



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

Actualización del tratamiento de Giardiasis.

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2024

Autor: Blanca Cabré Sánchez

Modalidad: Revisión sistemática

Tutor/es: Lucrecia Acosta Soto.

ÍNDICE

Tabla de contenido

RESUMEN.....	3
ABSTRACT.....	4
ABREVIATURAS	5
1. Introducción.....	6
1.1. Epidemiología	6
1.2. Agente infeccioso.....	9
1.2.1. Forma trofozoíto	9
1.2.2. Forma quiste	10
1.3. Ciclo biológico	10
1.4. Clínica	11
1.5. Diagnóstico	12
1.5.1. Examen microscópico	12
1.5.2. Examen inmunológico	13
1.5.3. Examen molecular.....	13
1.5.4. Otros métodos de diagnóstico.....	13
1.6. Prevención y control.....	14
2. Objetivos.....	14
2.1. Objetivo general	14
2.2. Objetivos específicos	14
3. Materiales y métodos.....	14
3.1. Diseño	14
3.2. Estrategia de búsqueda	15
3.3. Criterios de selección.....	16

3.4.	Palabras frecuentes	16
3.5.	Consideraciones éticas	16
4.	Resultados.....	16
4.1.	Resultados de palabras frecuentes.....	16
4.2.	Resultados de la búsqueda.....	17
4.3.	Tratamientos disponibles	18
4.3.1.	5-Nitroimidazoles.....	22
4.3.2.	Derivados del benzimidazol.....	24
4.3.3.	Nitazoxanida.....	26
4.3.4.	Furazolidona.....	27
4.3.5.	Fármacos antipalúdicos: Cloroquina y Mepacrina.....	28
4.3.6.	Paromomicina (Aminosidina).....	29
4.3.7.	Praziquantel	29
4.3.8.	20-Hidroxicdisona (Ecdisterona)	29
4.3.9.	Fármacos en combinación: Metronidazol y Albendazol....	30
4.4.	Eficacia relativa de los tratamientos.....	30
4.4.1.	5-Nitroimidazoles vs. resto de tratamientos.....	31
4.4.2.	5-Nitroimidazoles vs. derivados de Benzimidazol	31
4.4.3.	5-Nitroimidazoles vs. Nitazoxanida.....	32
4.4.4.	Metronidazol vs. Tinidazol	32
5.	DISCUSIÓN.....	32
6.	CONCLUSIONES	35
7.	REFERENCIAS	36

RESUMEN

Introducción: La Giardiosis es una enfermedad infecciosa gastrointestinal causada por el protozoo *Giardia lamblia* de gran importancia epidemiológica por ser una zoonosis de distribución mundial y prevalencia, que se transmite por la ingesta de quistes presentes en agua y alimentos, por vía fecal-oral y contacto con animales infectados. Es esencial proporcionar un tratamiento farmacológico adecuado para frenar la propagación y evitar secuelas crónicas como fatiga crónica y retrasos en el crecimiento.

Objetivo: El objetivo principal de este trabajo fin de grado es realizar una revisión sistemática de los tratamientos farmacológicos disponibles para giardiasis.

Métodos: Revisión sistemática de los artículos recuperados en las bases de datos MEDLINE y Embase.

Resultados y discusión: De los 176 artículos recuperados, tras la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión, se seleccionaron 2 ensayos clínicos y 8 revisiones sistemáticas que evalúan la efectividad y seguridad de los tratamientos para la giardiasis en humanos. Los tratamientos identificados son los 5-nitroimidazoles, en concreto metronidazol, tinidazol, ornidazol, y secnidazol, los derivados del benzimidazol (albendazol y mebendazol), nitazoxanida, furazolidona, cloroquina, mepacrina y paromomicina. El tratamiento más eficaz son los 5-nitroimidazoles, en concreto el metronidazol y el tinidazol.

Conclusión: El tratamiento con metronidazol es eficaz y seguro. El tratamiento con tinidazol presenta la ventaja de administrarse en dosis única. El resto de los fármacos constituirían la segunda línea en caso de fracaso terapéutico sin que exista consenso sobre cuál es más eficaz. El albendazol es interesante como alternativa para ser utilizado en tratamientos masivos de multiparasitosis con menor incidencia de reacciones adversas.

Palabras clave: Giardiasis, *Giardia lamblia*, *Giardia intestinalis*, *Giardia duodenalis*, terapia farmacológica, tratamiento.

ABSTRACT

Introduction: Giardiasis is a gastrointestinal infectious disease caused by the protozoan *Giardia lamblia*. It is of significant epidemiological importance due to being a zoonosis with global distribution and prevalence. The disease is transmitted by the ingestion of cysts presents in water and food, by the faecal-oral route by contact with infected animals. Appropriate pharmacological treatment is essential to stop the spread and prevent chronic sequelae such as chronic fatigue and growth retardation.

Objective: A systematic review of available pharmacological treatments is the main objective of this thesis.

Methods: A systematic review of the articles retrieved from the MEDLINE and Embase databases.

Results and Discussion: From the 176 retrieved articles, after applying inclusion and exclusion criteria, 2 clinical trials and 8 systematic reviews were selected that evaluated the efficacy and safety of treatments for giardiasis in humans. The identified treatments include 5-nitroimidazoles (metronidazole, tinidazole, ornidazole, secnidazole), benzimidazole derivatives (albendazole, mebendazole), nitazoxanide, furazolidone, chloroquine, mepacrine and paromomycin. The most effective treatments are the 5-nitroimidazoles, especially metronidazole and tinidazole.

Conclusion: Metronidazole treatment is effective and safe. Tinidazole treatment has the advantage of being administered in a single dose. The rest of the drugs could be the second line in case of therapeutic failure without a consensus on which is more effective. Albendazole is an excellent alternative for use in mass treatments of multiparasitism with a lower incidence of adverse reactions.

Keywords: Giardiasis, *Giardia lamblia*, *Giardia intestinalis*, *Giardia duodenalis*, pharmacological therapy, treatment.

ABREVIATURAS

- **CDC:** Centre for disease control and prevention
- **CI:** Intervalo de confianza
- **Cl⁻:** Anión cloruro
- **EC:** Ensayo clínico
- **ELISA:** Ensayo de inmunoadsorción ligado a enzima
- **I²:** Porcentaje de heterogeneidad
- **Kg:** Kilogramos
- **MeSH:** Medical Subject Heading
- **Mg:** Miligramos
- **P:** Valor P
- **PCR:** Reacción en cadena de la Polimerasa (PCR)
- **PICO:** Population, Intervention, Comparison y Outcome
- **PRISMA:** Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses
- **qPCR:** PCR cuantitativa en tiempo real
- **RR:** Riesgo relativo
- **SIGN:** Scottish Intercollegiate Guidelines Network
- **SSU rRNA:** Gen de ARN ribosomal ribonucleico de subunidad pequeña
- **°C:** Grado Celsius

1. INTRODUCCIÓN.

La giardiosis, causada por el protozoo *Giardia lamblia* (sinónimo: *Giardia intestinalis*, *Giardia duodenalis*), es una enfermedad infecciosa gastrointestinal de gran importancia epidemiológica y clínica dada su alta prevalencia: es actualmente la principal causa de enfermedad gastrointestinal no bacteriana y no vírica a nivel mundial y destaca su incidencia en los países en desarrollo por estar asociada a un deficiente control higiénico sanitario del agua y de los alimentos y a una eliminación inadecuada de las heces¹. Se transmite por la ingesta accidental de quistes presentes en agua y alimentos contaminados, de persona a persona por vía fecal-oral, y también por contacto con animales infectados (zoonosis)^{2,3}.



Figura 1: Trofozoito de *Giardia Lamblia* (Fuente: Istockphoto)⁴.

1.1. Epidemiología

Giardia Lamblia está presente a escala mundial, pero presenta importantes variaciones en su distribución geográfica y epidemiología⁵. En los países desarrollados la tasa de prevalencia se sitúa entre el 2% y el 5%, siendo aproximadamente del 2% en adultos y del 6%-8% en niños⁶.

Sin embargo, en los países en desarrollo se dispara a tasas de hasta el 30%^{7,8}, lo que explica su inclusión en 2004 en la Iniciativa de enfermedades desatendidas de la Organización Mundial de la Salud, como reconocimiento a su vínculo con las situaciones de pobreza⁹.

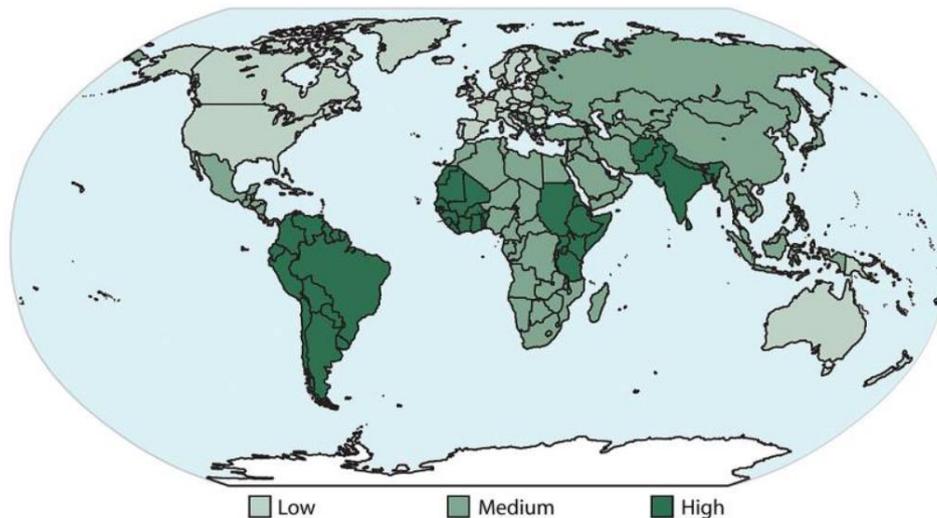


Figura 2: Riesgo de enfermedad por giardiasis (Fuente: Esch KJ *et al.*, 2013)¹⁰.

Debido a que aproximadamente el 60% de los casos son asintomáticos, es difícil frenar la propagación de la enfermedad y determinar su prevalencia real que se estima en 280 millones de casos a nivel mundial, con una incidencia de 500.000 nuevos casos cada año^{11,12,13}.

Los principales factores de riesgo que explican una mayor prevalencia de la giardiasis en los países en desarrollo son la falta de acceso a agua potable, almacenamiento deficiente del agua, eliminación inadecuada de las heces, hacinamiento y falta de medidas higiénico-sanitarias en general¹⁴.

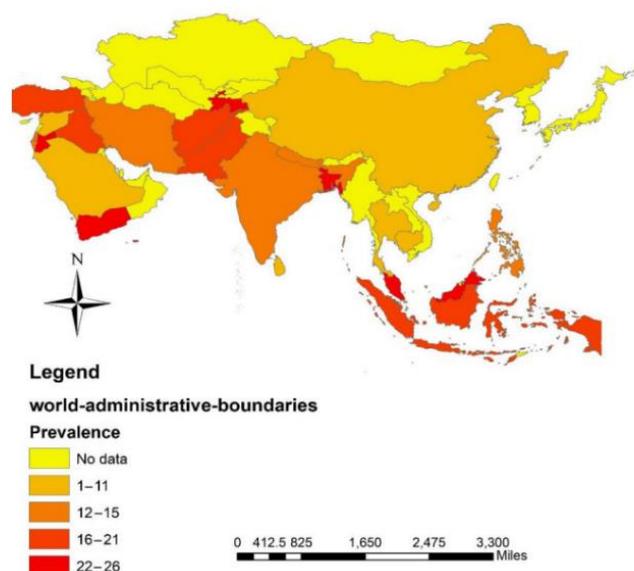


Figura 3: Prevalencia de *Giardia lamblia* en niños en Asia (Fuente: Kalavania S *et al.*, 2024)¹⁵.

Así, la prevalencia de giardiasis en la población infantil en Asia se estima en torno al 15,1%, detectándose las mayores tasas de infección en Tayikistán y en Malasia (Ver figura 3)¹⁵.

En Estados Unidos, el número medio de notificaciones anuales fue de 19.781 nuevos casos (periodo 1995-2016), disminuyendo la incidencia anual para todos los grupos de edad debido a las mejoras en la calidad del agua¹⁶.

A nivel europeo, en 2019 se notificaron 18.004 casos confirmados de giardiasis (5,2 casos por 100.000 habitantes) en la Unión Europea y el Espacio Económico Europeo de los cuales el 58% corresponden conjuntamente a Reino Unido, Alemania y Bélgica según el último informe epidemiológico anual de giardiasis (2019) publicado por el Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades¹⁷. Con respecto a la evolución de la enfermedad, la tasa se mantuvo estable en el periodo 2015-2018, apreciándose una disminución en 2019. Se confirma con los años una variabilidad estacional, con un aumento de casos en verano con un pico en septiembre¹⁷.

En Estados Unidos y Europa, el grupo de edad más afectado es el de 0 a 4 años debido a la relajación de las medidas de higiene en las guarderías y una mayor vulnerabilidad a nivel inmunológico^{16,17}. También se observan mayores tasas de infección en hombres con respecto a mujeres, presumiblemente por transmisión sexual con exposición a material fecal^{16,17}.

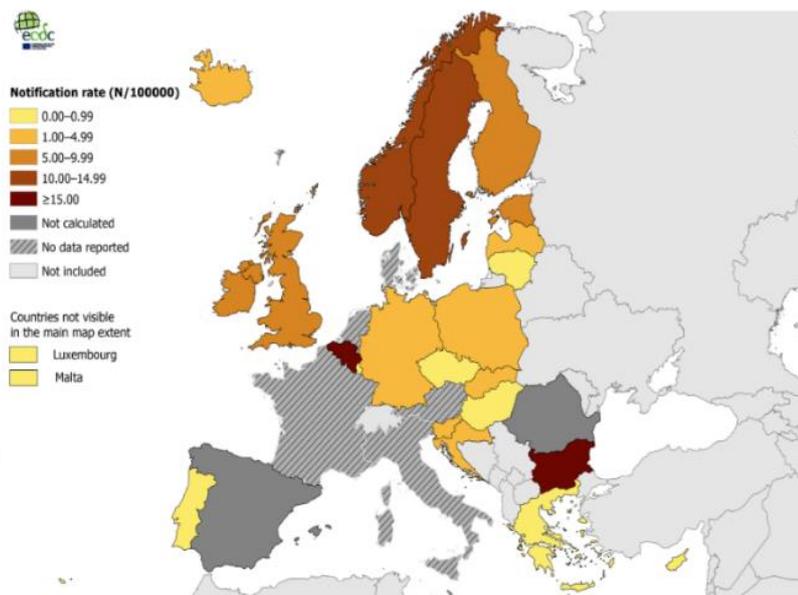


Figura 4: Distribución de casos confirmados de giardiasis por 100.000 habitantes por país de la Unión Europea y el Espacio Económico Europeo en 2019 (Fuente: CDC)¹⁷.

1.2. Agente infeccioso

El género *Giardia* se incluye en el phylum *Sarcomastigophora*, subphylum *Mastigophora*, clase *Zoomastigophorea*, orden *Diplomonadida*, familia *Hexamitidae* que incluye un único género, *Giardia*, con tres especies diferenciadas según criterios morfológicos: *Giardia agilis*, *Giardia muris* y *Giardia lamblia*¹⁸. Su principal reservorio es el ser humano, pero también está extendida en animales domésticos, mamíferos salvajes y aves, considerándose actualmente como una zoonosis¹⁸.

Giardia lamblia es un protozoo flagelado cuyo ciclo de vida comprende dos estadios: la forma vegetativa móvil, que parasita el intestino delgado (trofozoíto) y la forma de vida libre e infectante (quiste).

1.2.1. Forma trofozoíto

El trofozoíto no es capaz de sobrevivir en el ambiente exterior, es anaerobio aerotolerante, heterótrofo y se multiplica por fisión binaria longitudinal cada 9 a 12 horas². Con respecto a su morfología, tiene forma piriforme, unas dimensiones de 9-21 μm x 5-15 μm de ancho².

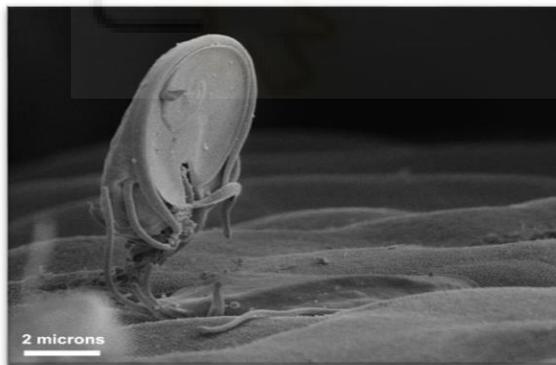


Figura 5: Trofozoíto de *Giardia lamblia* adherido a la mucosa intestinal (Fuente: CDC)¹⁹.

Destacan las siguientes estructuras características: dos núcleos dispuestos de forma simétrica en la parte anterior y un citoesqueleto compuesto por un disco ventral convexo (disco succionario) con el que se adhiere al epitelio intestinal^{20,21}, cuerpos medios (estructura diferenciadora del género *Giardia*) en forma de garra ubicados en la línea media, y cuatro pares de flagelos (antero-lateral, postero-lateral, caudal y ventral) que permiten la movilidad^{22,23}.

1.2.2. Forma quiste

Los quistes tienen una morfología elipsoidal, con paredes finas y un tamaño de 11-14 μm de longitud, de 7-10 μm de ancho y de 0,3-0,5 μm de espesor². Los quistes inmaduros tienen dos núcleos y los quistes maduros son tetranucleados. Como forma de resistencia, son capaces de sobrevivir en el suelo, el agua dulce y salada, el estiércol y las heces humanas de semanas a meses en ambientes fríos y húmedos². Sin embargo, en ambientes secos y con temperaturas superiores a 25° su supervivencia es menor ya que se inactivan con la desecación y la exposición directa a la luz solar²⁴.



Figura 6: Quiste de *Giardia lamblia* (Fuente: CDC)¹⁹

1.3. Ciclo biológico

Su ciclo de vida es monoxeno o directo ya que solo comprende un hospedador².

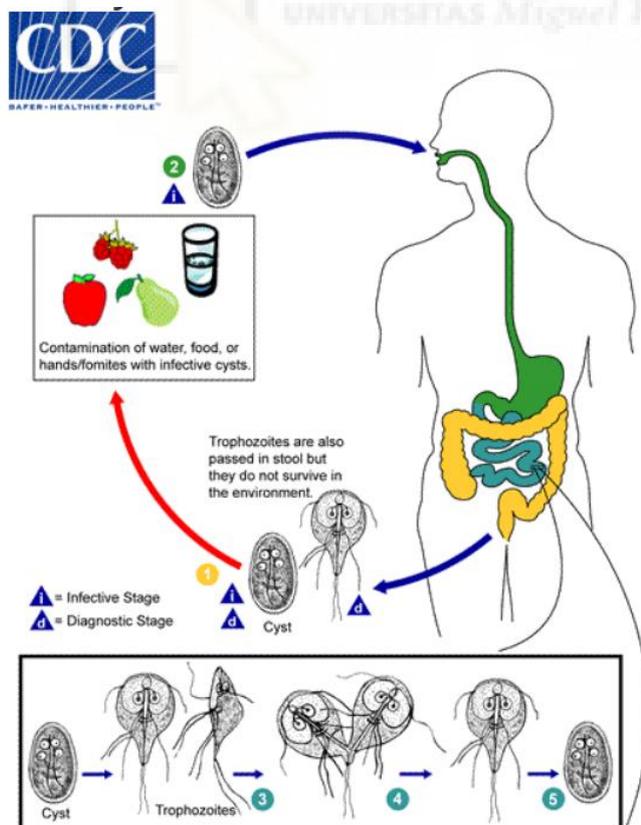


Figura 7: Ciclo biológico de *Giardia lamblia* (Fuente: DPDx)²⁵.

La transmisión se produce cuando el hospedador animal o humano elimina los quistes por las heces al medio ambiente y estos son ingeridos por el siguiente hospedador^{2,22,25}. Una vez en el intestino (duodeno) del hospedador, se disuelve la cubierta del quiste al entrar en contacto con la bilis y un pH más alcalino, liberando el trofozoíto móvil^{2,22,25}. Este se multiplica en el intestino y a medida que avanza hacia el colon, algunos se diferenciarán a quistes por enquistación, y serán excretados al exterior por las heces^{2,22,25}.

1.4. Clínica

Giardia lamblia es un parásito no invasivo del intestino delgado que se adhiere firmemente a la mucosa, generando aplanamiento de las vellosidades y un cuadro inflamatorio que puede producirse en una ubicación diferente a aquella en la que se encuentran los trofozoítos²⁶.

Los principales mecanismos implicados en la sintomatología son la apoptosis de los enterocitos, la disfunción de la barrera epitelial, la hipersecreción de Cl⁻ (ión cloruro), el aplanamiento de las microvellosidades, la reacción inmunológica que implica a mastocitos, linfocitos T, Inmunoglobulina A y óxido nítrico y la malabsorción de agua, glucosa y sodio²⁷. La combinación de diferentes factores como las proteasas secretadas por el patógeno, especialmente las proteasas de cisteína, su virulencia, la respuesta inmunológica y el microbiota intestinal del hospedador genera un amplio abanico de manifestaciones clínicas^{22,28}.

La infección puede ser asintomática, que se estima en un 50% de los casos, sintomática, generando una diarrea aguda autolimitada o producir un síndrome crónico⁵.

La giardiosis se caracteriza por dolor abdominal tipo cólico, diarrea líquida sin moco, sangre ni pus de aparición aguda y duración prolongada que puede causar importantes pérdidas de peso, esteatorrea (evacuaciones grasosas y fétidas) y flatulencia, distensión del hemiabdomen superior y náuseas^{2,5}. No suele haber afectación extraintestinal con síntomas sistémicos, pero se pueden producir ocasionalmente fiebre y cefalea, manifestaciones alérgicas como urticaria y artritis reactiva y en los casos graves, daño de las células mucosas de duodeno y yeyuno⁵.

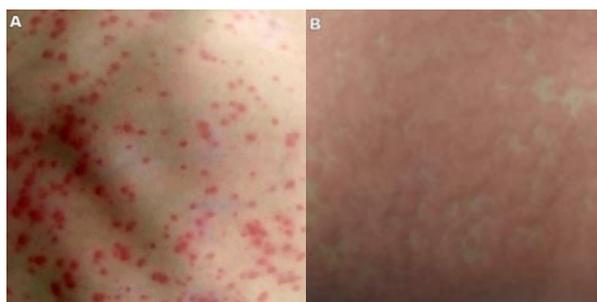


Figura 8: Reacciones cutáneas: rush (A) y urticaria (B) (Fuente: Yildiz Ozkaya D *et al.*, 2022)²⁹.

El periodo de incubación dura entre siete y catorce días y en personas sanas los síntomas pueden durar de dos a seis semanas, resolviéndose espontáneamente en la mayoría de los casos^{2,24}.

Sin embargo, hay casos en los que se prolonga la infección durante meses o incluso años generando un cuadro de diarrea recurrente, esteatorrea, malabsorción de grasas, lactosa y otros disacáridos, vitamina A y B12 y provocando pérdida de peso y debilitamiento^{2,25,30}. En estos casos, se relaciona con secuelas crónicas como malnutrición y retraso en el crecimiento en niños y síndromes de colon irritable y de fatiga crónica. Un estudio de casos y controles de 817 pacientes sintomáticos reveló que, tres años después de un brote de giardiasis, el 46 % de los afectados tuvo síndrome del colon irritable y fatiga crónica, comparado con el 14 % y el 12 % respectivamente de los controles³¹.

1.5. Diagnóstico

Los métodos más utilizados son el examen microscópico, que constituye la prueba de referencia con una especificidad del 100%, seguido del diagnóstico inmunológico y en menor medida del diagnóstico molecular, que destacan por alcanzar sensibilidades de entre el 90 y el 100%^{1,32}.

1.5.1. Examen microscópico

El examen microscópico consiste en un diagnóstico fenotípico mediante la identificación de quistes y trofozoítos en muestras de heces mediante microscopía óptica. Puede realizarse directamente en muestras frescas o tras un proceso de concentración, tanto en muestras de heces sin conservar como conservadas en formol al 10%, alcohol polivinílico o soluciones de mertiolato-yodo-formaldehído^{18,33}.

Sus principales ventajas son que permite la detección simultánea de múltiples parásitos, su asequibilidad y su facilidad de implementación³⁴. Sin embargo, presenta una menor sensibilidad debido a la excreción discontinua de quistes en heces, por lo que se recomienda realizar varias técnicas de concentración y estudiar dos o tres muestras de heces con un intervalo de al menos tres días entre cada una para aumentar la sensibilidad al 70%^{1,32}. En caso de giardiasis persistente sería necesario realizar exámenes seriados de heces durante cuatro semanas para obtener una sensibilidad del 97%¹⁸.

1.5.2. Examen inmunológico

Se utilizan técnicas directas de detección de antígenos en muestras de heces junto con el examen microscópico o de forma aislada, ya que presentan la ventaja de combinar alta especificidad y sensibilidad. Las principales técnicas utilizadas son la inmunocromatografía y ELISA (ensayo de inmunoabsorción ligado a enzima). Los principales kits comerciales de antígenos utilizados son RIDAQUICK (ensayo inmunocromatográfico de flujo lateral de un solo paso), ImunoCard STAT!®, y RIDASCREEN®¹.

1.5.3. Examen molecular

Recientemente han ganado importancia los métodos de diagnóstico moleculares como la Reacción en cadena de la Polimerasa (PCR) por su alta especificidad y sensibilidad, y por la posibilidad de caracterizar cepas resistentes^{35,36}. Sin embargo, su alto coste económico dificulta su implementación en países en desarrollo donde la incidencia es más alta. Las técnicas más utilizadas son la PCR cuantitativa en tiempo real (qPCR), la PCR anidada y la PCR^{1,33,36}, y las dianas genéticas más utilizadas son el gen de ARN ribosomal ribonucleico de subunidad pequeña (SSU rRNA) seguido por la Triosa-fosfato isomerasa y la Glutamato deshidrogenasa^{1,37}.

1.5.4. Otros métodos de diagnóstico

Para aquellos pacientes con síntomas crónicos y exámenes microscópicos repetidamente negativos puede ser interesante recurrir al estudio del contenido duodenal obtenido mediante aspiración o biopsia

duodenal, que permite además un diagnóstico diferencial con otras patologías como la enfermedad de Whipple o la enfermedad de Crohn^{18,38,39}.

1.6. Prevención y control

Debido a que no hay vacuna disponible, las medidas de prevención y control se basan en el control higiénico sanitario del agua, los alimentos y los animales y una eliminación adecuada de las heces^{2,5,6}. Los quistes son resistentes a los niveles normales de cloración, pero pueden ser inactivados en agua con cloro a 5°C con determinadas concentraciones y tiempos^{2,24}.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo general

El objetivo principal de este trabajo de fin de grado es realizar una revisión sistemática sobre la información científica existente de los tratamientos para la infección de *Giardia lamblia* en el ser humano.

2.2. Objetivos específicos

- 2.2.1. Identificar los tratamientos para la giardiosis humana actuales y/o combinaciones en estudio.
- 2.2.2. Identificar las combinaciones de tratamientos para la giardiosis humana en estudio.
- 2.2.3. Determinar la eficacia relativa de los distintos tratamientos disponibles.
- 2.2.4. Determinar principales efectos secundarios de los de los distintos tratamientos disponibles para la giardiosis humana.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. Diseño

Se ha realizado una revisión sistemática de la literatura científica de los tratamientos posibles para el parásito *Giardia lamblia*. Para su elaboración, se

han seguido las directrices de la declaración PRISMA para la correcta elaboración de revisiones sistemáticas⁴⁰.

3.2. Estrategia de búsqueda

La búsqueda se inició en marzo de 2024 utilizando la combinación de términos “*Giardia lamblia*”, “*Giardia intestinalis*”, “*Giardia duodenalis*” “giardiasis”, “treatment”, “therapy” “drug therapy” y therapeutics” usando los operadores booleanos AND y OR según conviniera en las bases de datos Pubmed y Embase. Se restringió la búsqueda a publicaciones entre 2008 (inclusive) y 2024 para obtener los protocolos de tratamiento más actualizados.

La búsqueda en Pubmed que generó mejores resultados se realizó utilizando el Tesauro MeSH (“Medical Subject Heading”) de MEDLINE “Giardiasis/drug therapy”, según la ecuación de búsqueda: (“*giardiasis/drug therapy*”[MeSH Terms]) AND ((*fha*[Filter]) AND (*fft*[Filter]) AND (*humans*[Filter]) AND (2008:2024[*pdat*])).

La consulta de información en Embase se realizó mediante el formulario de búsqueda PICO (“Population, Intervention, Comparison y Outcome”). La combinación de términos que arrojó el mayor número de resultados pertinentes fue la que combinaba los términos “Giardiasis” y sus sinónimos, y “*Giardia duodenalis*” y sus sinónimos, mediante el operador booleano OR en el campo “population”, con “treatment outcome” y sus sinónimos en el campo “outcome”, según la siguiente ecuación de búsqueda: (*'giardiasis'/exp OR 'g. duodenalis infection' OR 'g. intestinalis infection' OR 'giardia duodenalis infection' OR 'giardia infection' OR 'giardia intestinalis infection' OR 'giardia lamblia infection' OR 'lamblia infection' OR 'giardiasis' OR 'giardiosis' OR 'infection by giardia lamblia' OR 'infection due to giardia lamblia' OR 'giardia intestinalis'/exp OR 'giardia lamblia' OR 'giardia duodenalis' OR 'giardia intestinalis' OR 'giardia lamblia'*) AND (*'treatment outcome'/exp OR 'health care outcome and process assessment' OR 'medical futility' OR 'outcome and process assessment, health care' OR 'outcome management' OR 'patient outcome' OR 'therapeutic outcome' OR 'therapy outcome' OR 'treatment outcome'*) AND [2008-2024]/*py*.

En concreto, se obtuvieron 164 resultados en PUBMED y 337 resultados en Embase, lo que supone un total de 501 registros identificados.

3.3. Criterios de selección

Los criterios de inclusión definidos fueron los siguientes: (1) estudios con grado de recomendación A según la escala SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network)⁴¹: metaanálisis y revisiones sistemáticas de ensayos clínicos y ensayos clínicos con nivel de evidencia científica 1+ o 1++; (2) publicaciones entre 2008 (inclusive) y 2024; (3) publicaciones sobre eficacia, efectividad, eficiencia y seguridad de tratamiento farmacológico de giardiasis; (4) idioma inglés y español; (5) especie humana; (6) pacientes con diagnóstico de giardiasis de cualquier edad y sexo.

Los criterios de exclusión definidos fueron los siguientes: (1) tratamientos en animales; (2) tratamientos in vitro; (3) tratamiento no farmacológico; (4) publicaciones cuyo diseño no se ajusta a los criterios de inclusión, incluyendo series de casos, revisiones narrativas, informes de casos y estudios de cohortes, así como las revisiones sistemáticas de los mismos.

3.4. Palabras frecuentes

La plataforma Word Art (www.wordart.com) se utilizó para generar una representación visual de las palabras más frecuentes de los resúmenes de los artículos seleccionados. Para ello, elimina los números y conectores lingüísticos y genera una nube de palabras con los términos más relevantes enfatizados en mayor tamaño.

3.5. Consideraciones éticas

Este TFG ha sido aprobado por la Oficina de Investigación Responsable de la Universidad Miguel Hernández de Elche (UMH) con el código: TFG.GFA.LAS.BCS.240412.

4. RESULTADOS

4.1. Resultados de palabras frecuentes

El resultado de la representación en Wordart arrojó como resultado que las palabras más frecuentes en los resúmenes fueron “Effect” y “Trial”, seguidas en menor medida, en este orden, por “Treatment”, “Giardiasis” y “Metronidazol”.

El proceso de selección de registros se ha realizado conforme al siguiente diagrama:

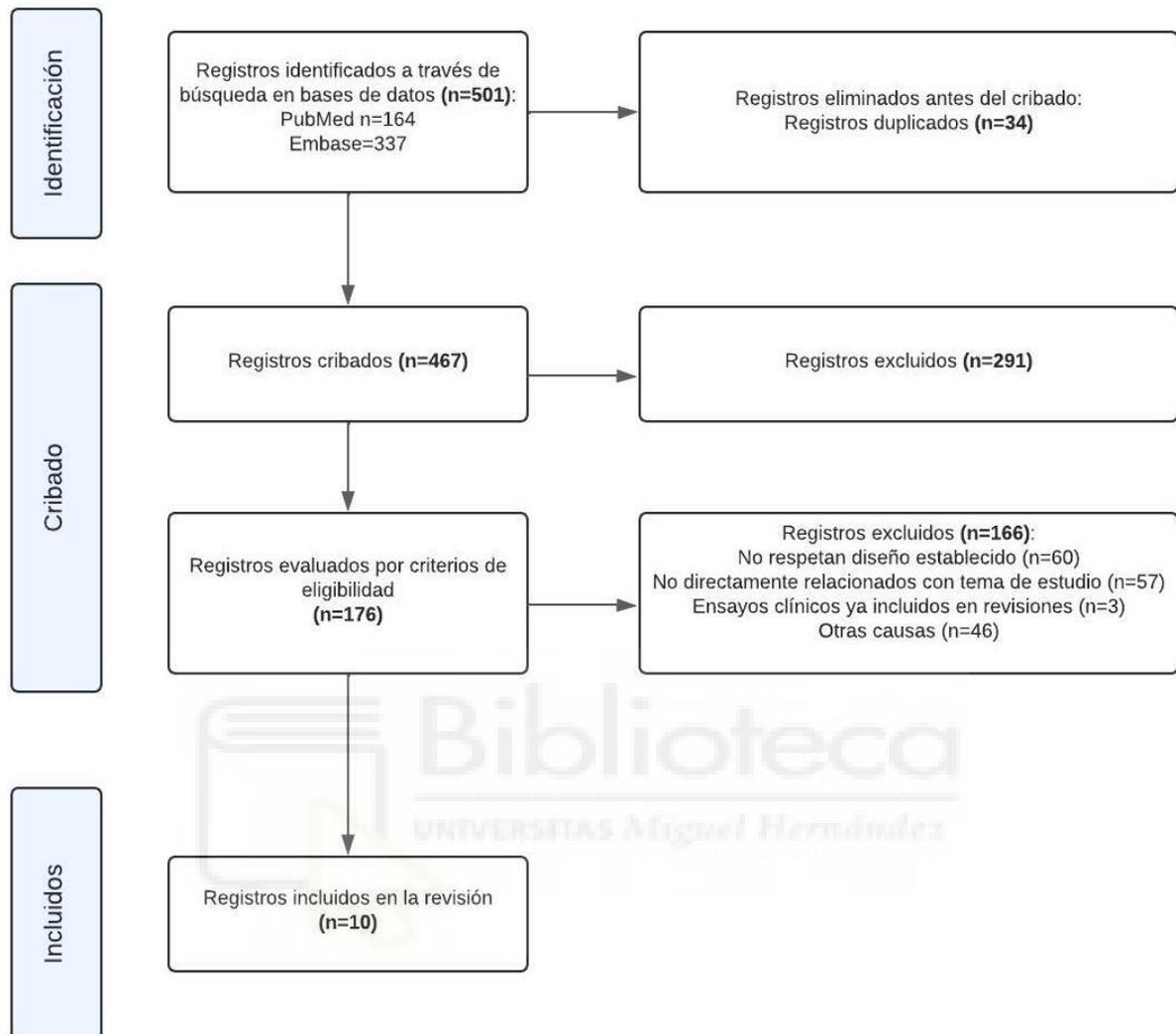


Figura 10: Diagrama de flujo de proceso de selección (Fuente: Elaboración propia).

4.3. Tratamientos disponibles

Los tratamientos para la giardiasis analizados y comparados en las revisiones y ensayos clínicos (EC) fueron los siguientes:

TÍTULO	PAÍSES	DISEÑO	POBLACIÓN	FÁRMACOS
Hanevik K et al., 2008⁴².	Noruega.	Ensayo clínico (EC): aleatorizado, controlado, abierto.	N= 28 pacientes con sospecha de giardiasis crónica (diagnóstico inicial de giardiasis que tras varios cursos de tratamiento con Metronidazol seguían presentando sintomatología a pesar de diagnóstico microscópico e inmunológico negativo).	-Metronidazol + Albendazol / Tetraciclina + ácido fólico
Solaymani-Mohammadi S et al., 2010⁴³.	Irán (n=2 EC), Turquía (n=2 EC), India (n=2 EC), Bangladesh (n=2 EC), México (n=2 EC).	Revisión sistemática y Metaanálisis: 8 EC aleatorizados (1993 - 2006) controlados (Metronidazol durante 5-7 días), abiertos, paralelos.	-N=900 pacientes, adultos y niños (2 - 53 años) con diagnóstico de giardiasis. -6 EC se realizaron exclusivamente en niños a partir de 2 años.	-Metronidazol / Albendazol
Granados CE et al., 2012⁴⁴.	Irán (n=2 EC), Turquía (n=4 EC), India (n=4 EC), México (n=2 EC), Perú (n=2 EC), Cuba (n=1 EC), España (n=3 EC), Reino Unido (n=1 EC).	Revisión sistemática y Metaanálisis: 19 EC aleatorizados (1972 - 2012), controlados (Metronidazol durante 5-10 días).	-N=1817 pacientes, adultos y niños, con diagnóstico de giardiasis. -14 estudios realizados en niños (<18 años) a partir de 2 años. -3 estudios realizados en adultos. -2 estudios realizados en adultos y niños.	-Metronidazol / Tinidazol -Metronidazol / Mebendazol -Metronidazol / Mebendazol / Ornidazol -Metronidazol / Albendazol -Metronidazol / Nitazoxanida -Metronidazol / Albendazol / Tinidazol / Secnidazol / Furazolidona -Metronidazol / Mebendazol / Furazolidona
Pasupuleti V et al., 2014⁴⁵.	Irán (n=4 EC), Iraq (n=1 EC), Turquía (n=3 EC), Egipto (n=1 EC), India (n=3 EC), Bangladesh (n=2 EC), Tailandia (n=1 EC), México (n=2 EC), Perú (n=2 EC), Cuba (n=7 EC), Brasil (n=3 EC), España (n=1 EC).	Revisión sistemática y Metaanálisis: 30 EC aleatorizados (1970 - 2012), controlados (5-Nitroimidazol: Metronidazol, Tinidazol, Secnidazol).	-N=3930 pacientes, adultos y niños, con diagnóstico de giardiasis. -24 estudios realizados en niños (<18 años) a partir de 2 años. -2 estudios realizados en adultos (>17 años). -4 estudios realizados en adultos y niños.	-Metronidazol / Tinidazol -Metronidazol / Ornidazol -Metronidazol / Mebendazol -Metronidazol / Albendazol -Metronidazol / Nitazoxanida -Metronidazol / Furazolidona -Metronidazol / Cloroquina -Metronidazol / Mepacrina -Tinidazol / Secnidazol -Tinidazol / Mebendazol -Tinidazol / Albendazol -Tinidazol / Nitazoxanida -Secnidazol / Mebendazol -Metronidazol / Albendazol / Furazolidona / Tinidazol / Secnidazol -Metronidazol / Mebendazol / Ornidazol -Metronidazol / Mepacrina / Furazolidona / Placebo -Tinidazol / Cloroquina / Albendazol

Escobedo AA et al., 2016 ⁴⁶ .	Tailandia (n=2 EC), Cuba (n=2 EC), Perú (n=1 EC).	Revisión sistemática y Metaanálisis: 5 EC aleatorizados (1999 - 2003), controlados y abiertos.	-N=403 pacientes (niños), con diagnóstico de giardiasis.	-Tinidazol / Albendazol
Escobedo AA et al., 2018 ⁴⁸ .	Asia (n=4), América (n=3).	Revisión sistemática y Metaanálisis: 7 EC aleatorizados (1992 - 2006), controlados y abiertos.	-N=639 pacientes (niños), con diagnóstico de giardiasis.	-Mebendazol / Metronidazol -Mebendazol / Metronidazol / Furazolidona -Mebendazol / Metronidazol / Ornidazol -Mebendazol / Secnidazol -Mebendazol / Tinidazol -Mebendazol / Quinacrina
Ordóñez-Mena JM et al., 2018 ⁴⁷ .	Irak (n=2), Irán (n=6), Turquía (n=4), Egipto (n=2), Kazajistán (n=1), India (n=6), Bangladesh (n=4), Tailandia (n=2), Brasil (n=5), Cuba (n=12), México (n=6), Perú (n=3), Finlandia (n=2 EC), Israel (n=1), España (n=EC), Tanzania (n=1).	Revisión sistemática y Metaanálisis: 60 EC aleatorizados (1970 - 2014), controlados y abiertos.	-N=6714 pacientes (adultos y niños), con diagnóstico de giardiasis. -38 estudios realizados en niños (<18 años). -8 estudios realizados en adultos (>17 años). -13 estudios realizados en adultos y niños.	Metronidazol, Tinidazol, Secnidazol, Ornidazol, Albendazol, Mebendazol, Nitazoxanida, Quinacrina, Cloroquina, Furazolidona, Paromomicina, Praziquantel. *33 combinaciones de comparación de tratamiento, la principal Metronidazol / Albendazol (n=10 EC), seguido de Metronidazol / Tinidazol (n=7 EC). **Se excluyen no ser fármacos: Oleozon, <i>Mentha crispera</i> , propolis y Sausalin y <i>Anethum graveolens</i> .
Escobedo AA et al., 2019 ⁴⁹ .	Cuba (n=7).	Revisión sistemática y Metaanálisis: 7 EC aleatorizados (2003 - 2010), controlados (5-Nitroimidazoles) y abiertos.	-N=1046 pacientes (niños) con diagnóstico de giardiasis.	-Metronidazol / Aminosidina -Metronidazol / Cloroquina -Tinidazol / Mebendazol -Tinidazol / Albendazol -Tinidazol / Albendazol / Cloroquina -Tinidazol / Nitazoxanida -Secnidazol / Mebendazol
Hashan MR et al., 2020 ⁵⁰ .	Egipto (n=1) Cuba (n=1) Perú (n=2).	Revisión sistemática y Metaanálisis: 18 EC aleatorizados y controlados sobre la eficacia del Nitazoxanida para el tratamiento de diarrea, de los cuales: -N=2 EC: <i>Giardia lamblia</i> es patógeno causante de la diarrea. -N=2 EC: <i>Giardia lamblia</i> y otros patógenos son causantes de la diarrea.	-N=1046 pacientes (adultos y niños) con diarrea, 352 pacientes con diagnóstico de giardiasis. -3 estudios realizados en niños (<18 años). -1 estudio realizado en adultos y niños. -En 2 estudios hay multiparasitosis.	-Nitazoxanida / Tinidazol -Nitazoxanida / Tinidazol
Toychiev A et al., 2022 ⁵¹ .	Uzbekistán.	EC aleatorizado, controlado (placebo), doble ciego.	-N=76 pacientes (adultos) con diagnóstico de giardiasis	-Metronidazol / 20-hydroxyecdysone / Placebo

Tabla 1: Combinaciones de tratamientos. EC: Ensayo clínico; n: número. (Fuente: Elaboración propia).

4.3.1. 5-Nitroimidazoles

Forman parte de este grupo farmacológico el metronidazol, tinidazol, secnidazol y ornidazol⁵². Su espectro de actividad abarca protozoos, bacterias anaerobias y algunas microaerófilas⁵². Su mecanismo de acción se basa en la desestructuración del ADN del patógeno: son profármacos que se introducen en la célula por difusión pasiva donde son reducidos por la enzima piruvato-ferredoxin oxidoreductasa del parásito, exclusiva de algunos parásitos y bacterias anaerobias y algunas microaerófilas, que actúa como aceptor de electrones⁵². Una vez reducido, el fármaco se une a las moléculas de ADN del parásito dañando su estructura helicoidal y provocando roturas de la cadena, con la consiguiente muerte del trofozoito y producción de compuestos tóxicos⁵².

Las reacciones adversas son leves, siendo las más habituales son: dolor abdominal, anorexia, náuseas, vómitos, sabor metálico y cefalea^{43,44,45,47,48}.

4.3.1.1. Metronidazol

Ocho estudios analizan el tratamiento con metronidazol en monoterapia con posologías muy variables siendo la más habitual 5mg/kg (250 mg – 500 mg en adultos) administrados 3 veces al día durante 5 a 10 días.

Estudio	Dosis	Posología	Población	Eficacia (%)
Solaymani-Mohammadi S et al., 2010 ⁴³ .	-7,5 mg/kg	3 veces/día, 5 días	-	98-100%
	-20 mg/kg	3 veces/día, 7 días	-	89,1%
	-22,5 mg/kg	3 veces/día, 5 días	-	97%
	-30 mg/kg	3 veces/día, 5 días	-	72,7%
	-125 mg	3 veces/día, 5 días	-	98,7-100%
	-250 mg	3 veces/día, 5 días	-	76,7%
	-500 mg	3 veces/día, 5 días	-	100%
Granados CE et al., 2012 ⁴⁴ .	-5 mg/kg	3 veces/día, 10 días	-	*Eficacia Metronidazol 3 veces/día durante 5-10 días: 73-90%
	-7,5 mg/kg	3 veces/día, 5 días	-	
	-20 mg/kg	3 veces/día, 7 días	-	
	-15 mg/kg	3 veces al día, 7 días	-	
	-15 mg/kg	Dosis única, 7 días	-	
	-15 mg/kg	3 veces/día, 10 días	-	
	-20-25 mg/kg	3 ciclos de 8 días, 7 días de reposo entre ciclos	-	
	-30 mg/kg	3 veces/día, 5 días	-	
	-35mg/kg	Dosis única, repetida a las 2 semanas	-	
	-200 mg	3 veces/día, 5 días	-	
	-250 mg	3 veces/día, 5 días	-	
	-250 mg	3 veces/día, 7 días	-	
	-500 mg	3 veces/día, 5 días	-	
-5 ml (suspensión 125 mg/5 ml)	5 días	Niños: 2 - 5 años		
-5 ml (suspensión 250 mg/5 ml)	5 días	Niños: 6 - 11 años		

Pasupuleti V et al., 2014⁴⁵.	-5 mg/kg/dosis -6,7 mg/kg/dosis -7,5 mg/kg/dosis -15 mg/kg -15 mg/kg -50 mg/kg -125 mg -200 mg -250 mg -250 mg -125/250 mg -500 mg	3 veces/día, 5 días 3 veces/día, 7 días 3 veces/día, 5 días 3 veces/día, 7 días 3 veces/día, 10 días Dosis única 3 veces/día, 5 días 3 veces/día, 5 días 2 veces/día, 10 días 3 veces/día, 5 días 2 veces/día, 5 días 3 veces/día, 5 días	Niños Niños Niños Niños Niños Niños Niños Niños Niños Adultos y niños Adultos y niños Niños Adultos	- - - - - - - - - - - - -
Escobedo AA et al., 2018⁴⁸.	-5 mg/kg, -15 mg/kg/día - 200 mg	3 veces/día, 10 días 3 veces/día, 7 días 3 veces/día, 5 días	Niños Niños Niños	93,3% 90% 85,7%
Ordóñez-Mena JM et al., 2018⁴⁷.	-5 mg/kg/dosis -7,5 mg/kg -15 mg/kg -15 mg/kg -15 mg/kg -15 mg/kg -20 mg/kg -20 mg/kg -25 mg/kg -30 mg/kg -50 mg/kg -50 mg/kg -60 mg/kg -125 mg -200 mg -200 mg -250 mg -250 mg -500 mg -2000 mg	3 veces/día, 10 días 3 veces/día, 5 días Dosis única, 7 días 3 veces/día, 5 días 3 veces/día, 7 días 3 veces/día, 10 días 3 veces/día, 7 días 3 veces/día, 10 días Dosis única, 7 días 3 veces/días, 5 días Dosis única, 1 día Dosis única, 3 días Dosis única, 1 día 3 veces/día, 5 días 3 veces/día, 5 días 3 veces/día, 7 días 2 veces/día, 5 días 3 veces/día, 7 días 3 veces/día, 5 días Dosis única, 2 días	- - - - - - - - - - - - - - - - - - - -	- - - - - - - - - - - - - - - - - - - -
Escobedo AA et al., 2019⁴⁹.	-15 mg/kg -25 mg/kg	3 veces/día, 7 días 3 veces/día, 7 días	Niños Niños	73,7% 79,8%
Hashan MR et al., 2020⁵⁰.	-125 mg -250 mg	2 veces/día, 5 días 2 veces/día, 5 días	Niños Niños	- -
Toychiev A et al., 2022⁴¹.	-500 mg	2 veces/día, 10 días	Adultos	96%

Tabla 2: Posologías de metronidazol (Fuente: Elaboración propia).

Cuatro estudios no detallan la eficacia por dosis^{44,45,47,50}. Las dosis más eficaces fueron las de 500 mg administrados tres veces al día durante 5 días con una eficacia del 100% en adultos⁴³ y 5 mg/kg administrados tres veces al día, durante 10 días con una eficacia del 93,3% en niños⁴⁸.

4.3.1.2. Tinidazol

Seis estudios analizan el tratamiento con tinidazol^{44,45,46,47,48,49}. En todos los casos la dosis utilizada es una dosis única de 50 mg/kg/día con una eficacia variable según los estudios^{44,45,46,48,49}, de entre el 72%^{46,49} y el 89%^{44, 45}.

4.3.1.3. Secnidazol

Cinco estudios analizan el tratamiento con secnidazol con una dosis única de 30 mg/kg/día^{44,45,47,48,49}, con una eficacia del 79,4%⁴⁹.

4.3.1.4. Ornidazol

Cuatro estudios analizan el tratamiento con ornidazol^{44,45,47,48} con las siguientes posologías, sin mención a su eficacia:

Estudio	Dosis	Posología	Población
Granados CE <i>et al.</i> , 2012 ⁴⁴ .	-40 mg/kg/día	Dosis única	-
Pasupuleti V <i>et al.</i> , 2014 ⁴⁵ .	-250 mg, -250 mg -250 mg -500 mg -40 mg/kg/día	Dosis única 2 veces/día 3 veces/día 2 veces/día Dosis única	Niños (1-3 años) Niños (4-7 años) Niños (8-12 años) Adultos -
Escobedo AA <i>et al.</i> , 2018 ⁴⁸ .	-40 mg/kg/día	Dosis única	Niños
Ordóñez-Mena JM <i>et al.</i> , 2018 ⁴⁷ .	-40 mg/kg/día -250-500 mg -500 mg -500 mg -1500 mg/día	Dosis única 1-3 veces/día, 10 días 2 veces/ día, 5 días 3 veces/día, 7 días Dosis única	- - - - -

Tabla 3: Posologías de ornidazol (Fuente: Elaboración propia).

4.3.2. Derivados del benzimidazol

Los carbamatos benzimidazólicos (albendazol y mebendazol) son la primera línea de tratamiento en infecciones por helmintos como nemátodos intestinales y tisulares. Se ha analizado su potencial contra *Giardia lamblia* por la posibilidad de interactuar con la tubulina de su citoesqueleto y por su eficacia in vitro en modelos animales^{43,44}. Son inhibidores de la función microtubular: se fijan a los microtúbulos bloqueando el ensamblaje de las tubulinas que, una vez polimerizadas, forman las proteínas microtubulares de los helmintos, responsables del normal funcionamiento celular^{44,53}. Además, inhiben la recaptación de glucosa provocando el agotamiento de las reservas energéticas y la muerte del helminto. El albendazol tiene un espectro de actividad más amplio que el mebendazol⁴⁶.

Las reacciones adversas reportadas en los distintos estudios son gastrointestinales, en concreto náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal^{43,47}.

4.3.2.1. Albendazol

Seis estudios analizan el tratamiento con albendazol:

Estudio	Dosis	Posología	Población	Eficacia (%)
Solaymani-Mohammadi S et al., 2010⁴³.	-10 mg/kg/día	5 días	-	90,4%
	-400 mg	Dosis única	-	97%
	-400 mg/día	3 días	-	87,8%
	-400 mg/día	5 días	-	90-100%
	-200 mg	3 veces/día, 5 días	-	77%
Granados CE et al., 2012⁴⁴.	-400 mg/día	5 días	-	-
	-200 mg	3 veces/día, 5 días	-	-
	-10 mg/kg/día	5 días	-	-
Pasupuleti V et al., 2014⁴⁵.	-400 mg/día	3 días	Niños	-
	-400 mg/día	5 días	Adultos y niños	-
	-400 mg/día + 600 mg	3 días + dosis única	Niños	-
	-400 mg/día + 800 mg	3 días + dosis única	Niños	-
	-10 mg/día	5 días	Niños	-
Escobedo AA et al., 2016⁴⁶.	-400 mg/día	5 días	Niños	62-64,7%
	-400 mg/día	3 días	Niños	45,6%
	-800 mg	Dosis única	Niños	50%
Ordóñez-Mena JM et al., 2018⁴⁷.	-10 mg/kg/día	5 días	-	-
	-200 mg,	3 veces/día, 5 días	-	-
	-400 mg	Dosis única	-	-
	-400 mg/día	3 días	-	-
	-400 mg/día	5 días	-	-
	-600 mg	Dosis única	-	-
-800 mg	Dosis única	-	-	
Escobedo AA et al., 2019⁴⁹.	-400 mg/día	5 días	Niños	

Tabla 4: Posologías de albendazol (Fuente: Elaboración propia).

Solo tres estudios^{43,47,50} mencionan la eficacia de la posología, siendo la dosis de 400 mg/día durante 5 días la más eficaz (90-100%)^{43,46}.

4.3.2.2. Mebendazol

Cinco estudios analizan el tratamiento con mebendazol:

Estudio	Dosis	Posología	Población	Eficacia (%)
Granados CE et al., 2012⁴⁴.	-100 mg	3 veces/día, 1 día	-	-
	-100 mg	3 veces/día, 7 días	-	-
	-200 mg	3 veces/día, 1 día	-	-
	-200 mg	3 veces/día, 5 días	-	-
	-200 mg	3 veces/día, 10 días	-	-
Pasupuleti V et al., 2014⁴⁵.	-100 mg	3 veces/día, 7 días	Niños	-
	-100 mg	3 veces/día, 1 día	Niños	-
	-200 mg	3 veces/día, 3 días	Adultos y niños	-
	-200 mg	3 veces/día, 5 días	Niños	-
	-200 mg	3 veces/día, 1 día	Adultos y niños	-
Escobedo AA et al., 2018⁴⁸.	-100 mg	3 veces/día, 7 días	Niños	-
	-100 mg	3 veces/día, 1 día	Niños	-
	-200 mg	3 veces/día, 1 día.	Niños	-
	-200 mg	3 veces/día, 3 días.	Niños	-
	-200 mg	3 veces/día, 5 días.	Niños	-
	-200 mg	3 veces/día, 10 días.	Niños	-
Ordóñez-Mena JM et al., 2018⁴⁷.	-60 mg/kg	Dosis única	-	-
	-100 mg	2 veces/día, 3 días	-	-
	-100 mg	3 veces/día, 1 día	-	-
	-100 mg	3 veces/día, 7 días	-	-
	-200 mg	3 veces/día, 1 día	-	-
	-200 mg	3 veces/día, 3 días	-	-
	-200 mg	3 veces/día, 5 días	-	-
	-200 mg	3 veces/día, 10 días	-	-
Escobedo AA et al., 2019⁴⁹.	-200 mg	3 veces/día, 3 días	Niños	78,1%
	-200 mg	3 veces/día, 1 día	Niños	63,9%

Tabla 5: Posologías de mebendazol (Fuente: Elaboración propia)

Con respecto a su eficacia, hay variabilidad entre los estudios. Un estudio⁴⁹ especifica una eficacia de entre el 63,9% y el 78,1% de la dosis de 200 mg administrada 3 veces al día durante 1 a 3 días, y otro establece una eficacia del 52% cuando es administrado 3 veces al día durante 5 a 10 días⁴⁴.

4.3.3. Nitazoxanida

La nitazoxanida es un fármaco antimicrobiano de amplio espectro que actúa frente a protozoos, helmintos y bacterias⁵³ inhibiendo la enzima piruvato ferredoxin oxidorreductasa, esencial en el metabolismo anaerobio.

Cinco estudios estudian su eficacia en el tratamiento (ver tabla 6).

Dos estudios detallan sus reacciones adversas: ambos refieren reacciones gastrointestinales (náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea) y

cefalea^{47,50}, pero uno de ellos⁵⁰ establece como reacciones más frecuentes decoloración de la esclerótica (26,83%), decoloración amarillenta de la orina (24,82%) y somnolencia (22%), aunque este último incluye pacientes infectados por *Giardia lamblia* u otros parásitos, bacterias o virus.

Estudio	Dosis	Posología	Población	Eficacia (%)
Granados CE et al., 2012⁴⁴.	-5 ml (suspensión 100 mg/5 ml) -10 ml (suspensión 100 mg/5 ml)	3 días 3 días	Niños: 2-3 años Niños: 4-11 años	- -
Pasupuleti V et al., 2014⁴⁵.	-7,5 mg/kg -100/200 mg	2 veces/día, 3 días 2 veces/día, 3 días	Niños Niños	- -
Ordóñez-Mena JM et al., 2018⁴⁷.	-7,5 mg/kg -15 mg/kg/día -100 mg -100-200 mg -500 mg -1000 mg	2 veces/día, 3 días 3 días 2 veces/día, 3 días 2 veces/día, 3 días 2 veces/día, 3 días Dosis única	- - - - - -	- - - - - -
Escobedo AA et al., 2019⁴⁹.	-7,5 mg/kg	2 veces/día, 3 días	Niños	78,4%
Hashan MR et al., 2020⁵⁰.	-7,5 mg/kg, -100 mg -200 mg -200 mg -200 mg -500 mg	2 veces/día, 3 días 2 veces/día, 3 días 2 veces/día, 3 días 2 veces/día, 3 días 2 veces/día, 28 días 2 veces/día, 3 días	Niños Niños Niños - - Adultos y niños	- - - - - -

Tabla 6: Posologías de nitazoxanida (Fuente: Elaboración propia).

4.3.4. Furazolidona

La furazolidona ejerce su acción al reducirse utilizando NADH oxidasa para producir radicales superóxido, que dañan el ADN del parásito y reducen la capacidad de los trofozoitos para diferenciarse en quistes⁵⁵.

Cuatro estudios analizan este tratamiento, solo uno especifica su eficacia (80% para la dosis de 2mg/kg administrados 4 veces al día durante 10 días)⁴⁸.

Las reacciones adversas notificadas fueron gastrointestinales (dolor abdominal, náuseas y vómitos) y casos aislados de cefalea y urticaria⁴⁷.

Estudio	Dosis	Posología	Población	Eficacia (%)
Granados CE <i>et al.</i> , 2012 ⁴⁴ .	-2 mg/kg -5mg/kg/día	4 veces/día, 10 días 4 veces/día, 10 días	- -	- -
Pasupuleti V <i>et al.</i> , 2014 ⁴⁵ .	-<10 kg: 66.6 mg/día -10-19.9 kg: 133.2 mg/día -20-29.9 kg: 199.8 mg/día - >30 kg: 266.4 mg/día -5mg/kg/día -100 mg/día	Dosis única Dosis única Dosis única Dosis única 10 días 10 días	Niños Niños Niños Adultos y niños Niños Adultos y niños	- - - - - -
Escobedo AA <i>et al.</i> , 2018 ⁴⁸ .	-2 mg/kg	4 veces/día, 10 días	Niños	80%
Ordóñez-Mena JM <i>et al.</i> , 2018 ⁴⁷ .	-2 mg/kg, 4 veces/día -5 mg/kg -6 mg/kg -7 mg/kg/día -7 mg/kg -100 mg	4 veces/día, 10 días. 4 veces/día, 10 días 3 veces/día, 7 días 7 días 4 veces/día, 10 días 4 veces/día, 7 días	- - - - - -	- - - - - -

Tabla 7: Posologías de furazolidona (Fuente: Elaboración propia).

4.3.5. Fármacos antipalúdicos: Cloroquina y Mepacrina

4.3.5.1. Cloroquina

Tres estudios analizan el tratamiento con cloroquina con una posología de 10 mg/kg administrados 2 veces al día durante 5 días^{45,47,49} con una eficacia del 78,4% establecida solo por un estudio⁴⁹. Aunque se desconoce el mecanismo de acción contra *Giardia lamblia*, se cree que puede comprometer la capacidad de los trofozoítos de adherirse al intestino y colonizarlo^{53,55}.

Las reacciones notificadas fueron gastrointestinales (dolor abdominal, náuseas y vómitos), sabor metálico, malestar y decoloración de la orina⁴⁷.

4.3.5.2. Mepacrina (Quinacrina)

La mepacrina es otro fármaco antipalúdico que se utilizó ampliamente para el tratamiento de giardiasis hasta 1957 cuando empezaron a comercializarse los nitroimidazoles⁵⁶. Aunque se desconoce exactamente su mecanismo de acción contra *Giardia lamblia*, se considera que podría intercalarse en su ADN, e in vitro se ha observado que reduce la viabilidad de los quistes y su excistación⁵⁵. Tres estudios analizan su eficacia con las siguientes posologías, con una eficacia del 83,6% para la dosis de 2 mg/kg administrada 3 veces al día durante 5 días⁴⁸:

Estudio	Dosis	Posología	Población	Eficacia (%)
Pasupuleti V <i>et al.</i> , 2014 ⁴³ .	-100 mg -8 mg/kg/día	3 veces/día, 5 días 5 días	Adultos y niños Niños	- -
Escobedo AA <i>et al.</i> , 2018 ⁴⁸ .	-2 mg/kg	3 veces/día, 5 días	Niños	83,6%
Ordóñez-Mena JM <i>et al.</i> , 2018 ⁴⁷ .	-2 mg/kg -8 mg/kg/día -100 mg	3 veces/día, 5 días. 3 veces/día, 5 días 2-3 veces/día, 5 días	- - -	- - -

Tabla 8: Posologías de mepacrina (Fuente: Elaboración propia)

Las reacciones adversas referidas fueron gastrointestinales (dolor abdominal, náuseas, vómitos), cefalea e ictericia⁴⁷.

4.3.6. Paromomicina (Aminosidina)

La paromomicina es un antibiótico aminoglucósido activo frente a protozoos mediante la inhibición de la síntesis de proteínas^{53,55}. Su absorción es muy pobre debido a su incapacidad de atravesar la barrera gastrointestinal por lo que su uso es limitado^{53,55}. Dos estudios incluyen este fármaco referido al mismo ensayo clínico, con una dosis de 35 mg/kg/día durante 7 días, sin incidencia de reacciones adversas y una eficacia de 91,5%^{47,49}.

4.3.7. Praziquantel

El praziquantel pertenece al grupo de los antihelmínticos inhibidores de la función neuromuscular, aumentando la permeabilidad de la membrana creando canales de cloro⁵³. Solo una revisión incluye este tratamiento testado en un único ensayo clínico con una dosis de 20 mg/kg en dosis única, sin incidencia de reacciones adversas⁴⁷.

4.3.8. 20-Hidroxiecdisona (Ecdisterona)

Los ecdiesteroides son hormonas de naturaleza esteroídica propias de artrópodos, donde actúan como reguladores de los periodos de muda y metamorfosis⁵⁷. Se han descubierto análogos en plantas, denominándose fitoecdisteroides, que proporcionan protección frente a plagas de nematodos e insectos fitófagos⁵⁷. La 20-Hidroxiecdisona es un ecdiesteroides que presenta actividad hipolipemiante, efecto anabólico y mioprotectivo⁵⁷. Se ha descubierto recientemente su actividad antiparasitaria in vitro frente a filariasis humanas ya

que estos nemátodos tienen receptor para ecdisona y procesos de su desarrollo están regulados por ecdiesteroides⁵⁸.

Este descubrimiento desencadenó la realización de un ensayo clínico para evaluar su actividad antiprotozoaria en el tratamiento de giardiasis en 76 atletas de deportes acuáticos infectados⁵¹. Se compararon los efectos de una dosis de 100 mg administrados dos veces al día durante 10 días de 20-hidroxiecdisona frente a placebo y metronidazol (dosis de 500 mg administrados dos veces al día durante 10 días)⁵¹. A los 20 días de seguimiento se observó una eficacia del 100% en los pacientes tratados con ecdisterona (n=27), superior a la del metronidazol, aunque a los 30 días se detectó reinfección en un 5,03% de los pacientes⁵¹. Serían necesarios ensayos clínicos adicionales en una población más grande para comprobar la actividad antiprotozoaria de la ecdisterona.

4.3.9. Fármacos en combinación: Metronidazol y Albendazol

Un estudio analiza la eficacia del tratamiento combinado de metronidazol y albendazol en 28 pacientes con giardiasis crónica tras haber recibido de uno a tres cursos de tratamiento con metronidazol durante 5 a 10 días⁴². La giardiasis crónica se caracterizó por repetidos diagnósticos microscópicos negativos a pesar de experimentar sintomatología, hasta que la biopsia duodenal reveló inflamación y acortamiento de vellosidades a nivel intestinal.

La dosis utilizada fue 400 mg administrados dos veces al día de albendazol y 250 mg administrados 3 veces al día de metronidazol durante siete días⁴². Los resultados no fueron concluyentes: se consideró ineficaz ya que un mes después del tratamiento solo un paciente (8,3%) experimentó mejoría y un año después todos los pacientes volvieron a su estado inicial, pero se cuestionó finalmente que se tratara de giardiasis refractaria⁴².

4.4. Eficacia relativa de los tratamientos

La eficacia de los fármacos en los distintos estudios se mide en términos de curación parasitológica que consiste en alcanzar un diagnóstico negativo tras el tratamiento (en su mayoría, al menos dos análisis coproparasitológicos

negativos) y tras periodos de seguimiento variables (en su mayoría entre una y tres semanas)^{43,44,45,46,47,48,49,50}.

4.4.1. 5-Nitroimidazoles vs. resto de tratamientos

Pasupuleti V *et al.*, 2014⁴⁵ y Escobedo AA *et al.*, 2019⁴⁹ han establecido que los 5-nitroimidazoles constituyen el tratamiento más eficaz tanto en niños^{45,49} como en adultos⁴⁵, en comparación con albendazol, mebendazol, furazolidona, mepacrina, cloroquina, nitazoxanida y placebo.

Pasupuleti V *et al.*, 2014⁴⁵ concluye que metronidazol, secnidazol y tinidazol presentan mejores porcentajes de curación (RR 1.07, 95%CI; 1.02 - 1.13) en adultos y niños (considerando solo los ensayos clínicos de alta calidad con Jadad score superior o igual a 3) que el resto de tratamientos, aunque con un alto porcentaje de heterogeneidad ($I^2=72%$)⁴⁵. Se les atribuye un menor riesgo de dolor abdominal y un mayor riesgo de sabor metálico y cefaleas⁴⁵.

Escobedo AA *et al.*, 2019⁴⁹ establece asimismo que los 5-nitroimidazoles son el tratamiento más eficaz en niños en base a su superioridad con respecto a los derivados del Benzimidazol. No se obtuvieron diferencias significativas con respecto a cloroquina y furazolidona pero halló que la aminosidina era más eficaz que el metronidazol (RR 0.97, 95% CI: 0.77-0.99) aunque en base a un único ensayo clínico con una metodología de seguimiento inadecuada⁴⁹.

4.4.2. 5-Nitroimidazoles vs. derivados de Benzimidazol

Se han hallado discrepancias entre los autores para esta comparativa.

Por un lado, Escobedo AA *et al.*, 2016⁴⁶, Ordóñez-Mena JM *et al.*, 2018⁴⁷, y Escobedo AA *et al.*, 2019⁴⁹ concluyen que los 5-nitroimidazoles son más eficaces que los derivados del Benzimidazol.

En niños, el tinidazol fue más eficaz que el albendazol para todas las posologías (RR 1,61, 95% CI: 1.40–1.85) con una heterogeneidad no significativa ($I^2=0%$; Q-test de heterogeneidad P = 0.4507), siendo la posología más eficaz la de 400 mg/día durante 5 días con un nivel de evidencia científica alto⁴⁶. Asimismo, tinidazol y secnidazol mostraron más eficacia que albendazol y mebendazol (RR 1.35, 95% CI: 1.05-1.75) aunque con alta heterogeneidad ($I^2=79%$)⁴⁹. En adultos y niños, tanto tinidazol (RR 1.35, 95% CI: 1.21-1.50) con

un nivel de evidencia científica moderado, como metronidazol (RR 1.1, 95% CI: 1.21-1.50) con un nivel de evidencia científica bajo, fueron más eficaces que albendazol pero con mayor incidencia de reacciones adversas⁴⁷.

Por otro lado, Solaymani-Mohammadi S *et al.*, 2010⁴³, Granados CE *et al.*, 2012⁴⁴ y Escobedo AA *et al.*, 2018⁴⁸ sostienen que no hay diferencias en la eficacia de metronidazol y tinidazol con respecto a albendazol y mebendazol. En adultos y niños no se han encontrado diferencias en la eficacia del metronidazol con respecto al albendazol (con una posología de 400 mg/día durante 5 días), con un nivel de evidencia científica moderada^{43,44}. Además, Granados *et al.*,⁴⁴ sostiene que el albendazol presenta menor toxicidad: se obtuvo menor incidencia de reacciones adversas en general (RR 0.36, 95% CI)⁴³, menor incidencia de reacciones gastrointestinales (RR 0.29, 95% CI: 0.13-0.63; 717 pacientes, 8 ensayos clínicos con calidad de evidencia científica moderada)⁴⁴ y neurológicas (RR 0,34, 95% CI: 0.18-0.64; 453 pacientes, 5 ensayos clínicos con calidad de evidencia científica baja)⁴⁴.

4.4.3. 5-Nitroimidazoles vs. Nitazoxanida

Hashan MR *et al.*, 2020⁵⁰ concluye que metronidazol y tinidazol son más eficaces en niños que la nitazoxanida: esta es eficaz con respecto a placebo (RR 2.91, 95% CI: 1.72–4.91), pero superada por metronidazol (RR 3.06, 95% CI: 1.73-5.42) y tinidazol (RR 3.36, 95% CI: 1.95-5.78).

4.4.4. Metronidazol vs. Tinidazol

Granados CE *et al.*, 2012⁴⁴ y Pasupuleti V *et al.*, 2014⁴⁵ no encontraron diferencias significativas en la eficacia de metronidazol y tinidazol con un perfil de reacciones adversas muy similar. Por otro lado, Ordóñez-Mena JM *et al.*, 2018⁴⁷ sí atribuye mejores tasas de curación al tinidazol con respecto al metronidazol (RR 1.23, 95% CI: 1.12-1.35) y al resto de tratamientos evaluados (ver tabla 1) pero con un nivel de evidencia bajo según la escala GRADE.

5. DISCUSIÓN

El metronidazol, está categorizado como medicamento esencial y primera línea de tratamiento por la OMS⁵⁹. En base a los resultados obtenidos,

los 5-nitroimidazoles parecen seguir siendo el mejor tratamiento actualmente contra la giardiasis tanto en niños^{45,49} como en adultos⁴⁵ debido a sus altas tasas de curación de hasta el 100%.

Por otro lado, es esencial explorar la eficacia de tratamientos alternativos considerando posibles problemas de adherencia al Metronidazol debido a la posología (administración 3 veces al día durante 5-7 días), su perfil de reacciones adversas, y el problema creciente de resistencias que se produce hasta en un 20% de los casos^{45,48,60}. Los mecanismos por los que se produce aún no han sido aclarados, pero podrían estar relacionados con su amplio espectro que ha provocado su prescripción para múltiples indicaciones⁴⁵.

Centrándonos en la comparativa de los 5-nitroimidazoles con los derivados del benzimidazol, varios autores concluyen que los 5 nitroimidazoles son más eficaces en adultos ^{46,47, 49} y en niños tanto comparados con el benzimidazol⁴⁹ como con la nitazoxanida⁵⁰.

Así mismo, se valora el interés que ofrecen otros fármacos pertenecientes al grupo de los 5-nitroimidazoles como tinidazol, secnidazol y ornidazol por tener una mayor semivida⁵². Destaca especialmente el tinidazol que ofrece la ventaja de una dosis única de 50 mg/kg, lo que simplifica el tratamiento y podría mejorar la adherencia.

En base a los resultados obtenidos, no podemos concluir que el tinidazol permita obtener mayores porcentajes de curación que el metronidazol ya que o bien no se encontraron diferencias significativas en su eficacia^{44,45}, o bien el nivel de evidencia científica fue bajo⁴⁷. Tampoco se ha podido concluir que el tinidazol presente mejor perfil de reacciones adversas, siendo muy similar.

Así, varios estudios señalan la posibilidad que ofrecen los derivados del benzimidazol de obtener buenos resultados con menor incidencia de reacciones adversas, lo que los haría interesantes en determinadas situaciones. En concreto, Solaymani-Mohammadi S *et al.*, 2010⁴³, Granados CE *et al.*, 2012⁴⁴ y Escobedo AA *et al.*, 2018⁴⁸ sostienen que albendazol (400 mg al día durante 5 días)^{43,44} y mebendazol⁴⁸ serían igual de eficaces que metronidazol en adultos^{43,44} y niños^{43,44,48} con un nivel de evidencia científica moderada^{43,44} y baja⁴⁸ respectivamente. El tratamiento con albendazol, que

presenta mayor interés que el mebendazol por tener un espectro de acción más amplio, ofrece como ventajas la posibilidad de ser utilizado en programas de tratamiento masivos para multiparasitosis (habituales en países en desarrollo donde destaca la incidencia de *Giardia lamblia*)⁴⁶, el tener una posología simplificada con respecto al metronidazol (dosis diaria única) que podría mejorar la adherencia y un perfil de toxicidad más favorable. Así, se asociaron con menor incidencia de reacciones adversas en general, y en concreto gastrointestinales y neurológicas^{43,44,47}. La posología que ha demostrado mayor eficacia para el albendazol es la de 400 mg/día durante 5 días^{43,44,47}.

Sin embargo, hay una falta de consenso sobre cuál es la mejor estrategia terapéutica en caso de giardiasis refractaria a los 5-nitroimidazoles debido al creciente problema de resistencia que se está detectando en los últimos años. Sería necesario desarrollar ensayos clínicos adicionales donde se evalúen las distintas opciones en pacientes donde los 5-nitroimidazoles han fallado.

Las opciones pueden ser utilizar otro fármaco antiparasitario con distinto mecanismo de acción, utilizar una segunda ronda de tratamiento con 5-nitrimidazol o utilizar un tratamiento combinado⁶⁰. En el primer caso, destaca la mepacrina, que ha mostrado una eficacia del 100% en el tratamiento de casos de giardiasis refractarias al metronidazol con una dosis de 100 mg administrada 3 veces al día durante 7 días en el hospital de enfermedades tropicales de Londres y en la Unidad de Medicina Tropical del Hospital Clínico de Barcelona^{60,61}. Aunque históricamente la mepacrina fue reemplazada por la cloroquina debido a su perfil de reacciones adversas, siendo la más grave psicosis, ninguno de los pacientes tratados desarrolló estos síntomas en estos estudios^{60,61} ni en los ensayos incluidos en la revisión^{43,48,47}, puede que debido a la corta duración del tratamiento⁶⁰. Con respecto a los tratamientos combinados, Hanevik K *et al.*, 2008⁴² establecieron la falta de eficacia del tratamiento combinado de albendazol y metronidazol pero los resultados de este ensayo no fueron concluyentes debido a que se rechazó finalmente que se tratara de giardiasis refractaria⁴².

Por ello, no se puede concluir que la terapia combinada de 5-nitroimidazoles y albendazol sea ineficaz ya que se han descrito casos de éxito para una terapia combinada de 400 mg de albendazol administrados 2 veces

al día durante 7 días, con 2 g de Tinidazol administrados al principio y al final del tratamiento, con una eficacia del 60%⁶¹. Por último, un segundo curso de tratamiento con 5-nitroimidazoles no fue eficaz en estos casos⁶⁰.

6. CONCLUSIONES

Tras la realización de esta revisión sistemática se han podido establecer, de acuerdo con los objetivos fijados, las siguientes conclusiones:

- Hay un gran número de tratamientos disponibles para la giardiasis con diferentes mecanismos de acción, principalmente los 5-nitroimidazoles (metronidazol, tinidazol, ornidazol y secnidazol) y los derivados del Benzimidazol (albendazol, mebendazol), nitazoxanida, furazolidona, cloroquina, mepacrina y paromomicina.
- El tratamiento más utilizado actualmente es el metronidazol como terapia eficaz y segura tanto en adultos como en niños y la primera línea de tratamiento.
- El tinidazol tiene una eficacia y perfil de seguridad equivalente al metronidazol con la ventaja de una posología más cómoda que consiste en una dosis única de 50 mg/kg/día, lo que podría mejorar la adherencia.
- El albendazol administrado 400 mg al día durante 5 días ofrece la ventaja de una posología más cómoda, menor incidencia de reacciones adversas, buenos resultados de eficacia y la posibilidad de ser utilizado en tratamientos masivos para multiparasitosis debido a su amplio espectro.
- No hay consenso sobre cuál debe ser la segunda línea en caso de reinfección y fracaso del tratamiento con metronidazol. Las opciones disponibles son alargar el tratamiento, usar una combinación de fármacos o utilizar un fármaco con distinto mecanismo de acción como la mepacrina.
- Las reacciones adversas de los tratamientos analizados son leves, principalmente reacciones gastrointestinales y cefaleas.

7. REFERENCIAS

1. Vicente B, Freitas A, Freitas M, Midlej V. Systematic Review of Diagnostic Approaches for Human Giardiasis: Unveiling Optimal Strategies. *Diagnostics (Basel)*, 2024;14(4):364. DOI: 10.3390/diagnostics14040364
2. INSST - Instituto nacional de seguridad y salud en el trabajo. España: INSST; 2022 [actualizado 20 feb 2022 – citado 05 may 2025]. Disponible en: <https://www.insst.es/agentes-biologicos-basebio/parasitos/giardia-lambliia>
3. Dixon BR. *Giardia duodenalis* in humans and animals - Transmission and disease. *Res Vet Sci*, 2021; 135:283-289. DOI: 10.1016/j.rvsc.2020.09.034
4. Istock [Internet]. Canadá: Getty Images; 2000 [actualizado 09 mar 2020 – citado 05 may 2025]. Disponible en: <https://www.istockphoto.com/es/vector/giardia-lambliia-gm1211328037-351245326>
5. ISCIII-Instituto de salud Carlos III. Protocolos de la red nacional de vigilancia epidemiológica [Internet]. Madrid: Instituto de salud Carlos III; 2015 [citado 05 may 2024]. Disponible en: https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/PROTOCOLOS/PROTOCOLOS%20EN%20BLOQUE/PROTOCOLOS_RENAVE-ciber.pdf
6. Gardner TB, Hill DR. Treatment of giardiasis. *Clin Microbiol Rev*, 2001;14(1):114-28. DOI: 10.1128/CMR.14.1.114-128.2001
7. Mahdavi F, Sadrebazzaz A, Chahardehi AM, Badali R, Omidian M, Hassanipour S, Asghari A. Global epidemiology of *Giardia duodenalis* infection in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Int Health*. 2022; 14(1):5-17. DOI: 10.1093/inthealth/ihab026
8. Ortega YR, Adam RD. *Giardia*: overview and update. *Clin Infect Dis*. 1997; 25(3):545-9. DOI: 10.1086/513745
9. Savioli L, Smith H, Thompson A. *Giardia* and *Cryptosporidium* join the 'Neglected Diseases Initiative'. *Trends Parasitol* 2006; 22(5):203-8. DOI: 10.1016/j.pt.2006.02.015
10. Esch KJ, Petersen CA. Transmission and epidemiology of zoonotic protozoal diseases of companion animals. *Clin Microbiol Rev*. 2013; 26(1):58-85. DOI: 10.1128/CMR.00067-12
11. Hajare ST, Chekol Y, Chauhan NM. Assessment of prevalence of *Giardia lamblia* infection and its associated factors among government elementary school children from Sidama zone, SNNPR, Ethiopia. *PLoS One*. 2022; 17(3):e0264812. DOI: 10.1371/journal.pone.0264812
12. Squire SA, Ryan U. *Cryptosporidium* and *Giardia* in Africa: current and future challenges. *Parasit Vectors*. 2017; 10(1):195. DOI: 10.1186/s13071-017-2111-y

13. Thompson RC. The zoonotic significance and molecular epidemiology of *Giardia* and giardiasis. *Vet Parasitol.* 2004; 126(1-2):15-35. DOI: 10.1016/j.vetpar.2004.09.008
14. Fakhri Y, Daraei H, Ghaffari HR, Rezapour-Nasrabad R, Soleimani-Ahmadi M, Khedher KM, Rostami A, Thai VN. The risk factors for intestinal *Giardia spp* infection: Global systematic review and meta-analysis and meta-regression. *Acta Trop.* 2021; 220:105968. DOI: 10.1016/j.actatropica.2021.105968
15. Kalavani S, Matin S, Rahmanian V, Meshkin A, Taghipour A, Abdoli A. Prevalence of *Giardia duodenalis* among Asian children: a systematic review and meta-analysis. *Int Health.* 2024; 16(2):133-143. DOI: 10.1093/inthealth/ihad037
16. Coffey CM, Collier SA, Gleason ME, Yoder JS, Kirk MD, Richardson AM, Fullerton KE, Benedict KM. Evolving Epidemiology of Reported Giardiasis Cases in the United States, 1995-2016. *Clin Infect Dis.* 2021; 72(5):764-770. DOI: 10.1093/cid/ciaa128
17. ECDC-European centre for disease prevention and control. Giardiasis (lambliasis). Annual Epidemiological report for 2019. Estocolmo: ECDC; 2022 [citado 05 may 2024]. Disponible en: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/giardiasis-%20annual-epidemiological-report-2019_0.pdf
18. Alcaraz Soriano MJ. *Giardia* y giardiosis. Sociedad Española de Inmunología y Microbiología Clínica [Internet]. [citado 05 may 2024]. Disponible en: <https://www.seimc.org/contenidos/ccs/revisionestematicas/parasitologia/giardia.pdf>
19. CDC: Centers for Disease Control and Prevention; 2024 [citado 05 may 2024]. Public Health Image Library. Disponible en: <https://phil.cdc.gov/QuickSearch.aspx?key=true>
20. Feely DE, Schollmeyer JV, Erlandsen SL. *Giardia spp.*: distribution of contractile proteins in the attachment organelle. *Exp Parasitol.* 1982; 53(1):145-54. DOI: 10.1016/0014-4894(82)90100-x
21. Brown JR, Schwartz CL, Heumann JM, Dawson SC, Hoenger A. A detailed look at the cytoskeletal architecture of the *Giardia lamblia* ventral disc. *J Struct Biol.* 2016; 194(1):38-48. DOI: 10.1016/j.jsb.2016.01.011
22. House SA, Richter DJ, Pham JK, Dawson SC. *Giardia* flagellar motility is not directly required to maintain attachment to surfaces. *PLoS Pathog.* 2011; 7(8):e1002167. DOI: 10.1371/journal.ppat.1002167
23. Adam RD. *Giardia duodenalis*: Biology and Pathogenesis. *Clin Microbiol Rev.* 2021; 34(4):e0002419. DOI: 10.1128/CMR.00024-19
24. Canada.ca [Internet]. Canada: Government of Canada; 2002 [actualizado 28 mar 2023 – citado 05 may 2025]. Disponible en: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/laboratory-biosafety-biosecurity/pathogen-safety-data-sheets-risk-assessment/giardia-lamblia.html>

25. CDC.gov [Internet]. Estados Unidos: Centers for Disease Control and Prevention; 1997 [actualizado 9 dic 2017 – citado 05 may 2025]. Laboratory Identification of parasites of public health concern [aprox. 3 pantallas]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/dpdx/giardiasis/index.html>
26. Oberhuber G, Mesteri I, Kopf W, Müller H. Demonstration of Trophozoites of *G. Lamblia* in ileal mucosal biopsy specimens may reveal Giardiasis in patients with significantly inflamed parasite-free duodenal mucosa. *Am J Surg Pathol.* 2016; 40(9):1280-5. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000665
27. Ankarklev J, Jerlström-Hultqvist J, Ringqvist E, Troell K, Svärd SG. Behind the smile: cell biology and disease mechanisms of *Giardia* species. *Nat Rev Microbiol.* 2010;8(6):413-22. DOI: 10.1038/nrmicro2317
28. Fink MY, Singer SM. The Intersection of Immune Responses, Microbiota, and Pathogenesis in Giardiasis. *Trends Parasitol.* 2017; 33(11):901-913. DOI: 10.1016/j.pt.2017.08.001
29. Yildiz Ozkaya D, Kartal O, Kalkan F. An atypical urticaria case caused by *Giardia intestinalis*. *J Infect Dev Ctries.* 2022; 16(11):1781-1783. DOI: 10.3855/jidc.17177
30. Solomons NW. Giardiasis: nutritional implications. *Rev Infect Dis.* 1982; 4(4):859-69. DOI: 10.1093/4.4.859
31. Wensaas KA, Langeland N, Hanevik K, Mørch K, Eide GE, Rortveit G. Irritable bowel syndrome and chronic fatigue 3 years after acute giardiasis: historic cohort study. *Gut.* 2012; 61(2):214-9. DOI: 10.1136/gutjnl-2011-300220
32. Jahan N, Khatoon R, Ahmad S. A Comparison of Microscopy and Enzyme Linked Immunosorbent Assay for Diagnosis of *Giardia lamblia* in Human Faecal Specimens. *J Clin Diagn Res.* 2014; 8(11): DC04-6. DOI: 10.7860/JCDR/2014/9484.5087
33. Hooshyar H, Rostamkhani P, Arbabi M, Delavari M. *Giardia lamblia* infection: review of current diagnostic strategies. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench.* 2019; 12(1):3-12. DOI: 10.22037/ghfbb.v0i0.1414
34. El-Nahas HA, Salem DA, El-Henawy AA, El-Nimr HI, Abdel-Ghaffar HA, El-Meadawy AM. *Giardia* diagnostic methods in human fecal samples: a comparative study. *Cytometry B Clin Cytom.* 2013; 84(1):44-9. DOI: 10.1002/cyto.b.21048
35. CDC.gov [Internet]. Estados Unidos: Centers for Disease Control and Prevention; 1997 [actualizado 1 mar 2021 – citado 05 may 2025]. Parasites *Giardia* [aprox. 4 pantallas]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/parasites/giardia/medical-professionals.html#types-tests>
36. Chang Y, Li J, Zhang L. Genetic diversity and molecular diagnosis of *Giardia*. *Infect Genet Evol.* 2023; 113:105482. DOI: 10.1016/j.meegid.2023.105482

37. Dashti A, Köster PC, Carmena D. *Giardia duodenalis*: Detection by Quantitative Real-Time PCR and Molecular Diversity. *Methods Mol Biol.* 2021; 2369:83-97. DOI: 10.1007/978-1-0716-1681-9_6
38. Groudan K, Gupta K, Chalhoub J, Singhanian R. *Giardia lamblia* Diagnosed Incidentally by Duodenal Biopsy. *J Investig Med High Impact Case Rep.* 2021; 9:23247096211001649. DOI: 10.1177/23247096211001649
39. Jangra M, Dutta U, Shah J, Thapa BR, Nada R, Gupta N, Sehgal R, Sharma V, Khurana S. Role of Polymerase Chain Reaction in Stool and Duodenal Biopsy for Diagnosis of Giardiasis in Patients with Persistent/Chronic Diarrhea. *Dig Dis Sci.* 2020; 65(8):2345-2353. DOI: 10.1007/s10620-019-06042-2
40. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021; 372:n71. DOI: 10.1136/bmj.n71
41. Harbour R, Miller J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. *BMJ.* 2001; 323(7308):334-6. DOI: 10.1136/bmj.323.7308.334
42. Hanevik K, Mørch K, Eide GE, Langeland N, Hausken T. Effects of albendazole/metronidazole or tetracycline/folate treatments on persisting symptoms after *Giardia* infection: a randomized open clinical trial. *Scand J Infect Dis.* 2008; 40(6-7):517-22. DOI: 10.1080/00365540701827481
43. Solaymani-Mohammadi S, Genkinger JM, Loffredo CA, Singer SM. A meta-analysis of the effectiveness of albendazole compared with metronidazole as treatments for infections with *Giardia duodenalis*. *PLoS Negl Trop Dis.* 2010; 4(5):e682. DOI: 10.1371/journal.pntd.0000682
44. Granados CE, Reveiz L, Uribe LG, Criollo CP. Drugs for treating giardiasis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 12(12):CD007787. DOI: 10.1002/14651858.CD007787.pub2
45. Pasupuleti V, Escobedo AA, Deshpande A, Thota P, Roman Y, Hernandez AV. Efficacy of 5-nitroimidazoles for the treatment of giardiasis: a systematic review of randomized controlled trials. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014; 8(3):e2733. DOI: 10.1371/journal.pntd.0002733
46. Escobedo AA, Ballesteros J, González-Fraile E, Almirall P. A meta-analysis of the efficacy of albendazole compared with tinidazole as treatments for *Giardia* infections in children. *Acta Trop.* 2016; 153:120-7. DOI: 10.1016/j.actatropica.2015.09.023
47. Ordóñez-Mena JM, McCarthy ND, Fanshawe TR. Comparative efficacy of drugs for treating giardiasis: a systematic update of the literature and network meta-analysis of randomized clinical trials. *J Antimicrob Chemother.* 2018; 73(3):596-606. DOI: 10.1093/jac/dkx430
48. Escobedo AA, Almirall P, González-Fraile E, Ballesteros J. Efficacy of mebendazole in paediatric patients with giardiasis: A systematic review and meta-analysis. *Acta Trop.* 2018; 188:50-57. DOI: 10.1016/j.actatropica.2018.08.001

49. Escobedo AA, Almirall P, González-Fraile E, Ballesteros J. Efficacy of 5-nitroimidazole compounds for giardiasis in Cuban children: systematic review and meta-analysis. *Infez Med.* 2019; 27(1):58-67. DOI: 10.1016/j.actatropica.2018.08.001
50. Hashan MR, Elhusseiny KM, Huu-Hoai L, Tieu TM, Low SK, Minh LHN, *et al.* Effect of nitazoxanide on diarrhea: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Trop.* 2020; 210:105603. DOI: 10.1016/j.actatropica.2020.105603
51. Toychiev A, Kerimov F, Islamova J, Shaislamova M, Mirzakhmedov M, Davis N, *et al.* Antiprotozoal effect of steroid hormone 20-hydroxyecdysone in giardiasis patients. *Ann Parasitol.* 2022; 68(3):605-615. DOI: 10.17420/ap6803.467
52. Vicente D, Pérez-Trallero E. Tetraciclinas, sulfamidas y metronidazol. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010; 28(2):122-30. DOI: 10.1016/j.eimc.2009.10.002
53. Aparicio P, Rodríguez E, Gárate T, Molina R, Soto A, Alvar J. Terapéutica antiparasitaria. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2003; 21(10):579-92. DOI:10.1016/s0213-005x(03)73013-4
54. IQB-Instituto químico biológico [Internet]. España: IQB; 2004 [actualizado 28 dic 2015 – citado 05 may 2025]. Disponible en: <https://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/n046.html>
55. Carter ER, Nabarro LE, Hedley L, Chiodini PL. Nitroimidazole-refractory giardiasis: a growing problem requiring rational solutions. *Clin Microbiol Infect.* 2018; 24(1):37-42. DOI: 10.1016/j.cmi.2017.05.028
56. Neumayr A, Kuenzli E. Quinacrine - The Winding Road from the Most Important Antimalarial of Its Time to an Indispensable Antiparasitic (Orphan) Drug of our Days. *Chimia (Aarau).* 2023; 77(9):574-576. DOI: 10.2533/chimia.2023.574
57. Otero-Egocheaga V. Ecdiesteroides y su actividad farmacológica sobre el músculo esquelético. *Ars Pharm.* 2013; 64(4):376-384. DOI: 10.30827/ars.v64i4.28863
58. Mhashilkar AS, Vankayala SL, Liu C, Kearns F, Mehrotra P, Tzertzinis G, *et al.* Identification of Ecdysone Hormone Receptor Agonists as a Therapeutic Approach for Treating Filarial Infections. *PLoS Negl Trop Dis.* 2016; 10(6):e0004772. DOI: 10.1371/journal.pntd.0004772
59. World Health Organisation. WHO Model List of Essential Medicines. [Internet]. 22nd list. Ginebra: World Health Organisation; 2021 [actualizado 30 Sep 2021; citado 05 May 2024]. Disponible en: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/345533/WHO-MHP-HPS-EML-2021.02-eng.pdf>
60. Muñoz Gutiérrez J, Aldasoro E, Requena A, Comin AM, Pinazo MJ, Bardají A, Oliveira I, *et al.* Refractory giardiasis in Spanish travellers. *Travel Med Infect Dis.* 2013;11(2):126-9. DOI: 10.1016/j.tmaid.2012.10.004
61. Nabarro LE, Lever RA, Armstrong M, Chiodini PL. Increased incidence of nitroimidazole-refractory giardiasis at the Hospital for Tropical Diseases, London: 2008-2013. *Clin Microbiol Infect.* 2015; 21(8):791-6. DOI: 10.1016/j.cmi.2015.04.019