

J. J. Granizo¹
M.^a Pía Rodicio²
F. J. Manso³
M.^a José Giménez⁴

Tinidazol: un anaerobicida clásico con múltiples usos potenciales en la actualidad

¹ Grana Datos, S. L.
28223 Pozuelo de Alarcón
Madrid

² Departamento de Odontología
Adultos
Facultad de Ciencias de la Salud
Universidad Europea de Madrid
Villaviciosa de Odón
Madrid

³ Instituto Tecnológico Europeo
de las Ciencias Odontológicas
Universidad de Alcalá
Alcalá de Henares
Madrid

⁴ Departamento de Microbiología
Facultad de Medicina
Universidad Complutense
Madrid

El tinidazol es un 5-nitroimidazol activo *in vitro* frente a una amplia variedad de bacterias y protozoos anaerobios. Sus características farmacocinéticas ($C_{\text{máx}}$ 51 µg/ml, $t_{1/2}$ 12,5 h) y su actividad *in vitro* frente a microorganismos anaerobios hacen de tinidazol un tratamiento eficaz para muchas infecciones causadas por estos microorganismos en dosis única o una vez al día. El tinidazol es tan eficaz como metronidazol en infecciones por *T. vaginalis*, giardiasis y amebiasis intestinal o hepática, así como en vaginosis bacterianas, malaria, infecciones odontógenas e infecciones por bacterias anaerobias (enfermedad inflamatoria pélvica o pie diabético). Además se ha empleado en la profilaxis antibiótica de la cirugía abdominal y ginecológica y figura en todos los protocolos de erradicación de *Helicobacter pylori*. Tinidazol ha recibido recientemente la aprobación de la Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento de infecciones por *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica* y *Giardia lamblia*.

Palabras clave:
Tinidazol. Farmacodinamia. Farmacocinética. Anaerobios. Helicobacter.

Rev Esp Quimioter 2009;22(2):106-114

Tinidazole: a classical anaerobical drug with multiple potential uses nowadays

Tinidazole is a 5-nitroimidazole active *in vitro* against a wide variety of anaerobic bacteria and protozoa. Tinidazole is an effective treatment against anaerobic microorganisms based on its pharmacokinetic characteristics ($C_{\text{máx}}$ 51 µg/ml, $t_{1/2}$ 12.5 h) and its excellent *in vitro* activity. Its long half-life allows once a day regimens.

Tinidazole is as effective as metronidazole in the treatment of infections caused by *T. vaginalis*, giardiasis and amebiasis and bacterial vaginosis, malaria, odontogenic infections, anaerobic bacterial infections (pelvic inflammatory disease, diabetic foot), surgical prophylaxis (abdominal and hysterectomy) and *Helicobacter pylori* eradication.

Correspondencia:
Juan José Granizo Martínez
Isla de Arosa, 11
Pozuelo de Alarcón
28223 Madrid
Correo electrónico: jjgranizo@granadatos.com

Tinidazole was recently approved by the Food and Drug Administration (FDA) for the treatment of infections caused by *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica* and *Giardia lamblia*.

Key words:
Tinidazol. Pharmacodynamia. Pharmacokinetics. Anaerobes. Helicobacter.

INTRODUCCIÓN

Desde la introducción del metronidazol como agente antiparasitario en 1957, éste se ha convertido en el tratamiento de elección de muchas enfermedades causadas por estos microorganismos, como *Giardia lamblia*, *Trichomonas vaginalis* y *Entamoeba histolytica*¹.

Este fármaco ha mantenido una buena actividad *in vitro* contra estos parásitos durante años; sin embargo, la aparición lenta pero progresiva de resistencias en algunas zonas ha despertado un renovado interés en nuevos fármacos que mantengan la actividad contra estos microorganismos².

Aunque el problema de las resistencias a metronidazol en los microorganismos diana todavía no ha alcanzado las proporciones que ha tomado la resistencia a los antibióticos en *Staphylococcus aureus* (en el hospital) o *Streptococcus pneumoniae* (en la comunidad), cada vez son más frecuentes las comunicaciones de resistencia o fracaso terapéutico. En un estudio realizado con 364 anaerobios aislados en Nueva Zelanda entre 1999 y 2003, metronidazol seguía manteniendo su actividad frente a todas las especies de anaerobios salvo *Propionibacterium acne*³, pero en un trabajo similar realizado en nueve hospitales belgas entre 2003 y 2005, más cercano en el tiempo y en el espacio a nuestro medio, la mayoría de los anaerobios gramnegativos fueron resistentes al metronidazol y a los demás antibióticos probados, salvo *Fusobacterium spp.*⁴ En otro estudio que incluía 428 aislamientos de anaerobios de varias especies, metronidazol fue activo frente a todos los cocos gramnegativos, pero el 7% de los peptostreptococos, el 83% de los cocos grampositivos no formadores de esporas y el 4% de los clostridios (excluyendo *C. perfringens* y *C. difficile*) fueron resistentes a este agente (CMI > 16,0 µg/ml)⁵.

Aunque parece haber claras diferencias entre países, sería deseable disponer de un nuevo anaerobicida, ante el desarrollo de resistencias en este tipo de microorganismos¹.

El objetivo de este trabajo es revisar la evidencia disponible sobre el uso de tinidazol, detallando sus usos actuales y potenciales, así como las necesidades de investigación farmacológica, microbiológicas y clínicas de esta molécula mediante una revisión cualitativa apoyada en la búsqueda bibliográfica en MEDLINE.

ESTRUCTURA Y MECANISMO DE ACCIÓN

El tinidazol es un agente antiparasitario comercializado en 1969 derivado estructuralmente del metronidazol (comercializado desde 1957) y con el que comparte el anillo 5-nitroimidazólico básico y con peso molecular de 247,3 kD (fig. 1)⁶. En mayo de 2004, la Food and Drug Administration (FDA) aprobó su uso como tratamiento de la giardiasis, tricomoniasis y de infecciones por amebas (amebiasis intestinal y absceso amebiano hepático). El tinidazol presenta también una buena actividad bactericida contra anaerobios².

El tinidazol se toma por vía oral como un profármaco que es reducido intracelularmente en su grupo nitro por radicales tóxicos de baja vida media producidos por un sistema de transporte de electrones que implica ferredoxina. Se generan así nuevas moléculas con actividad biológica⁷. Este sistema crea un gradiente positivo para la entrada de nuevas moléculas de tinidazol dentro de la célula según se destruyen las que previamente habían entrado.

La manera por la que estos metabolitos del tinidazol actúan sobre los parásitos eucariotas o las bacterias procariontas anaerobias no está todavía plenamente esclarecida, lo que plantea nuevas vías de investigación. Estudios experimentales sugieren que el principal mecanismo de acción es que estos intermediarios tóxicos se unen al ADN bacteriano mediante enlaces covalentes, rompiendo su estructura de doble hélice⁷⁻¹⁰.

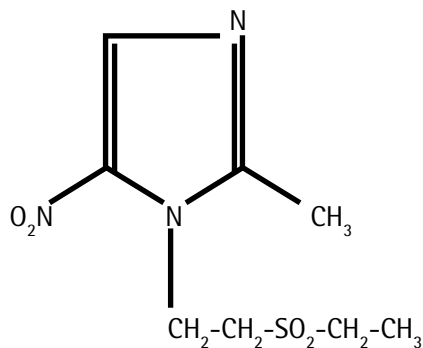


Figura 1

Estructura molecular de tinidazol.

Los sistemas enzimáticos que activan al tinidazol sólo están activos en bacterias y parásitos anaerobios, lo que explica la afinidad de este fármaco frente a anaerobios⁷. En células de mamíferos o en bacterias aerobias la presencia de oxígeno y el alto potencial de oxidación-reducción inhiben el proceso de reducción^{8,10}.

Las mutaciones en la ferredoxina se han implicado como mecanismos de resistencia contra el metronidazol^{8,9,11}, pero deben investigarse otros mecanismos posibles de resistencia².

ACTIVIDAD IN VITRO

Hay numerosos estudios que exploran la actividad *in vitro* del tinidazol tanto frente a protozoos anaerobios como frente a bacterias anaerobias. Con respecto a los primeros, la concentración mínima letal (CML) de tinidazol frente a *Trichomonas vaginalis* sensible al metronidazol (CML < 50 µg/ml) es mucho menor (≤ 2,35 µg/ml)¹². En líneas generales, la actividad *in vitro* de tinidazol en comparación con metronidazol es un 1,8 veces mayor, lo que se puede traducir en que en el 60% de los aislamientos la actividad *in vitro* de tinidazol es mayor que la de metronidazol, mientras que sólo en el 2% de los aislamientos, metronidazol presenta mayor actividad que tinidazol. En el caso de cepas resistentes a metronidazol (CML > 50 µg/ml), aproximadamente el 25% de estos aislamientos fueron sensibles a tinidazol¹³. En un estudio con 178 aislamientos de *Trichomonas vaginalis* sólo 17 fueron resistentes a metronidazol (9,6%) mientras que la resistencia a tinidazol fue sólo del 0,56% (1 cepa)¹⁴.

Frente a *Entamoeba histolytica* tinidazol ha demostrado una potente actividad *in vitro* (CMI₉₀ 0,0625-0,25 µg/ml)¹⁵, sin que se hayan descrito cepas resistentes¹⁶. Por último, frente a *Giardia lamblia*, el tinidazol presenta una buena actividad *in vitro* con una CMI₉₀ < 0,5 µg/ml¹⁷. De la revisión realizada a través de MEDLINE se puede deducir la necesidad de un mayor número de estudios que actualicen estos datos de actividad *in vitro* con estudios más amplios y multicéntricos.

Con respecto a las bacterias anaerobias, tinidazol exhibe una buena actividad frente a la mayoría de estas bacterias, como *Fusobacterium spp.* (CMI₉₀ = 0,25 µg/ml)¹⁸, *Bacteroides fragilis* (CMI₉₀ = 0,125-1 µg/ml) (18), *Clostridium perfringens* (CMI₉₀ = 0,5 µg/ml)¹⁸, *Clostridium difficile* (CMI₉₀ = 0,15 µg/ml)¹⁹, *Clostridium spp.* (CMI₉₀ = 1-2 µg/ml)¹⁸ y *Peptococcus/Peptostreptococcus spp.* (CMI₉₀ = 0,125- >8 µg/ml)¹⁹. Los datos disponibles necesitan ser actualizados y además en ocasiones se basan en un número muy pequeño de aislamientos, por lo que son necesarios estudios adicionales sobre este tema. No hay puntos de corte establecidos para tinidazol, aunque si se consideran los de metronidazol (susceptible ≤ 8 µg/ml, resistente ≥ 32 µg/ml) tan sólo los peptoestreptococos presentarían resistencia al tinidazol^{2,20}.

El tinidazol es rápidamente bactericida, su actividad no está afectada por el tamaño del inóculo y la aparición de resistencias durante el tratamiento parece que es excepcional⁷.

FARMACOCINÉTICA

La dosis de tinidazol, como agente antiparasitario, aprobada por la FDA es de 2 g en una dosis única, durante 5 días por lo que se desecharán los estudios de farmacocinética que no empleen dosis de al menos 2 g en el estudio⁶.

En mujeres, esta dosis produce una $C_{m\acute{a}x}$ de 51 $\mu\text{g/ml}$, con una vida media ($t_{1/2}$) de 12,5 h²⁰. Una de las ventajas de tinidazol es que su absorción total no es afectada por las comidas aunque se retrasa la $T_{m\acute{a}x}$ hasta las 3,0 h desde las 1,4 h observadas en ayunas y parece reducirse la $C_{m\acute{a}x}$ en un 10% aproximadamente^{21,22}.

Según se ha demostrado, la $C_{m\acute{a}x}$ es mayor en mujeres que en hombres (53,5 $\mu\text{g/ml}$ frente a 40,1 $\mu\text{g/ml}$; $p < 0,05$) y el área bajo la curva (AUC) es también mayor en mujeres (943,4 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ frente a 732,8 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$; $p < 0,05$)²¹. La larga vida media de tinidazol permite administrar una sola dosis diaria, alcanzándose a las 24 h de su administración concentraciones de 11,3 $\mu\text{g/ml}$ en hombres y de 16,3 $\mu\text{g/ml}$ en mujeres²².

El tinidazol consigue atravesar la barrera hematoencefálica logrando una concentración cercana al 88% de la conseguida en plasma²³, presentando también una buena distribución en órganos y tejidos^{22,24}.

Se pueden encontrar concentraciones de tinidazol en saliva similares a las encontradas en plasma²⁵.

Debido a que más que un 60% del metabolismo de tinidazol ocurre en el hígado y en ausencia de estudios sobre vías alternativas de eliminación en pacientes con hepatopatía, no se recomienda emplear tinidazol en pacientes con insuficiencia hepática (*Child-Pugh* clase C)². No es necesario ajustar las dosis en pacientes con insuficiencia renal crónica²⁶, pero al ser dializable (se llega a perder un 43% de la dosis administrada en una sesión de 6 h) deben administrarse dosis suplementarias de hasta un 50% de la inicialmente pautada en pacientes dializados²⁷.

FARMACODINAMIA

Es este uno de los capítulos que precisa nuevos estudios que actualicen la información disponible y completen el panorama de datos que se necesitan para hacer un juicio exacto sobre esta cuestión. Con la información disponible, y asumiendo la CMI_{90} de las bacterias y parásitos descritos en el apartado de actividad *in vitro* éstas se encuentran muy por debajo de las concentraciones plasmáticas y tisulares encontradas en los estudios farmacocinéticos.

Asumiendo un valor predictivo de eficacia para los nitroimidazoles de $\text{AUC/MIC} > 25^{28}$ podemos concluir que tinidazol ofrece una buena cobertura para la mayoría de los organismos para los que se ha encontrado información en la literatura²⁹.

USOS CLÍNICOS DEL TINIDAZOL

La información disponible sobre los usos clínicos de tinidazol se basa en estudios realizados hace tiempo. Además, muchos ensayos clínicos publicados ofrecen dosis distintas de las actualmente aprobadas, lo que puede complicar la comparación de resultados².

TRICOMONIASIS

Entre los años 1974 y 1992 se han podido localizar un total de seis ensayos clínicos sobre el uso de tinidazol en infecciones por *Trichomonas vaginalis*^{6,30-34}. En total, 1.077 mujeres recibieron tinidazol (2 g en dosis única en todos los casos) en comparación con placebo (dos estudios) (6,30) y metronidazol (200 mg en tres dosis durante 7 días, 2 g en una sola dosis o 800 mg en dos dosis). Las tasas de curación con tinidazol oscilaron entre el 80,0% en los estudios más pequeños y un 100%. El análisis agrupado de los datos arroja un 89,9% de curaciones clínicas con tinidazol. La erradicación sólo se documentó en tres estudios^{6,30,33} y osciló entre un 80,0% y un 100% (el análisis de los datos agrupados demuestra que ésta se produjo en el 94,4% de las pacientes tratadas). Todos estos trabajos demostraron que tinidazol fue superior a placebo y, aunque las tasas de curación fueron sensiblemente mejores en las pacientes tratadas con tinidazol, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas con los fármacos comparadores en el tratamiento de la tricomoniasis, lo que puede ser debido a la insuficiente potencia de los ensayos^{6,30-34}.

Recientemente se ha publicado un nuevo estudio que combina tinidazol con fluconazol (dosis única de 2 g de tinidazol + fluconazol en comparación con 7 días de metronidazol + 3 días de tratamiento tópico de clotrimazol) con resultados similares en ambos grupos de tratamiento (tasas de respuesta del 66% frente a 64%, respectivamente)³⁵.

El aspecto más relevante de todos estos estudios es que el uso de dosis únicas de tinidazol ha demostrado la misma eficacia clínica y bacteriológica que metronidazol en tratamientos mucho más largos, con una baja incidencia de acontecimientos adversos.

Por último, cabe reseñar el uso de tinidazol en las tricomoniasis en las que ha fracasado el tratamiento habitual con metronidazol. Hay dos estudios publicados al respecto que implican un limitado número de pacientes (27 mujeres), en las que se consiguió la curación clínica de la enfermedad en 25 casos, con regímenes de tinidazol de 500 mg tres ve-

ces al día durante 7 a 10 días o 500 mg dos veces al día durante 7 días^{36,37}.

GIARDIASIS

Hasta el año 2006 tan sólo se han localizado tres ensayos clínicos³⁸⁻⁴⁰, que impliquen a tinidazol en el tratamiento de la giardiasis en niños, de los que sólo se ha podido consultar dos de ellos, ambos de 1978. En los dos estudios se ha encontrado una eficacia muy superior de tinidazol (a dosis de 50 mg/kg): agrupando los datos de ambos estudios, la eficacia clínica de tinidazol fue del 85,4% de los pacientes tratados (123 de 144) en comparación con el 32,0 % (61 de 142) obtenida con metronidazol a dosis similares, siendo las diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,01$).

Los acontecimientos adversos comunicados fueron ligeramente superiores en el caso de tinidazol con una tasa entre el 9,0% y el 12,0% de los pacientes tratados con tinidazol comparado con una tasa entre el 2,2% y el 4,0% de los que recibieron metronidazol. Ningún acontecimiento adverso fue grave, ni obligó a suspender la medicación.

Entre 2006 y 2008 han visto la luz dos nuevos ensayos clínicos en niños comparando tinidazol (50 mg/kg en dosis única) (un total de 124 pacientes en ambos estudios) con nitazoxanida (7,5 mg/kg dos veces al día durante 3 días) (74 niños) o con mebendazol 200 mg tres veces al día en un día (61 pacientes). La eficacia en los pacientes que recibieron tinidazol fue del 90,5% y del 82%, respectivamente. Nitazoxanida alcanzó una eficacia del 78,4% y mebendazol del 63,9%, demostrándose en ambos estudios la superioridad de tinidazol ($p < 0,05$)^{41,42}.

Existen otros tres estudios⁴³⁻⁴⁵ realizados dos de ellos en adultos y uno más en niños y adultos⁴⁶, que incluyen un total de 125 pacientes tratados con tinidazol y 148 pacientes tratados con otros compuestos. Las dosis de tinidazol fue 2 g en dosis única en el caso de los adultos y 50 mg/kg en dosis única para los niños, mientras que el fármaco comparador fue fundamentalmente metronidazol (2,4 g en dosis única, 2g/día durante 2 días o dosis única de 50-60 mg/kg para niños). La tasa de curación agrupada de tinidazol fue del 94,4% mientras que la de los comparadores no superó el 66,2%, aunque analizando los estudios por separado, sólo en dos de ellos la eficacia de tinidazol demostró ser significativamente superior ($p < 0,05$) que la de metronidazol. Probablemente, una vez más, el reducido tamaño muestral de los ensayos clínicos realizados no proporcionó la potencia estadística necesaria para demostrar la superioridad de tinidazol.

AMEBIASIS

La mayor parte de los ensayos clínicos publicados sobre la amebiasis intestinal lo hicieron en la década de 1970 y son en su mayoría estudios pequeños con menos de 30

pacientes por grupo de tratamiento^{39,47-50}. En total, en estos cinco estudios fueron aleatorizados 270 pacientes en el grupo de tinidazol (2 g/día durante 3 días) y 209 en el grupo comparador (metronidazol a la misma dosis y duración). El análisis agrupado de los datos ofrece una tasa de curación (aceptando los criterios de cada estudio) del 93,0% con tinidazol en comparación con un 54,5% con metronidazol. En todos los estudios, la eficacia mínima de tinidazol fue del 86,0% mientras que la de metronidazol no superó el 58% en ninguno de los casos. Todos los estudios fueron comparativos excepto uno que fue un estudio abierto, sin grupo control⁴⁷. Los cuatro estudios comparativos demostraron que la eficacia clínica de tinidazol fue estadísticamente superior ($p < 0,001$) a la de metronidazol en el tratamiento de la amebiasis intestinal^{39,48-50}.

El tratamiento del absceso hepático amebiano con tinidazol ha sido estudiado en tres pequeños ensayos clínicos, en los que se incluyeron 148 pacientes (112 tratados con tinidazol y 36 con metronidazol). La dosificación empleada fue la misma que en la amebiasis intestinal (2 g/día durante 3 días) aunque también se ensayó un régimen de 5 días de duración en un pequeño número de pacientes. El análisis agrupado de los datos de estos ensayos ofrecen una eficacia del 93,4% para tinidazol y del 83,3% para metronidazol. De estos estudios se puede concluir que tinidazol parece ser tan eficaz como metronidazol en el tratamiento del absceso hepático amebiano, aunque el escaso número de pacientes incluidos en los estudios aconseja nuevos ensayos clínicos al respecto^{31,51,52}.

VAGINOSIS BACTERIANA

El tinidazol se ha utilizado durante al menos cuatro décadas en el tratamiento de la vaginosis bacteriana, aunque su aprobación para este uso por parte de la FDA ha sido muy reciente.

Gardenella vaginalis ha sido implicada como principal agente causal de la vaginosis bacteriana, presentando tinidazol una buena actividad *in vitro* contra esta bacteria. La curación clínica (entendida como cultivo negativo a *G. vaginalis* y desaparición de tres de los cuatro criterios de enfermedad: flujo vaginal, $\text{pH} \geq 4,8$, olor a aminas con KOH y presencia de *clue cells*) fue del 92,9% en el grupo que recibió 2 g de tinidazol en dosis única, del 81,7% en el que recibió metronidazol (a la misma dosis) y del 88,0% con nifmorazol (con idéntica dosificación), comunicándose unas tasas de acontecimientos adversos del 32,7%, 46,2% y 28,0%, respectivamente⁵³.

Aunque no parece haber una tasa significativamente mayor de curaciones en comparación con metronidazol, hay una mejor tolerancia, lo que se corrobora en otros ensayos clínicos⁵⁴.

La dosis de 1 g de tinidazol una vez al día durante 5 días ofrece mejor respuesta clínica a los 21-30 días del inicio del tratamiento que la dosis de 2 g una vez al día durante sólo 2 días (36,8% frente a 27,4%), en un estudio en que el placebo ofreció una respuesta clínica del 5,1% con criterios muy estrictos para definir la curación⁵⁵.

En conclusión, hay un reducido número de estudios experimentales sobre el uso de tinidazol en mujeres con vaginosis bacteriana. En total, poco más de tres centenares de pacientes han recibido tinidazol en los estudios realizados que han sido, por tanto, de un tamaño muy limitado. Sin embargo, los resultados obtenidos han sido alentadores y permiten diseñar nuevos estudios que amplíen este conocimiento ya que las ventajas de tinidazol parecen ser evidentes.

PROFILAXIS DE LA INFECCIÓN QUIRÚRGICA

El espectro de actividad de tinidazol frente a bacterias anaerobias ha posibilitado su uso como agente único o en combinación, como profilaxis de la infección posquirúrgica en cirugía intraabdominal.

La mayor parte de los estudios fueron publicados hace tiempo por lo que serían necesarios nuevos trabajos que evaluaran la eficacia preventiva de tinidazol en las condiciones actuales. La profilaxis quirúrgica debe ser actualizada a la luz de la flora microbiana habitualmente encontrada en el centro, tanto desde el punto de vista de las especies implicadas, como de su susceptibilidad a los antibióticos.

Sobre el uso de tinidazol en la cirugía de aparato digestivo se han publicado numerosos estudios⁵⁶ en cirugía intraabdominal contaminada y sucia (colorectal y apendicectomía), en otros procedimientos intraabdominales no relacionados con el colon, y en cirugía gastroduodenal. Asimismo existen estudios en los que tinidazol se empleó como profilaxis de infección posquirúrgica de operaciones de cabeza y cuello⁵⁶. En todos ellos se describe la eficacia de tinidazol en la prevención de infección de herida quirúrgica y de otras variables relacionadas (complicaciones, estancia posquirúrgica, fiebre y uso de antibióticos para tratamiento de la infección).

En el caso de la cirugía ginecológica, hay tres ensayos clínicos publicados con tinidazol (2 g por vía oral 12 h antes de la cirugía) en pacientes sometidas a histerectomía que fueron comparativos con placebo, por lo que no resulta posible hacer una comparación real de su eficacia con otros protocolos de profilaxis quirúrgica⁵⁷⁻⁵⁹. De manera significativa se redujo la infección de la herida quirúrgica (en torno al 70%), la fiebre posquirúrgica (60%), la estancia hospitalaria (33%) y el uso de antibióticos para el tratamiento de infecciones posquirúrgicas (75%).

INFECCIONES POR ANAEROBIOS

Hay dos ensayos clínicos sobre el uso de tinidazol en el tratamiento de infecciones por anaerobios: un ensayo no comparativo en el tratamiento de infecciones en el pie diabético⁶⁰ y uno comparativo en el tratamiento de la enfermedad pélvica inflamatoria⁶¹. En ambos casos se administró tinidazol asociado a una quinolona, ya fuera ofloxacino (pie diabético) o ciprofloxacino (enfermedad pélvica inflamatoria).

Los regímenes empleados consistían en la administración de 600 mg de tinidazol dos veces al día durante 14 días con una eficacia clínica del 98% en el tratamiento del pie diabético⁶⁰ o de 500 mg dos veces al día durante 7 días en la enfermedad pélvica inflamatoria, con una eficacia del 90%⁶¹. En este segundo ensayo no hubo diferencias significativas a favor de ninguno de los grupos de tratamiento: tinidazol/ciprofloxacino frente a secnidazol/azitromicina/fluconazol frente a metronidazol/doxiciclina, aunque la potencia del estudio podía no ser suficiente para demostrar diferencias debido al escaso tamaño muestral utilizado.

INFECCIONES ODONTOGÉNICAS

Teniendo en cuenta la implicación de numerosas bacterias anaerobias en la infección odontogénica, tinidazol, gracias al excelente perfil de actividad *in vitro* y a su favorable farmacodinamia (tinidazol alcanza concentraciones en saliva tan altas como en plasma), ofrece interesantes propiedades para su utilización en infecciones odontogénicas, tal y como ha puesto de manifiesto una reciente revisión publicada. Esta posible utilización sería tanto en el tratamiento de infecciones ya establecidas como en la profilaxis de la cirugía odontológica. Debido a la asociación de bacterias aerobias (*Streptococcus* grupo *viridans*) y anaerobias en estas infecciones, se ha sugerido que su uso debe ir asociado a amoxicilina⁶². En este sentido, un reciente estudio ha demostrado la gran actividad *in vitro* de tinidazol frente a patógenos periodontales anaerobios productores o no de β -lactamasa evitando la inactivación de la amoxicilina por la misma (en cultivos mixtos con múltiples bacterias) y por ende, manteniendo su actividad frente a las especies del género *Streptococcus*⁶³.

El tinidazol, ha demostrado su eficacia como complemento a las técnicas de raspado y alisado en el tratamiento de la enfermedad periodontal del adulto⁶⁴.

Además, en un reciente estudio clínico, la eficacia de tinidazol/amoxicilina (500/1.000 mg dos veces al día) ha sido significativamente superior a la de espiramicina/metronidazol (1,5 x 10⁶ UI / 125 mg tres veces al día) en el tratamiento de las infecciones odontogénicas agudas⁶⁵.

ERRADICACIÓN DE *HELICOBACTER PYLORI*

En el caso de la indicación referente a la erradicación de *Helicobacter pylori*, los ensayos clínicos realizados con tini-

dazol superan el centenar⁶⁶ demostrando su eficacia y tolerancia, aunque –de momento– la FDA no ha aprobado esta indicación. A pesar de ello, tinidazol se considera una terapia de primera elección en muchos países desarrollados, gracias a su eficacia, seguridad y coste. Sin embargo no existe un acuerdo generalizado en las dosis (la más habitual es la de 500 mg dos veces al día), la combinación de agentes que debe emplearse (amoxicilina, claritromicina o una combinación de ambas, levofloxacino, tetraciclinas o metronidazol y bismuto) y duración de los tratamientos, ya que mientras algunas guías europeas recomiendan 7 días de tratamiento⁶⁷ las guías americanas abogan más por 10-14 días⁶⁸.

En un metaanálisis realizado por Laheij et al.⁶⁹ analizando 666 estudios previamente publicados, se demostró la eficacia de tinidazol en la erradicación de esta bacteria, sin diferencias significativas con metronidazol.

MALARIA

Existe un único estudio publicado en la India en 1988 sobre la eficacia de 2 g por vía oral de tinidazol en el tratamiento de la malaria por *Plasmodium vivax*⁷⁰. La elevada incidencia de esta enfermedad en países en desarrollo sugiere al tinidazol como una potencial interesante alternativa, abriendo nuevas líneas de investigación.

SEGURIDAD

La amplia utilización de tinidazol a lo largo de más de dos décadas ha permitido contar con una amplia información sobre su seguridad y tolerancia. En una cohorte de 1.517 pacientes, incluyendo 74 pediátricos, se encontró que al menos un acontecimiento adverso había sido detectado en el 9,4% de los pacientes, siendo comunicados un total de 188 acontecimientos adversos. Sólo se encontraron acontecimientos adversos severos en el 1,6% de los pacientes y solo en un paciente estos acontecimientos obligaron a suspender la medicación³¹.

Los acontecimientos adversos más frecuentes han sido las náuseas (<5%), molestias abdominales inespecíficas (3-5%), vómitos (1-3%), anorexia (1-2%), estreñimiento (1-2%) y cefalea (<1%)³¹.

Si comparamos la incidencia de acontecimientos adversos entre tinidazol y metronidazol nos encontramos que éstos aparecen de manera estadísticamente significativa con más frecuencia en los pacientes que reciben metronidazol³¹.

En grandes series de pacientes (n=6.951) que recibieron tinidazol para el tratamiento de tricomoniasis, giardiasis y amebiasis en los ensayos clínicos realizados, se detectaron acontecimientos adversos en el 11,4% de los pacientes. Por orden de frecuencia éstos fueron: náuseas (3,6%), sabor metálico/amar-

go (3,2%), dispepsia (1,9%), anorexia (1,6%), vómitos (1,4%), fatiga (1,2%), cefalea (1,0%) y nerviosismo (0,8%)⁷¹.

Un aspecto muy importante es que la tasa de acontecimientos adversos en los pacientes pediátricos no ha sido significativamente diferente de la comunicada en adultos³¹. Aunque no hay casos documentados con tinidazol, se recomienda no emplearlo en pacientes con alteraciones neurológicas ya que se ha descrito neuropatía periférica y convulsiones en pacientes que habían tomado metronidazol, acontecimiento que podría extenderse a todos los nitroimidazoles. También se recomienda precaución en su empleo en pacientes con discrasia sanguínea, ya que se han descrito casos esporádicos de leucopenia con otros nitroimidazoles. Asimismo, no se recomienda su utilización en mujeres embarazadas durante el primer trimestre, ya que se han demostrado efectos teratogénicos en modelos animales. El tinidazol puede encontrarse en la leche materna en la misma concentración que en plasma, por lo que no se recomienda lactancia materna hasta 3 días después de la finalización de la terapia con tinidazol³¹.

Se ha descrito que la administración prolongada de metronidazol puede resultar teratogénica en ratas y ratones⁷² por lo que no debería utilizarse tinidazol en mujeres embarazadas. Sin embargo, amplios estudios poblacionales realizados en Hungría no han encontrado efectos teratogénicos en niños: de 22.843 casos de anomalías en niños solo en 10 (0,04%) se pudo probar la exposición previa a tinidazol, comparado con 16 (0,04%) entre 38.151 controles (*odds ratio* = 1, intervalo de confianza [IC] del 95% = 0,7-1,3)⁷².

CONCLUSIONES

Aunque el tinidazol tiene la aprobación de la FDA desde 2004 para el tratamiento de amebiasis (intestinal y absceso hepático), giardiasis y tricomoniasis, se viene empleado desde hace más de 20 años con una elevada eficacia (> 90%) en infecciones por anaerobios.

Un resumen de las indicaciones aprobadas y de los usos clínicos de los que se ha encontrado información, junto con las dosis empleadas y algunos comentarios sobre eficacia aparecen en la tabla 1.

En comparación con el metronidazol, el tinidazol ofrece una vida media más larga, concentraciones plasmáticas mayores, y mayor actividad *in vitro* frente a bacterias y parásitos anaerobios. Esto posibilita, por una parte, la administración del tinidazol una vez al día lo que facilita el cumplimiento del tratamiento, y por otra parte, ofrece un mejor perfil farmacodinámico que el metronidazol. Además ofrece una importante reducción de acontecimientos adversos, tanto en niños como en adultos, en comparación con el metronidazol.

Otro aspecto importante del tinidazol es que puede resultar efectivo tras fracasos terapéuticos con metronidazol

Tabla 1 Usos de tinidazol en estudios clínicos

Enfermedad o indicación	Dosis	Comentarios	Referencias
Infecciones por <i>Trichomonas vaginalis</i> *	2 g dosis única	90% de curación clínica 95% erradicación Igualdad de eficacia que MTZ Empleado con éxito si fracasa MTZ	60, 30-37
Infecciones por <i>Giardia lamblia</i> *	Niños: 50 mg/kg dosis única Adultos: 2 gr dosis única	>85% curación clínica estadísticamente mejor que MTZ 95% curación clínica estadísticamente mejor que MTZ	38-42 43-46
Amebiasis intestinal*	2 g/día, 3 días	93% curación estadísticamente mejor que MTZ	39, 47-50
Absceso hepático por <i>Entamoeba histolytica</i> *	2 g/día, 3 – 5 días	93% curación Igualdad de eficacia que MTZ	31, 51, 52
Vaginosis bacteriana (<i>Gardenella vaginalis</i>)	2 g dosis única	> 90% curación Igualdad de eficacia que MTZ	53-55
Profilaxis antibiótica en cirugía abdominal / ginecológica	2 g dosis única 12 h antes de la cirugía	Igualdad de eficacia que otras terapias preventivas	56-59
Infecciones por anaerobios (pie diabético y enfermedad inflamatoria pélvica)	600 mg / 12 h 14 días 500 mg/ 12h 7 días Asociado a quinolonas	98% mejora en diabéticos 90% curación en EPI	60, 61
Infecciones odontógenas	1-2 g asociado a AMX	Tratamiento y profilaxis	64, 65
Eradicación de <i>Helicobacter pylori</i>	Asociado a otros fármacos Múltiples opciones	Al menos, igual de eficaz que MTZ	66-69
Malaria	2 g por vía oral	Limitada experiencia	70

* Indicación aprobada por la FDA.
MTZ: metronidazol. EPI: enfermedad pélvica inflamatoria. AMX: amoxicilina.

(especialmente en tricomoniasis), aunque tinidazol puede no ser efectivo en todos los casos.

El tinidazol ya se utiliza actualmente —en combinación con otros compuestos— como una alternativa eficaz en la erradicación de *H. pylori*. Por otra parte, sus propiedades farmacodinámicas abren la puerta al estudio de su utilización como tratamiento de infecciones tan prevalentes como las odontógenas, la malaria, o en la prevención de la infección posquirúrgica. Sin embargo, son necesarios más estudios que permitan evaluar las potencialidades de tinidazol en todas estas áreas.

En especial, son necesarios estudios en los siguientes campos:

- Es necesario poseer buenos datos farmacocinéticos, que permitan conocer mejor las posibilidades tanto en pacientes sin comorbilidades, niños y en pacientes con

comorbilidades que puedan alterar el metabolismo del fármaco (ancianos, pacientes con hepatopatía y/o insuficiencia renal). También debe explorarse su farmacocinética a dosis menores⁶² y en asociación con otros antibióticos efectivos frente a aerobios.

- Debe actualizarse los datos de la actividad *in vitro* de tinidazol, lo que permitiría, junto con los datos farmacocinéticos conocer el potencial farmacodinámico de tinidazol.
- Son necesarios nuevos ensayos clínicos en las actuales indicaciones que permitan actualizar los regímenes terapéuticos empleados, dotados de un correcto diseño, comparativos con metronidazol y con potencia estadística suficiente.
- Deberían realizarse nuevos ensayos clínicos en patologías donde tinidazol tiene un gran potencial como el caso de las infecciones odontógenas.

La revisión realizada de tinidazol nos lleva a concluir que a pesar de los muchos años que tinidazol lleva comercializado, es un antibiótico poco conocido, con gran potencial terapéutico, y que ofrece tanto al investigador como al médico asistencial interesantes expectativas que merecen la pena ser exploradas.

AGRADECIMIENTOS

A Lorenzo Aguilar por la revisión del manuscrito.

BIBLIOGRAFÍA

1. Scully BE. Metronidazole. *Ann Clin North Am* 1988;72:613-21.
2. Fung HB, Doan T. Tinidazole: a Nitroimidazole Antiprotozoal Agent. *Clin Ther* 2005;27:1859-84.
3. Roberts SA, Shore KP, Paviour SD, Holland D, Morris AJ. Antimicrobial susceptibility of anaerobic bacteria in New Zealand: 1999-2003. *J Antimicrob Chemother* 2006;57:992-8.
4. Wybo I, Piérard D, Verschraegen I, et al. Third Belgian multicentre survey of antibiotic susceptibility of anaerobic bacteria. *J Antimicrob Chemother* 2007;59:132-9.
5. Pankuch GA, Jacobs MR, Appelbaum PC. Susceptibilities of 428 gram-positive and-negative anaerobic bacteria to Bay y3118 compared with their susceptibilities to ciprofloxacin, clindamycin, metronidazole, piperacillin, piperacillin-tazobactam, and ceftioxin. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37:1649-54.
6. Rees PH, McGlashan HE, Mwega V. Single dose treatment of vaginal trichomoniasis with tinidazole. *East Afr Med J* 1974;51:782-5.
7. Nord CE. Microbiological properties of tinidazole: spectrum, activity and ecological considerations. *J Antimicrob Chemother* 1982;10(Suppl. A): 35-42.
8. Nord CE, Kager L. Tinidazole-microbiology, pharmacology and efficacy in anaerobic infections. *Infection* 1983;11:54-60.
9. Raether W, Hanel H. Nitroheterocyclic drugs with broad spectrum activity. *Parasitol Res* 2003;90 (Suppl. 1):S19-S39.
10. Tasca T, Borges FP, Bonan CD, De Carli GA, Battastini AM, Sarkis JJ. Effects of metronidazole and tinidazole on NTPDase 1 and ecto 5' nucleotidase from intact cells of *Trichomonas vaginalis*. *FEM Microbiol Lett* 2003;226:379-84.
11. Wiwanitkit V. Identification of weak points prone for mutation in ferredoxin of *Trichomonas vaginalis*. *Indian J Med Microbiol* 2008;26:158-9.
12. Sears SD, O'Hare J. In vitro susceptibility of *Trichomonas vaginalis* to 50 antimicrobial agents. *Antimicrob Agents Chemother* 1988;32:144-6.
13. Narcisi EM, Secor W. In vitro effect of tinidazole and furazolidone on metronidazole-resistant *Trichomonas vaginalis*. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:1121-5.
14. Schweke JR, Barrientes FJ. Prevalence of *Trichomonas vaginalis* isolates with resistance to metronidazole and tinidazole. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:4209-10.
15. Chintana T, Sucharit P, Mahakittikun V, Siripanth C, Suphadtanaphongs W. In vitro studies on the sensitivity of local *Entamoeba histolytica* to anti-amoebic drug. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1986;17:591-4.
16. Bansal D, Sehgal R, Chawla Y, Mahajan RC, Malla N. In vitro activity of anti-amoebic drugs against clinical isolates of *Entamoeba histolytica* and *Entamoeba dispar*. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2004;21:27-9.
17. Gordts B, Hemelhof W, Asselman C, et al. In vitro susceptibility of 25 *Giardia lamblia* isolates from human origin to six commonly used antiprotozoal agents. *Antimicrob Agents Chemother* 1985;28:378-80.
18. Bergan T. Antibacterial activity and pharmacokinetics of nitroimidazoles: A review. *Scand J Infect Dis Suppl* 1985;46:64-71.
19. Jokipii AM, Jokipii L. Comparative activity of metronidazole and tinidazole against *Clostridium difficile* and *Peptostreptococcus anaerobius*. *Antimicrob Agents Chemother* 1987;31:183-6.
20. Wood BA, Monro AM. Pharmacokinetics of tinidazole and metronidazole in women after single large single oral doses. *Brit J Vener Dis* 1975;51:51-3.
21. Chaikin P, Alton KB, Sampson C, Weintraub HS. Pharmacokinetics of tinidazole in male and female subjects. *J Clin Pharmacol* 1982;22: 652-70.
22. Wood BA, Faulkner JK, Monro MA. The pharmacokinetics, metabolism and tissue distribution of tinidazole. *J Antimicrob Chemother* 1982;10 (Suppl. A):43-57.
23. Ripa T, Westrom L, Mardh PA, Andersson KE. Concentrations of tinidazole in body fluids and tissues in gynaecological patients. *Chemotherapy* 1997;23:227-35.
24. Viitanen J, Haataja H, Mannisto PT. Concentrations of metronidazole and tinidazole in male genital tissues. *Antimicrob Agents Chemother* 1985;28:812-4.
25. Von Konow L, Nord CE. Concentrations of tinidazole and metronidazole in serum, saliva and alveolar bone. *J Antimicrob Chemother* 1982;10(Suppl. A):165-72.
26. Robson RA, Bailey RR, Sharman JR. Tinidazole pharmacokinetics in severe renal failure. *Clin Pharmacokinet* 1984;9:88-94.
27. Flouvat BL, Imbert C, Dobois DM et al. Pharmacokinetics of tinidazole in chronic renal failure and in patients on hemodialysis. *Br J Clin Pharmacol* 1983;15:735-41.
28. Canut A. Antimicrobianos en las infecciones odontogénicas: análisis farmacocinético/farmacodinámico (PK/PD). Seguridad y tolerancia. En: Bascones A, Noguerol B, Prieto J, editores. Infecciones odontogénicas en la comunidad y antibioterapia: dos factores a sincronizar. Madrid: Adalia Farma/GETECCU, 2006; pp. 51-69.
29. Granizo JJ, Giménez MJ, Bascones A. Impacto ecológico del tratamiento antibiótico de las infecciones odontológicas. *Rev Esp Quimioter* 2006;19:14-20.
30. Mati JK, Wallace RJ. The treatment of trichomonal vaginitis using a single dose of tinidazole by mouth. *East Afr Med J* 1974;51:883-8.
31. Apte W, Packard RS. Tinidazole in the treatment of trichomoniasis, giardiasis and amoebiasis. Report of a multicentre study. *Drugs* 1978;15(Suppl. 1):43-8.
32. Gabriel G, Robertson E, Thin RN. Single dose treatment of trichomoniasis. *J Int Med Res* 1982;10:129-30.
33. Aimakhu VE. Vaginal trichomoniasis: one stat dose of tinidazole compared with a seven-day course of metronidazole. *West Afr Med J* 1975;23:97-100.
34. O-Prasetawat P, Jetsawangrsi T. Split-dose metronidazole or single-dose tinidazole for the treatment of vaginal trichomoniasis. *Sex Transm Dis* 1992;19:295-7.
35. Pépin J, Sobela F, Khonde N, Agyarko-Poku T, Soumaila D, Deslandes S, et al. The syndromic management of vaginal discharge using single-dose treatments: a randomized controlled trial in West Africa. *Bull World Health Organ* 2006;84:729-38.

36. Sobel JD, Nyirjesy P, Brown W. Tinidazole therapy for metronidazole resistant vaginal trichomoniasis. *Clin Infect Dis* 2001;33:1341-6.
37. Hager WD. Treatment of metronidazole resistant *Trichomonas vaginalis* with tinidazole. Case reports of three patients. *Sex transm Dis* 2004;31:343-5.
38. Gazder AJ, Banerjee M. Single dose therapy of giardiasis with tinidazole and metronidazole. *Drugs* 1978;15(Suppl. 1):30-2.
39. Bakshi JS, Ghiara JM, Navidekar AD. How does tinidazole compare with metronidazole? A summary report of indian trials in amoebiasis and giardiasis. *Drugs* 1978;15(Suppl. 1):33-42.
40. Krishnamurthy KA, Saradhambal V. Single dose therapy of giardiasis: A comparative study of tinidazole and metronidazole in pediatric patients. *Indian Pediatr* 1978;15:51-6.
41. Escobedo AA, Alvarez G, González ME, Almirall P, Cañete R, Cimerman S, et al. The treatment of giardiasis in children: single dose tinidazole compared with 3 days of nitazoxanide. *Ann Trop Med Parasitol* 2008;102:199-207.
42. Cañete R, Escobedo AA, González ME, Almirall P, Cantelar N. A randomized, controlled, open-label trial of a single day of mebendazole versus a single dose of tinidazole in the treatment of giardiasis in children. *Curr Med Res Opin* 2006;22:2131-6.
43. Jokipii L, Jokipii AM. Single dose of metronidazole and tinidazole as therapy for giardiasis. Success rates, side effects and drugs absorption and elimination. *J Infect Dis* 1979;140:984-8.
44. Speelman P. Single-dose tinidazole for the treatment of giardiasis. *Antimicrob Agents Chemother* 1985;27:227-9.
45. Nigam P, Kapoor KK, Kumar A, Sarkari NB, Gupta AK. Clinical profile of giardiasis and comparison of its therapeutic response to metronidazole and tinidazole. *J Assoc Physicians India* 1991;39:613-5.
46. Kyronseppä H, Petterson T. Treatment of giardiasis: relative efficacy of metronidazole as compared with tinidazole. *Scand J Infect Dis* 1981;13:311-2.
47. Islam N, Hasan M. Tinidazole in the treatment of intestinal amoebiasis. *Curr Ther Res Clin Exp* 1975;17:161-5.
48. Misra NP, Gupta RC. A comparison of a short course of single daily dosage therapy of tinidazole with metronidazole in intestinal amoebiasis. *J Int Med Res* 1977;5:434-7.
49. Swami B, Lavakusulu D, Devi CS. Tinidazole and metronidazole in the treatment of intestinal amoebiasis. *Curr Med Res Opin* 1977;5:152-6.
50. Singh G, Kumar S. Short course of single daily dosage treatment with tinidazole and metronidazole in intestinal amoebiasis: a comparative study. *Curr Med Res Opin* 1977;5:157-60.
51. Kundu SC, Bhattacharjee TD, Dasgupta DP, Dasgupta DP, Majumdar S, Moorkerjee PK, et al. Comparative evaluation of tinidazole and metronidazole in the treatment of amoebic liver abscess. *J Indian Med Assoc* 1977;69:127-9.
52. Simjee AE, Gathiram V, Jackson TF, Khan BF. A comparative trial of metronidazole versus tinidazole in the treatment of amoebic liver abscess. *S Afr Med J* 1985;68:923-4.
53. Mohanty KC, Deighton R. Comparison of 2 g single dose of metronidazole, nimorazole and tinidazole in the treatment of vaginitis associated with *Gardnerella vaginalis*. *J Antimicrob Chemother* 1987;19:393-9.
54. Nailor MD, Sobel JD. Tinidazole for bacterial vaginosis. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2007;5:343-8.
55. Livengood CH, Ferris DG, Wiesenfeld HC, Hillier SL, Soper DE, Nyirjesy P, et al. Effectiveness of two tinidazole regimens in treatment of bacterial vaginosis: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2007;110:302-9.
56. Manes G, Balzano A. Tinidazole: from protozoa to *Helicobacter pylori* – The past, present and future of a nitroimidazole with peculiarities. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2004;2:695-705.
57. Dhar KK, Dhal GL, Ayyagari A. Tinidazole prophylaxis in elective abdominal hysterectomy. *Int J Gynecol Obstet* 1993;42:121-125.
58. Cocks PS. Prophylactic tinidazole for hysterectomy-experience of 870 cases during 1980 and 1981. *J Antimicrob Chemother* 1982;10(Suppl. A):85-6.
59. Dahr KK, Dahl GL, Ayyagari A. Single dose of tinidazole prophylaxis in vaginal hysterectomy. *Int J Gynecol Obstet* 1993;42:117-120.
60. Joshi S, Maroli S, Moullick ND, Badhane S, Sthalekar N, Ambavane V, et al. Efficacy and tolerability of a combination of ofloxacin and tinidazole in the management of infectious diabetic foot ulcer. *J Indian Med Assoc* 2003;101:329-32.
61. Malhotra M, Sharma JB, Batra S, Arora R, Sharma S. Ciprofloxacin-tinidazole combination, fluconazole-azithromycin-secnidazole kit and doxycycline-metronidazole combination therapy in syndromic management of pelvic inflammatory disease: a prospective randomized controlled trial. *Indian J Med Sci* 2003;57:549-55.
62. Manso F, Gamboa MS, Giménez MJ, Bascones A, Gómez-Lus ML, Aguilar L. Why not revisiting tinidazole as potential treatment of odontogenic infections? *Rev Esp Quimioter* 2008;21:198-202.
63. Alou L, Giménez MJ, Manso F, Sevillano D, Torrico M, González N, et al. Tinidazole inhibitory and cidal activity against anaerobic periodontal pathogens. *Int J Antimicrob Agents* 2009;33:449-52.
64. Gallardo F, Huerta J, Cruz E, et al. Efectos de tinidazol en el tratamiento de la enfermedad periodontal del adulto. *Av Period Impl* 1994;6:161-74.
65. Manso FJ, Gamboa MS, García-Hondurilla N, Trejo CG, Barbasaño JL, Buján MJ. Tinidazol/amoxicilina versus espiramicina/metronidazol en el tratamiento empírico de las infecciones odontógenas agudas. En: Abstracts de la 5ª reunión anual de la Sociedad Española de Odontología Integrada en adultos (Madrid, 8-9 mayo 2009), comunicación oral n.º 2, p. 24.
66. Graham DY, Lu H, Yamaoka Y. Therapy for *Helicobacter pylori*. *Drugs* 2008;68:725-36.
67. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Hungin AP, Jones R, Axon A, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht 2-2000 Consensus Report. European *Helicobacter Study Group (EHPG)*. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:167-80.
68. Howden CW, Hunt RH. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infections. The ad hoc Committee on Practice Parameters of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 1998;93:2330-8.
69. Laheij RL, Rossum LG, Jansen JB, Straatman H, Verbeek AL. Evaluation of treatment regimens to cure *Helicobacter pylori* infection – a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:857-64.
70. Sarma PSA. Tinidazole: a new drug in the treatment of vivax malaria. *Curr Ther Res Clin Exp* 1988;43: 954-6.
71. www.vademecum.es/principios_activos/ficha/J01XD02. Consultado el 15 de diciembre de 2008.
72. Czeizel AE, Kazy Z, Vargha P. Oral tinidazole treatment during pregnancy and teratogenesis. *Int J Gynaecol Obstet* 2003;83: 305-6.