concentración por flotación mediante invitación a la gente; las personas que tuvieron reporte positivo de parasitosis intestinales se seleccionaron; a continuación, se les invitó a participar en el estudio, se llenó y firmó el consentimiento informado, se estudiaron clínicamente, además de realizar evaluación de los criterios de inclusión. Se integró un grupo de 200 pacientes con diagnóstico clínico y coproparasitológico de parasitosis intestinal. Se administró la terapia respectiva según la edad de los pacientes, previo consumo de alimentos: en niños de cinco a 11 años, suspensión 200 mg cada 12 horas; en adolescentes y adultos de 12 a 65 años, 500 mg cada 12 horas, en todos los casos durante tres días. Se realizaron coproparasitológicos de control y evaluación clínica los días siete, 14, 21 y 30 posteriores al tratamiento.

RESULTADOS

Se estudiaron 200 pacientes: 101 niños (6-11 años) y 99 adolescentes y adultos (12-65 años); la distribución de acuerdo con su género fue: 56 niños de género masculino, 45 niñas de género femenino; 50 adultos de género masculino y 49 de género femenino. Se aprecia que la distribución del género de los pacientes quedó balanceada en los grupos de niños y de adolescentes y adultos.

Los parásitos identificados mediante los estudios coproparasitológicos fueron *Entamoeba histolytica* 74 (37%), *Giardia lamblia* 71 (35.5%), *Hymenolepis nana* 22 (11%), *Ascaris lumbricoides* 19 (9.5%), *Strongyloides stercoralis* cuatro (2%), *E. histolytica* + *Entamoeba coli* cuatro (2%), *E. histolytica* + *Entamoeba coli* + *Endolimax nana* dos (1%), *Blastocystis hominis* dos (1%), *Ascaris lumbricoides* + *Entamoeba coli* uno (0.5%), *Hymenolepis nana* + *Giardia lamblia* uno (0.5%) (cuadro I).

Las especies aisladas que se detectaron con mayor frecuencia como especie única fueron protozoarios: *Entamoeba histolytica* (74 pacientes, 37%) y *Giardia lamblia* (71 pacientes, 35.5%). Las especies aisladas de helmintos que se detectaron con mayor frecuencia fueron: *Hymenolepis nana* (22 pacientes, 11%) y *Ascaris lumbricoides* (19 pacientes, 9.5%). La parasitosis mixta que se identificó con mayor frecuencia fue *Entamoeba histolytica/Entamoeba coli*: (cuatro pacientes, 2%).

Se evaluó la carga parasitaria basal de huevos de helmintos para los parásitos *Hymenolepis nana*, *Ascaris lumbricoides* y *Strongyloides stercoralis*, de acuerdo con la clasificación de carga parasitaria: ligera < 2,000 h/g, moderada 2,000-5,000 h/g y severa > 5,000 h/g. Los datos que a continuación se presentan corresponden al promedio del número de huevos por gramo de heces (hgh) del total de casos de cada parasitosis. De *Ascaris lumbricoides*, 20 pacientes, con un promedio de 2,350 hgh, un mínimo de 432 hgh y un máximo de 20,760 hgh; *Hymenolepis nana*, 23 pacientes, con un promedio de 2,046 hgh, un mínimo de 696 hgh y un máximo de 7,992 hgh; *Strongyloides*, cuatro pacientes, con una media de 300 hgh, un mínimo de 120 hgh y un máximo de 648 hgh. Helmintiasis, con carga parasitaria severa; sólo se detectó para *Ascaris lumbricoides* un paciente y para *Hymenolepis nana* otro (cuadro II).

De los 200 casos de pacientes con parasitosis intestinales, se logró, mediante el tratamiento con nitazoxanida, la erradicación global; esto es, erradicación de toda forma parasitaria en 174 casos (87%), y no se logró en 26 (13%). Los casos en los que no hubo erradicación fueron uno de *Ascaris lumbricoides*, 20 de *Hymenolepis nana*, uno de *Hymenolepis nana* + *Giardia lamblia* y cuatro de *Strongyloides stercoralis* (cuadro III).

El tratamiento fue efectivo en la erradicación de especies de protozoarios y parcialmente efectivo en la

erradicación de helmintos; no hubo efecto de las variables demográficas en la erradicación parasitaria global. La eficacia sobre los protozoarios fue de 100% para *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*, *Entamoeba coli*, *Endolimax nana* y *Blastocystis hominis*. Los casos que correspondieron a infección con amibas fueron los siguientes: 74 de *E. histolytica*, cuatro de *Entamoeba coli* y dos de *E. histolytica* + *Entamoeba coli* + *Endolimax nana*; en total, 80 casos, con erradicación de los mismos.

Los casos de infección con *Giardia lamblia* fueron 72: 71 de giardiasis pura y uno de *Hymenolepis nana* + *Giardia lamblia*; en todos se logró la erradicación.

Para *Entamoeba coli*, se detectó un total de siete pacientes, con erradicación de los mismos. De *Endolimax nana*, se identificaron dos pacientes, con erradicación de ambos. De *Blastocystis hominis*, dos pacientes, con erradicación de los mismos.

De las helmintiasis, la erradicación no fue total: de 20 casos de ascariasis, en 19 hubo erradicación y en uno no, el cual correspondió al paciente que antes del tratamiento presentó carga parasitaria severa, con 20,760 hgh, y que sólo redujo a 7,776 hgh.

Para *Hymenolepis nana*, se trataron 23 pacientes infectados y sólo se logró erradicación parasitaria en dos, de tal forma que en 21 no la hubo; más aún, la disminución de la carga parasitaria fue muy deficiente en los 21 casos de falla terapéutica, de modo que la tendencia promedio de reducción del número de huevos por gramo de heces sugiere carencia de efectividad; dicho de otra forma, no redujo la carga parasitaria de *Hymenolepis nana*.

Para *Strongyloides stercoralis* se presentaron cuatro pacientes y en ninguno el tratamiento erradicó al parásito

Cuadro I. Parasitosis identificadas.

Parásitos	Número (%)
<i>Entamoeba histolytica</i>	74 (37)
<i>Giardia lamblia</i>	71 (35.5)
<i>Hymenolepis nana</i>	22 (11)
<i>Ascaris lumbricoides</i>	19 (9.5)
<i>Strongyloides stercoralis</i>	4 (2)
<i>E. histolytica</i> + <i>Entamoeba coli</i> + <i>Endolimax nana</i>	2 (1)
<i>Hymenolepis nana</i> + <i>Giardia lamblia</i>	1 (0.5)

Cuadro III. Tratamiento con nitazoxanida la erradicación global.

	Sí	No
Erradicación	174 (87%)	26 (13%)

Cuadro II. Carga parasitaria basal de huevos de helmintos.

Parásito	Pacientes	Promedio (hgh)	Mínimo (hgh)	Máximo (hgh)
<i>Ascaris lumbricoides</i>	20	2,350	432	20,760
<i>Hymenolepis nana</i>	23	2,046	696	7,992
<i>Strongyloides</i>	4	300	120	648

ni logró reducción en la carga parasitaria en relación con la que tenían antes del tratamiento (*cuadro IV*).

De acuerdo al tratamiento asignado (A o B), la proporción de pacientes con erradicación global fue de 85% para A y 88% para B. La diferencia de proporciones fue de 2% (88-86%), la prueba de χ^2 resultó no significativa ($p = 0.6741$) y la diferencia de proporciones de 2%, con intervalo de confianza al 95% (-7.3-11.3%), tampoco fue significativa.

Las fallas en la erradicación (13%, 26/200 pacientes) estuvieron asociadas a especies de helmintos, en parasitosis mixta o de forma aislada. Se realizó análisis estadístico estratificado (helmintos o protozoarios) mediante la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel y resultó no significativa ($p = 0.9211$), lo que nos permite concluir que ambos tratamientos fueron totalmente efectivos en la erradicación de especies de protozoarios y parcialmente efectivos en la erradicación de helmintos, sin existir diferencias significativas entre los dos tratamientos.

En relación con la seguridad del medicamento, se reportaron eventos adversos en 31 de los 200 pacientes, lo que corresponde a 15.5%; todos los eventos fueron «no serios»: correspondieron a orina amarilla en 10 casos (5%), cefalea en seis (3%), náusea en seis (3%), dolor abdominal en cuatro (2%), cólico abdominal en cuatro (2%), diarrea en dos (1%), epigastria en uno (0.5%) y saliva amarilla en uno (0.5%); se tuvo un total de 34 eventos adversos en 31 pacientes (*cuadro V*).

DISCUSIÓN

Desde los primeros estudios *in vitro* e *in vivo* y las investigaciones clínicas con pacientes parasitados, la nitazoxanida demostró tener acción antiparasitaria de amplio espectro al ser útil para tratar protozoosis y helmintiasis.²⁻⁴ En el presente trabajo, el fármaco resultó eficaz para el tratamiento de las parasitosis intestinales por protozoarios; en cambio, con los helmintos mostró resultados parciales de erradicación parasitaria; en caso de ascariasis, cuando la carga parasitaria fue alta, sólo se logró disminuir la cantidad de parásitos, pero no erradicar la parasitosis; en los pocos casos de himenolepiasis y estromboloidosis que se valoraron no se logró eficacia terapéutica. Es posible que la nitazoxanida tenga un comportamiento similar al de otros antihelmínticos, como los benzimidazoles, con los que se obtienen éxitos terapéuticos en parasitosis con cargas parasitarias muy altas cuando se incrementan los días de tratamiento. Por lo anterior, se propone evaluar la nitazoxanida utilizándola durante más de tres días de tratamiento para helmintiasis severas y helmintos con ciclos de migración tisular.

Cuadro IV. Porcentaje de erradicación.

<i>Entamoeba histolytica</i>	100%
<i>Giardia lamblia</i>	100%
<i>Entamoeba coli</i>	100%
<i>Endolimax nana</i>	100%
<i>Blastocystis hominis</i>	100%
<i>Ascariasis lumbricoides</i>	95%
<i>Hymenolepis nana</i>	8.7%
<i>Strongyloides stercoralis</i>	0%

Cuadro V. Eventos adversos.

34 en 31 pacientes (%)	
Orina amarilla	10 (5)
Cefalea	6 (3)
Náusea	6 (3)
Dolor abdominal	4 (2)
Cólico abdominal	4 (2)
Diarrea	2 (1)
Epigastria	1 (0.5)
Saliva amarilla	1 (0.5)

CONCLUSIONES

Una muestra de 200 pacientes de niños (6-11 años), adolescentes y adultos (12-65 años) de ambos géneros, pertenecientes a ocho localidades del estado de Puebla, fue tratada con nitazoxanida. Las especies de parásitos que se detectaron con mayor frecuencia en forma aislada fueron *Entamoeba histolytica* (37%), *Giardia lamblia* (35.5%), *Hymenolepis nana* (11%) y *Ascaris lumbricoides* (9.5%). Se detectaron casos esporádicos de *Entamoeba coli*, *Endolimax nana*, *Strongyloides stercoralis* y *Blastocystis hominis*.

Los porcentajes estimados de erradicación global fueron 87% (174/200 pacientes) con el tratamiento. Las variables demográficas (grupo de edad y género del paciente) y basales (tipo de parásito: protozoario/helminto) no afectan esta conclusión.

Los porcentajes de erradicación para todas las especies de protozoarios detectadas (*Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*, *Entamoeba coli*, *Endolimax nana* y *Blastocystis hominis*) fueron de 100%, por lo que se concluye que el tratamiento es efectivo para erradicar estas especies de protozoarios.

El tratamiento redujo significativamente la carga parasitaria de *Ascaris lumbricoides*; sin embargo estos

resultados deben interpretarse como exploratorios debido al pequeño tamaño de muestra ($n = 20$).

El tratamiento no redujo significativamente la carga parasitaria de *Hymenolepis nana*. Sin embargo, estos resultados deben interpretarse como exploratorios debido al pequeño tamaño de muestra ($n = 23$).

Debido a que sólo en una minoría (cuatro pacientes) se detectó la especie de helminto *Strongyloides stercoralis*, no fue posible inferir ninguna conclusión de eficacia del tratamiento sobre el mismo.

El medicamento en estudio fue bien tolerado, ya que no se reportó ningún evento adverso serio. De un total de 200 pacientes, se reportaron 34 eventos adversos (no serios) en 31 pacientes (15.5%). Los eventos adversos que se reportaron con mayor frecuencia fueron orina amarilla (10), cefalea (6) y náuseas (6). No hubo diferencias en las dos denominaciones distintivas utilizadas en las variables de eficacia y seguridad.

REFERENCIAS

- Rosignol JF, Cavier R. New derivative of 2-benzamido-5-nitrothiazoles. Chem Abstr. 1975; 83: 28216n.
- Dubreuil L, Houcke I, Mouton Y, Rosignol JF. *In vitro* evaluation of activities of nitazoxanide and tizoxanide against anaerobes and aerobic organisms. Antimicrob Agents Chemother. 1996; 40 (10): 2266-2270.
- Euzaby J, Prom Tep S, Rosignol JF. Experimentation des propriétés anthelminthiques de la nitazoxanida chez le chien, le chat et les ovins. Reveu de Medicine Veterinaire. 1980; 131: 687-696.
- 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 (6): 701-703.
- Rosignol JF, Maisonneuve H. Nitazoxanide in the treatment of *Taenia saginata* and *Hymenolepis nana* infections. Am J Trop Med Hyg. 1984; 33 (3): 511-512.
- Doumbo O, Rosignol JF, Pichard E, Traore HA, Dembele TM, Diakite M et al. Nitazoxanide in the treatment of cryptosporidial diarrhea and other intestinal parasitic infections associated with acquired immunodeficiency syndrome in tropical Africa. Am J Trop Med Hyg. 1997; 56 (6): 637-639.
- Theodos CM, Griffiths JK, D'Onfro J, Fairfield A, Tzipori S. Efficacy of nitazoxanide against *Cryptosporidium parvum* in cell culture and in animal models. Antimicrob Agents Chemother. 1998; 42 (8): 1959-1965.
- Rosignol JF, Abaza H, Friedman H. Successful treatment of human fascioliasis with nitazoxanide. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1998; 92 (1): 103-104.
- Padiilla-Raygoza N, Alarcón-Ginori A, Figueroa-Ferrari RC, Muñoz-Rodríguez M. Comparación del efecto de la quinfamida+ y de la nitazoxanida en el tratamiento de la amibiasis intestinal no disintérica, en niños. Rev Mex Pediatr. 1998; 65 (5): 196-199.
- Murphy JR, Friedmann JC. Pre-clinical toxicology of nitazoxanide—a new antiparasitic compound. J Appl Toxicol. 1985; 5 (2): 49-52.
- Stockis A, Deroubaix X, Lins R, Jeanbaptiste B, Calderon P, Rosignol JF. Pharmacokinetics of nitazoxanide after single oral dose administration in 6 healthy volunteers. Int J Clin Pharmacol Ther. 1996; 34 (8): 349-351.