

TERAPÉUTICA INTERNACIONAL

P. J. MORENO ÁLVAREZ

Centro de Documentación. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Madrid

VALRUBICIN (VALTAXIN®) LABORATORIO: ANTHRA PHARMACEUTICALS INC

País de registro: EE.UU.

Fecha: Septiembre de 1998.

Presentación: viales de 5 mL (40 mg/mL).

La valrubicina es un antineoplásico que se encuadra en el grupo de las antraciclinas. Es un análogo semisintético de la doxorrubicina y la FDA autorizó su comercialización en 1998 para ser utilizado en la terapia intravesical del carcinoma *in situ* (CIS) de vejiga, refractario a la primera línea de tratamiento con el *Bacillus Calmette-Guerin* (BCG) en pacientes en los que la cirugía de resección (cistectomía) puede estar asociada a una morbi/mortalidad elevada. En febrero de 2001 también fue autorizado por la Agencia Canadiense del Medicamento con la misma indicación. Su principal mecanismo de acción consiste en interferir la apertura de la doble hélice de ADN actuando sobre la enzima topoisomerasa II. La valrubicina atraviesa rápidamente la membrana celular, acumulándose en el citoplasma, lo que se traduce en una menor toxicidad. Es el único fármaco aprobado por la FDA con esta indicación y está considerado como medicamento huérfano.

El cáncer vesical es el quinto tumor más frecuente, afectando funda-

mentalmente al sexo masculino. Sus factores de riesgo más importantes son el tabaco y la exposición ocupacional. El 15% de los tumores vesicales locales son CIS y de ellos el 30% no responde a la terapia estándar (BCG). En el cáncer vesical superficial la quimioterapia intravesical puede prevenir las recaídas y prolongar la supervivencia libre de enfermedad, pero no impide la progresión de la enfermedad; aunque se ha conseguido mejorar la calidad de vida no se ha conseguido prolongar la supervivencia de los pacientes. Hasta el 70% de los pacientes intervenidos quirúrgicamente de un CIS presentan recurrencias tras 1-2 años. Para prevenirlas, estos pacientes son tratados de forma adyuvante con quimioterapia intravesical: tiotepa, adriamicina, mitomicina C o epirrubicina aunque la opción más efectiva es la BCG (en España sólo ésta tiene aprobada dicha indicación).

La dosis habitual de valrubicina es de 800 mg administrados semanalmente en ciclos de 6 semanas. Se administra mediante catéter uretral, diluido en suero salino fisiológico hasta un volumen total de 75 mL. Tras dos horas de retención en la vejiga, debe expulsarse y a continuación se debe hidratar adecuadamente al paciente. Su absorción sistémica y su metabolismo, tras la administración vesical, son mínimos siempre que la integridad de la pared vesical

no esté alterada. Se excreta fundamentalmente por orina (98%). La solución de valrubicina presentan un color rojizo y a temperaturas por debajo de 4 °C el cremofor que incorpora como excipiente puede formar un precipitado con aspecto de cera, en este caso se deberá proceder a su calentamiento de forma manual hasta que la solución vuelva a tornarse clara. Además hay que tener en cuenta que el cremofor puede provocar la lixiviación del ftalato de dietilhexil (DEHP), sustancia hepatotóxica que incorporan las bolsas de PVC, por eso se recomienda preparar la medicación en envases libres de DHEP: cristal, polipropileno, etc.

Su perfil de efectos adversos es más favorable que el de otras antraciclinas tanto por su administración local como por su rápida absorción intracelular. Produce algunas molestias gastrointestinales, alopecia y aparentemente no produce cardiotoxicidad. Los síntomas vesicales de carácter local son los más comunes tras la instilación vesical: disuria (45%), urgencia urinaria (30%), espasmo o dolor (29%), requiriéndose habitualmente tratamiento sintomático, aunque hay que tener en cuenta que éstos son también síntomas de la enfermedad. En el caso de que se produzca una absorción sistémica por alteración de la pared vesical, el efecto adverso más importante es la neutropenia (en la administración intraperitoneal sí es más frecuente). En algunos estudios en

los que se ha estudiado la administración intraperitoneal se han recogido efectos adversos de carácter sistémico como náuseas, vómitos, dolor abdominal o fiebre. Su utilización está contraindicada en caso de perforación vesical para evitar absorción sistémica, si existe una infección activa del tracto urinario, si el volumen vesical es pequeño o en episodios de mielosupresión significativa. Debe tenerse precaución cuando se administra a pacientes que han sufrido una resección transuretral por la posible absorción sistémica o si se están utilizando concomitante antiplaquetarios o anticoagulantes.

En un ensayo clínico (EC) abierto y no comparativo se estudió la eficacia y seguridad de valrubicina en el tratamiento del CIS de vejiga en pacientes recurrentes o refractarios a la BCG y otros tratamientos. Un total de 90 pacientes recibieron ciclos de 6 semanas con instilación intravesical de 800 mg de valrubicina semanales. Se evaluó la respuesta cada 3 meses. El 21% de los pacientes presentaron una respuesta completa (ausencia de recurrencia durante 6 o más meses), tras una media de seguimiento de 30 meses. El intervalo medio hasta recurrencia fue de 18 meses y en el momento de la publicación del estudio, el 87% presentaban recurrencia. De estos el 56% se sometieron a cistectomía. Sólo 4 pacientes murieron a causa del tumor durante los 30 meses de seguimiento. La duración media de la respuesta desde el inicio del tratamiento oscila entre los 13 meses y los 21 meses según se mida hasta la última biopsia vesical con tumor o hasta una recurrencia documentada. No está claro si el retraso del tratamiento quirúrgico durante 3 meses para administrar el fármaco está asociado a una evolución negativa de la enfermedad tumoral.

Existen muy pocos estudios publicados por lo que no existe una fuerte evidencia que avale su eficacia como agente de 2ª ó 3ª línea en el cáncer de vejiga. La terapia con valrubicina está especialmente indicada en pacientes con contraindicación absoluta o relativa a cistectomía (> 75 años, enfermedad cardiovascular o pulmonar,

etc.). En caso de que no se produzca respuesta a la terapia con valrubicina y el paciente no presente contraindicaciones absolutas a la cistectomía, ésta debe ser reconsiderada.

Bibliografía

1. FDA. Ficha técnica [en línea]. Septiembre de 1998-[citado 10 de marzo de 2003]. Disponible en: <<http://www.fda.gov/cder/foi/nda/98/20892.htm>>
2. Valrubicin Drug Dex Evaluation [en línea]. Micromedex Healthcare Series Vol. 115: Marzo de 2003 [citado 10 de marzo de 2003]. Disponible en: <<http://mdxsefh.gpm.es>>
3. Steinberg G, Bahnson R, Brosman S et al. Efficacy and safety of valrubicin for the treatment of Bacillus Calmette-Guerin refractory carcinoma in situ of the bladder. *J Urol* 2000 Mar; 163 (3): 761-7.
4. Van der Meijden AP. Bladder cancer. *BMJ* 1998; 317 (7169): 1366-9.

TERIPARATIDA (FORTEO®) LABORATORIO: ELI LILLY

País de registro: EE.UU.

Fecha: Noviembre de 2002.

Presentación: Jeringas precargadas de 3 mL (750 µg/3 mL).

La teriparatida es un análogo sintético, obtenido por técnicas de recombinación del ADN, de la región N-terminal de la hormona paratiroidea (PTH). Esta región resulta ser el metabolito activo de la PTH tras la hidrólisis de esta última. Recientemente la teriparatida ha recibido la aprobación de la FDA para ser utilizado en el tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas con alto riesgo de sufrir una fractura ósea (historial de fractura o múltiples factores de riesgo) o que han recaído o son intolerantes a otras terapias. Así mismo se ha autorizado su uso en hombres con osteoporosis primaria o hipogonadal y alto riesgo de sufrir una fractura, con el objetivo de incrementar la masa ósea. El acetato de teriparatida ya se encontraba comercializado desde hace un tiempo como agente de diagnóstico diferencial entre hipoparatiroidismo y

pseudohipoparatiroidismo en pacientes con hipocalcemia. Debido a su mecanismo de acción es el primer agente frente a la osteoporosis que induce o favorece la formación de hueso a diferencia de los fármacos comercializados hasta la fecha que actúan inhibiendo la resorción ósea. En 1998 se interrumpió temporalmente el desarrollo de esta molécula debido a la aparición de osteosarcomas en ratas a las que se les había administrado este producto a dosis superiores a las terapéuticas. La teriparatida recibió el estatus de medicamento huérfano para el tratamiento de la osteoporosis idiopática así como para el diagnóstico de la hipocalcemia por hipoparatiroidismo.

La teriparatida está compuesta por 34 aminoácidos y resulta ser la parte con actividad biológica de la PTH, mimetizando la acción de dicha hormona por lo que actuará como mecanismo regulador de la concentración extracelular del calcio. La teriparatida induce tanto la formación de hueso como la resorción y puede incrementar o disminuir la densidad ósea en función del modo de administración. La infusión continua promueve una elevación persistente de la PTH y por tanto induce la resorción ósea, sin embargo, la administración subcutánea diaria ha mostrado incrementar la formación de hueso en la columna vertebral y en la cadera en comparación con placebo, así como la reducción de fracturas en mujeres posmenopáusicas. La teriparatida actúa mediante la unión a unos receptores de membrana específicos de alta afinidad desencadenando las mismas acciones que la PTH tanto a nivel óseo como renal. La PTH parece tener menos efecto sobre la zona cortical que sobre la zona trabecular del hueso, lo que indicaría que sería útil en la prevención de las fracturas vertebrales y su impacto en las fracturas del fémur próximo sería más limitado. Sin embargo una asociación de teriparatida y un bifosfonato podría proteger otras partes del esqueleto.

Las dosis de 20 y 40 µg administrados de forma subcutánea diariamente han mostrado su efectividad en el incremento de la masa ósea y la

reducción de fracturas óseas. Se absorbe extensamente tras su administración subcutánea, aproximadamente en un 95%. Con respecto al metabolismo hepático, aunque no se han realizado estudios, por su similitud con la PTH, es de esperar que se metabolizará intensamente a nivel hepático y será excretado por vía renal. Su aclaramiento es elevado dando a entender que no sólo se elimina a nivel hepático. Es recomendable administrar las primeras dosis en circunstancias que permita al paciente poder sentarse o tumbarse si aparecen síntomas de hipotensión ortostática e informar al paciente que tras 28 días debe desecharse el bolígrafo aunque quede todavía medicamento.

Su perfil de efectos adversos es bastante favorable, en comparación con otros fármacos frente a la osteoporosis, pues sólo se han descrito cuadros de hipotensión, eritema, urticaria, dolor de cabeza e hipoparatiroidismo (con posibilidad de tetania) debido al desarrollo de autoanticuerpos con el uso crónico. No obstante, debe tenerse precaución con las posibles reacciones alérgicas sistémicas que se puedan producir y el riesgo de que se produzca hipercalcemia, por lo que se desaconseja su uso crónico, siguiendo la terapia con algún bifosfonato. El aumento en la incidencia de osteosarcomas en ratas a dosis superiores a las terapéuticas aconseja que sólo deba utilizarse en aquellos pacientes en los que el beneficio potencial supere a los riesgos. No debe utilizarse en pacientes con riesgo para desarrollar osteosarcomas: enfermedad de Paget, elevación de la fosfatasa alcalina o epífisis abiertas. Aunque es habitual un incremento de la concentración de calcio tras la administración del fármaco (pico a las 4/6 horas), en un estudio con dosis de 20 µg/día no se observó hipercalcemia permanente, de forma que el 99% de las pacientes permanecieron por debajo de los límites máximos (11 mg/dL) en cada análisis.

Su uso está contraindicado en pacientes con metástasis óseas o enfermedades malignas del esqueleto, así como otras enfermedades

metabólicas de los huesos diferentes de la osteoporosis. Tampoco debe administrarse a pacientes con hipercalcemia. Debe administrarse con precaución a pacientes en tratamiento con digoxina pues el incremento de calcio sérico puede potenciar la toxicidad de la digoxina. Un estudio sobre 15 sujetos sanos estudió la interacción de la teriparatida (20 µg) sobre el efecto farmacológico de la digoxina no encontrándose diferencias estadísticamente significativas, por lo que concluyeron que no alteraba el efecto cardiaco de la digoxina.

En cuanto a su eficacia un EC con más de 1.600 pacientes comparó 20 µg/día y 40 µg/día de teriparatida *versus* (vs) placebo en mujeres postmenopáusicas con historia de una o más fracturas vertebrales (Tabla I).

El tipo de fractura que presentaba una mayor reducción era la de muñeca y por el contrario la fractura de húmero no presentaba diferencias. Además el riesgo de sufrir una nueva fractura no vertebral no se manifestaba hasta los 9-12 meses tras iniciar el tratamiento. Por otra parte, la presencia de anticuerpos se ha cifrado en 3 y 8% respectivamente. Otro EC comparó 40 µg de teriparatida vs 10 mg de alendronato en 146 mujeres postmenopáusicas con osteoporosis. Se midió la variación en la Densidad Mineral Ósea (DMO) y el porcentaje de nuevas fracturas no vertebrales. A los 3 meses de seguimiento la teriparatida aumentó la DMO lumbar significativamente frente a alendronato (12,2 vs 5,6%). También se incrementó significativamente la DMO a nivel femoral y la DMO global.

En el caso de los varones, un EC realizado en el que participaron 437 hombres con DMO de cadera o espinal superior a 2 desviaciones estándar, evaluó la efectividad en osteoporosis primaria o hipogonadal comparando 20 y 40 µg de teriparatida vs placebo. Tras 10 meses de seguimiento el porcentaje de incremento en la DMO espinal de los grupos experimentales fue de 5,9 y 9% respectivamente vs 0,5% en el grupo placebo. Con respecto a la DMO global el incremento hallado fue del 0,6 y 0,9% vs 0,4%. Los efectos de teriparatida en la reducción del riesgo de fracturas no ha sido estudiado en hombres. El EC tuvo que suspenderse a los 11 meses por la aparición de osteosarcomas en ratas de experimentación.

En otro estudio llevado a cabo se ha demostrado que la respuesta a la teriparatida es independiente de la edad y de la densidad ósea inicial y que existe una relación inversa entre la densidad ósea vertebral al inicio de la terapia y el riesgo de fractura vertebral. Por lo que se deduce que los beneficios clínicos de este fármaco pueden abarcar a un gran número de pacientes con edad y severidad de la enfermedad diferentes.

Actualmente el tratamiento de elección en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis es el alendronato o el risedronato. Con ellos se consigue reducir el riesgo de fractura vertebral y cadera (30-50%) y son los que presentan una mayor evidencia. Como segunda opción está el raloxifeno o la calcitonina que sólo han demostrado reducir el riesgo de fractura vertebral. Y por último la terapia

Tabla I. Resultados tras un año y medio de seguimiento

	Teriparatida: 20 µg/día	Teriparatida: 40 µg/día	Placebo
% nuevas fracturas vertebrales	5%	4%	14%
Riesgo relativo	35%	31%	
% nuevas fracturas no vertebrales	3%	3%	6%
Riesgo relativo	47%	46%	
% incremento DMO espina lumbar	9,7%	13,7%	1,1%
% incremento DMO cuello femoral	2,8%	5,1%	-0,7%
% incremento DMO cadera	2,3%	3,6%	-1%
% incremento total DMO	0,6%	1%	-1,3%

hormonal sustitutoria que ha demostrado reducir el riesgo de fractura vertebral y cadera, si bien la evidencia se deriva de estudios observacionales y no de EC. En hombres se recomienda el alendronato para reducir riesgo de fractura vertebral, reducciones del 7-11%. Hasta ahora todos los fármacos aprobados por la FDA son antirresortivos óseos, por lo tanto y en espera de EC comparativos entre teriparatida y fármacos antiresortivos de mayor tamaño muestral, los primeros indicios parecen indicar que aporta una mayor efectividad con menos efectos adversos, aunque la vía administración es más incómoda.

Bibliografía

1. FDA. Ficha técnica [en línea]: Noviembre de 2002-[citado 5 de marzo de 2003]. Disponible en: <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2002/21318_forteo_lbl.pdf>
2. Teriparatide Drug Dex Evaluation [en línea]. Micromedex Healthcare Series Vol. 115: Marzo de 2003 [citado 5 de marzo de 2003]. Disponible en: <<http://mdxsefh.gpm.es>>
3. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis N Engl J Med 2001; 344 (19): 1434-41.
4. Orwoll ES, Scheele WH, Paul S, et al. The effect of teriparatide [human parathyroid hormone (1-34)] therapy on bone density in men with osteoporosis. J Bone Miner Res 2003; 18 (1): 9-17.
5. McCort J, Harrison V, Lash R, et al. Osteoporosis: Prevention and Treatment. Guideline for Clinical Care. [en línea]: Marzo de 2002-[citado 5 de marzo de 2003]. Disponible en: <<http://cme.med.umich.edu/iCME/osteoporosis/default.asp>>

**NITAZOXANIDA (ALINIA®)
LABORATORIO: ROMARK
LABORATORIES**

País de registro: EE.UU.

Fecha: Noviembre de 2002.

Presentación: Suspensión extemporánea de 60 mL (100 mg/5 mL).

Este nuevo fármaco antiprotozoario es el primero comercializado tras varias décadas. Pertenece a la familia de las bezamidas y por tanto presenta

una estructura algo diferente a los imidazoles (mebendazol, albendazol). La FDA ha aprobado su comercialización para ser utilizado en el tratamiento de la diarrea causada por *Cryptosporidium parvum* o *Giardia lamblia*, en pacientes pediátricos con edad comprendida entre los 1-11 años que sean inmunocompetentes. Aunque la FDA le concedió el estatus de medicamento huérfano para el tratamiento de la criptosporidiosis en pacientes inmunodeprimidos, sin embargo su eficacia no ha sido demostrada suficientemente en pacientes infectados por el virus del VIH. Su mecanismo de acción, parecido al del metronidazol, está basado en la interferencia de la reacción de óxido-reducción dependiente de la piruvato-ferredoxina oxidoreductasa (PFOR). Diferentes estudios han demostrado que en ausencia de la ferredoxina, la nitazoxanida es reducida por la PFOR de *G. lamblia* o *C. parvum*, inhibiendo el crecimiento de esporozoitos y ooquistes de *C. parvum* así como trofozoítos de *G. lamblia*, sin embargo no se descarta que existan otros mecanismos de acción.

Tras su administración la nitazoxanida se hidroliza muy rápidamente por las esterasas presentes en la pared intestinal, el hígado y el plasma. De la hidrólisis aparecen dos metabolitos: tizoxanida y tizoxanida glucuronato. El 99% de la tizoxanida se encuentra unida a proteínas plasmáticas y se excreta en orina, bilis y heces. Se debe informar a los pacientes que la solución reconstituida debe ser ingerida junto con las comidas, para evitar las molestias gastrointestinales. En cuanto a las interacciones, es previsible que interaccione con fármacos que también se unan en gran extensión a proteí-

nas plasmáticas, agravándose en aquéllos con un escaso margen terapéutico. El perfil de efectos adversos es bastante favorable pues los más frecuentes son de tipo gastrointestinal como dolor abdominal, diarrea o vómitos. Muchos más infrecuentes son la fiebre, la decoloración del ojo o de la orina. Las dosis recomendadas dependen de la edad del paciente; si el paciente se encuentra en el rango de 12 a 47 meses la dosis recomendada es de 100 mg/12 horas durante 3 días y si es mayor de 4 años puede administrarse 200 mg con la misma frecuencia y duración. Debe administrarse con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular por la hipotensión que puede producir.

La efectividad y seguridad han sido estudiadas en varios EC tanto para *C. parvum* como para *G. lamblia*. Para *C. parvum* 2 EC randomizados, a doble ciego y controlados con placebo evaluaron en pacientes ambulatorios y hospitalizados diagnosticados de diarrea por *C. parvum*, la respuesta clínica a los 7 días de iniciar la terapia, la erradicación microbiológica a los 10 días y en uno de ellos la mortalidad a los 8 días. Se definió como resultado positivo la ausencia de síntomas: heces diarreicas, no más de 2 deposiciones blandas o sanguinolentas tras 24/48 horas. En el primero de los ensayos los pacientes pediátricos hospitalizados fueron estratificados en dos grupos: VIH-positivo y negativo (50 y 50) y recibieron 100 mg/12 horas durante 3 días. En el 2º estudio se incluyeron 50 niños y 50 adultos y se administró 500 mg/12 horas a adultos, 200 mg/12 horas a niños entre 4-11 años y 100 mg/12 horas a niños entre 1-3 años durante 3 días (Tabla I).

En ambos ensayos la diarrea se

Tabla I. Resultados de los EC sobre *C. parvum*

		Respuesta clínica	Mortalidad	Respuesta parasitaria
Ensayo I (hospitalizados)	VIH negativo	56 vs 23%	0 vs 18%	52 vs 14%
	VIH positivo	No se beneficiaron del tratamiento		
Ensayo II (ambulatorios)		80 vs 41%	No se estudió	67 vs 22%

Tabla II. Resultados de los EC sobre *G. lamblia*

	Control	Microorganismo	Tasa curación clínica
Ensayo I (vs placebo)	Placebo	<i>G. lamblia</i> , <i>E. histolytica</i> , <i>E. dispar</i> .	81 vs 40%
Ensayo II (vs metronidazol)	Metronidazol	<i>G. lamblia</i>	85 vs 80%

resolvió mayoritariamente a los 3-4 días de iniciar el tratamiento. Si se comparaba la tasa de curación clínica en niños y adultos se obtenía un 88 vs 72%, aunque esta diferencia no alcanzó la significación estadística.

Con respecto a *G. lamblia* otros 2 EC controlados y randomizados han demostrado su eficacia y seguridad. El primero de ellos, frente a metronidazol, incluyó a 110 niños diagnosticados de diarrea causada por *G. lamblia* y fueron asignados a un tratamiento de 3 días a las dosis aprobadas, según edad, de nitazoxanida o metronidazol 125 mg/12 horas (2-5 años) o 250 mg/12 horas (6-11 años) durante 5 días. El segundo EC tuvo como control placebo y sólo incluyó a pacientes adultos con diarrea persistente. Se administraron 500 mg/12 h durante 3 días de nitazoxanida. En ambos EC la respuesta clínica fue evaluada a los 7 días (Tabla II).

También se ha ensayado en la erradicación de *Fasciola hepática* en un ensayo abierto. Los adultos recibieron durante 6 días 500 mg/12 h y los niños 200 mg/12 h. A los 30 días el 97% de los pacientes presentaban ausencia de *F. hepática* en las heces y reducciones sustanciales en las titulaciones serológicas por ELISA. Otro EC sobre 100 pacientes (50 adultos y 50 niños) a doble ciego, randomizado y controlado con placebo, estudió la eficacia y seguridad en la erradicación de *Fasciola hepática*. Durante 7 días se administraron 100 mg/12 h (2-3 años), 200 mg/12 h (4-11 años) y 500 mg/12 h a adultos. Se estudiaron 3 deposiciones en el intervalo de 30-90 días tras tratamiento. La tasa de erradicación parasitaria en adultos fue del 60% en el grupo experimental vs 12,5% en el grupo control y 40 vs 0% en niños, respectivamente. El principal hándicap de este ensayo es

el bajo porcentaje de pacientes que finalizaron el ensayo en el grupo placebo.

Bibliografía

1. FDA. Ficha técnica [en línea]: Noviembre de 2002 – [citado 15 de marzo de 2003]. Disponible en: <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2002/21498_Alinia_lbl.pdf>
2. Nitazoxanide Drug Dex Evaluation [en línea]. Micromedex Healthcare Series Vol. 115: Marzo de 2003 [citado 15 de marzo de 2003]. Disponible en: <<http://mdxsefh.gpm.es>>
3. Amadi B, Mwiya M, Musuku J, et al. Effect of nitazoxanide on morbidity and mortality in Zambian children with cryptosporidiosis: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002; 360 (9343): 1375-80.
4. Rossignol JF, Ayoub A, Ayers MS. Treatment of diarrhea caused by *Giardia intestinalis* and *Entamoeba histolytica* or *E. dispar*: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of nitazoxanide. *J Infect Dis* 2001; 184 (3): 381-4.
5. Rossignol JF, Ayoub A, Ayers MS. Treatment of diarrhea caused by *Cryptosporidium parvum*: a prospective randomized, double-blind, placebo-controlled study of Nitazoxanide. *J Infect Dis* 2001; 184 (1): 103-6.
6. Favennec L, Jave Ortiz J, Gargala G, López Chegne N, Ayoub A, Rossignol JF. Double-blind, randomized, placebo-controlled study of nitazoxanide in the treatment of fascioliasis in adults and children from northern Peru. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003; 17 (2): 265-70.
7. Ortiz JJ, Ayoub A, Gargala G, et al. Randomized clinical study of nitazoxanide compared to metronidazol in the treatment of symptomatic giardiasis in children from Northern Peru. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15 (9): 1409-15.