

Trichomonas vaginalis: tratamiento y resistencia a nitroimidazoles

Fernando Vázquez^a, M^º José García^b, Francisco Pérez^b y Virgilio Palacio^c

^aDepartamento de Biología Funcional. Área de Microbiología. Facultad de Medicina de Oviedo y Servicio de Microbiología. Hospital Monte Naranco.

^bServicio de Microbiología. Hospital Central de Asturias. ^cServicio de Dermatología y Enfermedades de Transmisión Sexual. Hospital Monte Naranco. Oviedo.

Introducción

La tricomoniasis, una de las enfermedades más comunes de transmisión sexual, afecta anualmente a 120 millones de mujeres en todo el mundo. En su tratamiento se han utilizado y utilizan clásicamente nitroimidazoles, y debido a que ha aparecido en años recientes un incremento en la resistencia existe un renovado interés por estos fármacos y por la necesidad de encontrar nuevos compuestos. En esta revisión examinamos los mecanismos de acción, la epidemiología de la resistencia a metronidazol, así como las nuevas opciones terapéuticas basadas en la evidencia científica.

Antecedentes históricos

El tratamiento de la tricomoniasis antes de la aparición de los 5-nitroimidazoles se realizaba con compuestos como la solución de oxicianida de mercurio en irrigaciones, fosfato ácido sódico por vía oral o el acetarsol por vía local. Estos compuestos actuaban mediante la disminución de pH vaginal y como consecuencia del número de parásitos, logrando tasas de curación del 22%-40%¹.

El metronidazol fue descubierto en la década de los años 50, cuando investigadores de los laboratorios Rhône-Poulenc (Francia) observaron que un derivado semisintético 2-nitroimidazol (azomicina) de *Streptomyces* aislado en Japón² tenía actividad débil contra *Trichomonas vaginalis* y que fue el punto de partida para la investigación de fármacos con actividad contra protozoos anaerobios³. En 1959, Cosar y Julou⁴ descubrieron un compuesto 5-nitroimidazólico denominado metronidazol (1-β-hidroxietilo-2-metilo-5-nitroimidazol) mostrando su utilidad en el tratamiento de las tricomoniasis humanas, e introducido en clínica al año siguiente^{5,6}.

Correspondencia: Dr. F. Vázquez Valdés.
Departamento de Biología Funcional.
Área de Microbiología.
Facultad de Medicina.
Universidad de Oviedo.
C./ Julián Clavería s/n.
33006 Oviedo.
e-mail: fvazquez@correo.uniovi.es
fvazquez@hmm.es

Manuscrito recibido el 31-5-2000; aceptado el 6-9-2000

Enferm Infecc Microbiol Clin 2001; 19: 114-124

Nitroimidazoles

Tipos de nitroimidazoles

Existen dos grandes grupos de nitroimidazoles:

1. 2-nitroimidazoles: misonidazol y benznidazol
2. 5-nitroimidazoles⁷.

A. Con 2- metilo:

a) Metronidazol.

b) Tinidazol (tiene un grupo sulfona). Fue sintetizado en 1969⁸ y presenta igual eficacia a dosis de 2 gramos en la mujer⁹⁻¹¹ y a dosis de 1- 1,5 gramos en el varón¹². Se diferencia del metronidazol por su mayor solubilidad lipídica por lo que penetra más en el líquido cefalorraquídeo (LCR) (80% frente a 42%), rápido inhibidor del ADN y mayor actividad *in vitro* quizás debido a que difunde más rápidamente en el interior de la célula¹³. En la clínica ambos compuestos tienen la misma actividad frente a *T. vaginalis* (tabla 1)^{14,15}.

c) Ornidazol. Tiene un radical clorado en vez del átomo de hidrógeno^{10,16}. Se ha utilizado en algún caso de tricomoniasis con resistencia a metronidazol pero presenta más efectos secundarios a dosis única, sobre todo vértigo¹⁰.

d) Secnidazol¹⁷.

e) Carnidazol¹⁸.

B. Sin 2- metilo^{19,20}: nimorazol y satranidazol.

En la actualidad se han sintetizado nuevas moléculas imidazólicas mono y bi-aciladas y también compuestos láctamicos sustituidos con cadenas laterales más hidrofó-

TABLA 1. Comparación entre metronidazol y tinidazol

| Característica | Metronidazol | Tinidazol |
|--|---|--|
| Fórmula | C ₈ H ₉ N ₃ O ₃ | C ₈ H ₁₃ N ₃ O ₂ S |
| Biodisponibilidad vaginal (mayor en crema) | 20% | 20% |
| Pico sérico con 0,5 gramos | 10µg/ml | 12µg/ml |
| Pico sérico con dosis única de 2 gramos | 40µg/ml | NA* |
| *T 1/2 h | 6-8 | 13 |
| Unión proteica | 15-20% | 12% |
| Metabolismo hepático | Sí | Sí |
| Eliminación | | |
| Renal | 70% | 70% |
| Heces | 15-20% | 15-20% |
| Actividad del metabolito** | Sí | Sí |
| Efecto tricomonocida <i>in vitro</i> | 1 | 1,3-8 |
| Efecto tricomonocida <i>in vivo</i> | Similar | Similar |

*NA: No aplicable; ** Mayor actividad del metabolito del tinidazol que del metronidazol: Vm: Vida media; t 1/2: semivida de eliminación. Modificado de la referencia¹⁴.

bicas que el metronidazol, lo que puede justificar que presenten una actividad de hasta 50 veces superior²¹, ya que el lugar de activación del metronidazol está localizado en la membrana del protozoo donde se encuentra la vía de transporte de electrones²²⁻²⁴. Aún está por comprobar *in vivo* si este incremento de hidrofobicidad potencia la actividad de estos fármacos²¹ y también se ha visto resistencia cruzada entre nitroimidazoles en *T. vaginalis*^{21,25,26}.

Mecanismo de acción de los nitroimidazoles

El mecanismo de acción de estos compuestos se realiza en 4 fases^{7,27,28} (fig. 1):

1. Penetración del fármaco por difusión pasiva a través de la pared celular del protozoo y se incrementa por el nivel de reducción intracelular.
2. Reducción del grupo nitro a un intermediario transitorio tóxico.
3. Acción sobre el ADN del parásito. Inhiben la síntesis y degradan el ADN, siendo mayor cuanto más contenido de A+T tiene el ADN, por eso las roturas se producen entre estos residuos, sobre todo en la timina, y liberan una mezcla de timina y timidina fosfato. *T. vaginalis* tiene un contenido de A+T mayor del 70%, por eso la concentración mínima letal (CML) está entre 1-1 µg/ml
4. Liberación de productos finales inactivos.

Resistencia al metronidazol

Papel del hidrogenosoma

Las tricomonas son parásitos eucariotas unicelulares que no poseen mitocondrias y en su lugar poseen unas estructuras especiales denominadas hidrogenosomas, organelos unidos a membrana y con una función inusual:

1. En anaerobiosis producen hidrógeno molecular por oxidación del piruvato o malato^{29,30}. Se producen así cantidades equimoleculares de CO₂, H₂ y acetato de piruvato por la piruvato: ferredoxina oxidoreductasa (PFO) con formación de ATP.

2. En aerobiosis no se forma H₂ y se consume oxígeno que es rápidamente inactivado lo que indica su toxicidad para estos organelos²⁹.

El papel de los hidrogenosomas *in vivo* es participar en el metabolismo general de la célula, y representaría una ventaja selectiva para vivir en nichos con poco oxígeno²⁹.

La importancia del hidrogenosoma en el modo de acción de los fármacos tricomonocidas viene determinado por el hecho de que los 5- nitroimidazoles no son por sí mismos tóxicos para el parásito; pero son activados por nitrorreducción a derivados tóxicos de vida corta³⁰. Los electrones para esta reducción se originan de la oxidación por la PFO y son transferidos vía ferredoxina al grupo nitro del fármaco.

Factores que intervienen en los fallos del tratamiento^{31,32}

Extrínsecos al parásito

No cooperación del paciente, reinfección, medicación irregular (estos aspectos pueden ser soslayados utilizando dosis única), absorción insuficiente y/o transporte del fármaco al sitio de infección³³, presencia de flora microbota que inactiva el fármaco^{15,34,35}, concentraciones bajas de zinc sérico^{36,38}. Numerosos trabajos han analizado estos aspectos en casos de resistencia estudiando los efectos de absorción y transporte del antibiótico, el efecto de la microbiota vaginal y hospitalizando a los pacientes para asegurar el tratamiento, por lo que hoy se sabe que es un fenómeno dependiente del parásito³¹.

Resistencia intrínseca del parásito

Después de la primera descripción de resistencia por Robinson en 1962³⁹, dos años después de introducirse en clínica han ido publicándose nuevos casos^{33,40-43}. La resistencia viene caracterizada por tolerancia al oxígeno en el ambiente⁴⁴. Los estudios *in vitro* han demostrado varios niveles de resistencia (tabla 2)

Estudios de sensibilidad *in vitro*

La sensibilidad *in vitro* de estos compuestos se ha realizado en: a) caldos en diluciones seriadas, b) microplacas en aerobiosis y/o anaerobiosis, c) caldo-disco y d) técnica de muerte-tiempo. Recientemente se ha propuesto la utilización del *InPouch TV test* para distinguir entre aislados resistentes y sensibles por un método anaerobio⁴⁵.

TABLA 2. Niveles de resistencia al metronidazol en *Trichomonas vaginalis* y dosis recomendadas para su tratamiento

| CML* aerobia (µg/ml) | Nivel de resistencia | Dosis oral total /día (gramos) | Duración del tratamiento (días) |
|----------------------|----------------------|--------------------------------|---------------------------------|
| <50 | Sensible | 2 | 1 |
| 50 | Marginal | 2 | 3 |
| 100 | Ligera | 2 | 3-5 |
| 200 | Moderada | 2-2,5 | 7-10 |
| >200 | Severa | 3-3,5 | 14# |

*CML: concentración mínima lítica; #: y tratamiento por vía vaginal con 500-1.000 mg de metronidazol.

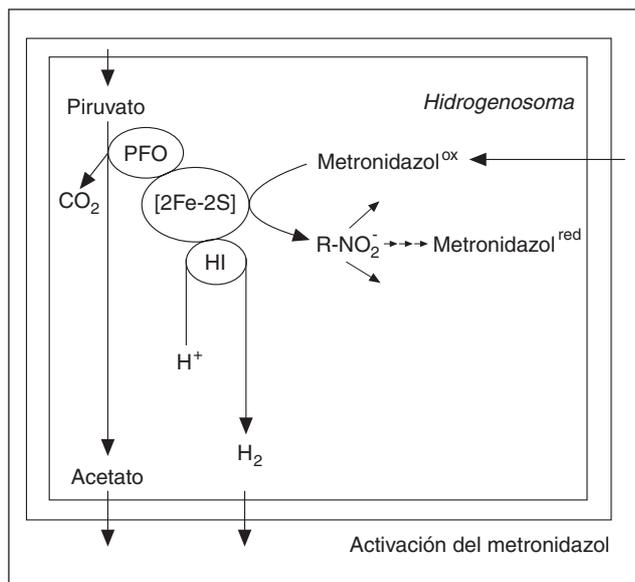


Figura 1. Mecanismos de acción de los nitroimidazoles. PFO: piruvato: Ferredoxin oxidoreductasa; [2 Fe -2S]: Ferredoxina; HI: hidrogenasa; R-NO₂⁻: radicales libres. Modificada de la referencia⁵⁴.

Estos métodos presentan varios problemas³³: inóculo no definido o estandarizado, volumen del medio de cultivo, número de organismos inoculados, medios de ensayo (agentes redox), atmósfera de incubación. La resistencia es 2-40 veces mayor en condiciones de aerobiosis, correlacionándose mejor con el grado de resistencia clínica sobre todo del metronidazol.

Las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) son usualmente de < 1 µg/ml bajo condiciones anaerobias^{40,46,47} y las concentraciones mínimas van de 0,2 a 16 µg/ml^{40,45,46}. Las concentraciones efectivas en condiciones aerobias son más altas⁴⁶⁻⁴⁸ y en anaerobiosis se incrementa la diferencia entre concentración mínima lítica CML y la CMI para organismos sensibles y resistentes.

Un problema de la interpretación de las CMI o CML ha sido que han estado basadas en esquemas no ampliamente aceptados⁴⁹. Algunos autores han usado un método en el cual la CMI es la más baja concentración del fármaco a la cual tiene lugar el crecimiento celular y la CML es la más baja concentración con células móviles y leído a las 48 horas de cultivo^{41,47,48,50,51}. En otros estudios la CML es la más baja concentración del fármaco a la cual se inhibe el crecimiento de los parásitos en un medio libre de fármaco^{42,45,52}. Para algunos autores⁴⁹ la CMI es un indicador adecuado de la CML real y puede ser usada para el diagnóstico de resistencia. Otro aspecto conflictivo es establecer el punto de corte para establecer la resistencia de un aislado, algunos sugieren⁵⁰ que la CML sería resistente con cepas > 100 µg/ml en el ensayo en aerobiosis y 3,1 µg/ml en el ensayo en anaerobiosis, más recientemente se ha propuesto > 75 µg/ml en aerobiosis y lectura a las 24 horas de cultivo y > 15 µg/ml en anaerobiosis y lectura a las 48 horas⁴⁹.

Por lo tanto, se reconocen dos tipos distintos de resistencia al metronidazol denominadas aerobia y anaerobia de acuerdo a las condiciones requeridas en los ensayos de sensibilidad^{53,54}:

Resistencia aerobia

Sólo se manifiesta en presencia de oxígeno, se cree que aparece por un incremento de la concentración de oxígeno intracelular y reoxidación de radicales libres nitro o eliminación competitiva de electrones por el oxígeno. Estos organismos son susceptibles al metronidazol en condiciones anaerobias, puesto que retienen la ruta hidrogenosomal responsable de la activación del fármaco. Esto tiene implicaciones prácticas, ya que los ensayos deben ser realizados bajo condiciones de aerobiosis. Valores altos aerobios (>50µg/ml) dan una buena indicación de resistencia significativa clínica, pero estos valores son determinados bajo condiciones diferentes a las que ocurren en la infección natural. Por este motivo los niveles *in vitro* son altos y poco realistas de las concentraciones que el fármaco alcanza en sangre y que son necesarias para eliminar la infección⁵⁵-

Resistencia anaerobia

Resulta de la eliminación de las rutas de activación del fármaco excluyendo completamente su acción contra el parásito. Estas cepas toleran concentraciones extremadamente altas en estas condiciones. Este tipo de resistencia ha sido inducida *in vitro* en 1-2 años a partir de medios con concentraciones crecientes del fármaco⁵⁴ pero

no se ha observado en aislados clínicos. Es característico en estas cepas la ausencia de PFO.

El estudio de las cepas resistentes ha mostrado cuáles son los mecanismos de esta resistencia que dependen de uno o más de los factores siguientes:

1. Una actividad enzimática de PFO reducida⁴².
2. Una conformación alterada del hidrogenosoma²³.
3. Ferredoxina con un potencial redox excepcional⁵⁶.
4. Una cantidad reducida de ferredoxina intracelular⁴⁹.

En las tricomonas sensibles, 2/3 del piruvato se oxidan en el hidrogenosoma a acetato y un tercio en el citosol a lactato y a etanol en menor cantidad. En las tricomonas resistentes por los mecanismos reseñados decrece la oxidación en el hidrogenosoma y el 97% del piruvato es oxidado a lactato en el citosol⁴⁴, esto significa que la acción de estos compuestos es inhibida. En las cepas resistentes las cantidades intracelulares están decrecidas en un 50% y el nivel de transcripción del gen de ferredoxina está reducido en un 40%-65% comparado con las cepas sensibles⁵⁷.

En *T. vaginalis* altamente resistentes al metronidazol no existe la enzima PFO²². Se han encontrado oxidoreductasas oxoacídicas alternativas que no reducen aparentemente las ferredoxinas ya caracterizadas y que son al menos tan activas o más en líneas resistentes al metronidazol que en las cepas parentales sensibles²⁴. Estas vías alternativas en estos protozoos se entienden pobremente y puedan ser muy bien las dianas de los 5-nitroimidazoles altamente activos o compuestos relacionados²¹.

Debido a la aparición de resistencias se ha ensayado *in vitro* numerosos compuestos que pudieran tener alguna actividad frente a *T. vaginalis*, por su actividad se pueden agrupar en:

1. Fármacos sin ninguna actividad (CMI >100 µg/ml)^{58,59}: antagonistas del ácido fólico (pirimetamina- sulfadoxina, sulfadiazina, sulfisoxazol), betalactámicos (ampicilina, cefazolina, cefoxitina, moxalactam, piperacilina), tetraciclinas, otros antimicrobianos (bicozamocina, cloranfenicol, clindamicina, eritromicina, ácido nalidixico, neomicina, rifampicina, vancomicina, quinolonas), antifúngicos (anfotericina B, clotrimazol, ketoconazol, miconazol, nistatina), antiparasitarios (cloroquina, diloxanido furoato, emetina, niclosamida, niridazol, pentamidina, praziquantel, primaquina, sulfato de quinina, espermicina, tiabendazol), otros compuestos (aciclovir, alopurinol, dimetilsulfóxido, indometacina, verapamil).
2. Fármacos con actividad *in vitro* y sin actividad *in vivo*^{58,59}: mebendazol (teratógeno), furazolidona (seguridad no establecida), anisomocina (irritación local, emesis y diarrea si se usa sistemáticamente).
3. Fármacos con actividad moderada (CMI 25-100 µg/ml)^{58, 60-67}: Furaltadona (antitripanosómico); quinacrina; oxamniquina; clicloheximida, puromicina; otros como clorquinadol, broxiquinolina, povidona-yodada, ácido láctico, nonoxilol-9, derivados nitropirazoles, tiazidas, tetraciclinas lipofílicas, y alcaloides de plantas como la berberina (alcaloide del árbol *Coptis teeta*)

Epidemiología de la resistencia al metronidazol

Durante los 80, y después de la primera descripción de resistencia³⁹, se han descrito casos aislados con resisten-

cia baja y alta al metronidazol en numerosos países^{15,31,41,42,48-50,52,55,58,68-82}. La mayoría representan una resistencia relativa más que una resistencia todo o nada^{3,48,50}; por ello, si se aumenta la dosis existe éxito terapéutico^{48,79,83}. En total hay documentados al menos 100 aislados resistentes al metronidazol en Estados Unidos^{39,41,48, 52,62,79, 83-86} y unas 25 cepas en Europa^{40,42,49,52,75,76,84,87,88}. Algunos informes preliminares se han publicado en zonas como Rusia⁷⁴ y África⁸⁹.

No hay datos fiables de la prevalencia de resistencia, en 1989 los Center for Diseases Control (CDC) estimaban un 5% de todas las trichomonas aisladas con algún nivel de resistencia⁹⁰, lo que supone hasta 30.000 casos al año en EE.UU. que no pueden ser tratados con metronidazol si se incluye a los resistentes y las personas alérgicas al mismo³¹. En el Reino Unido durante los años 1987 a 1989 se encontraron 24 casos (en 9 de 12 aislados \pm 5%-75% había una resistencia marginal) en 18 centros del país con tricomoniasis recalcitrantes aunque estas cifras pueden estar infraestimadas⁹¹. De todas formas la resistencia parece ser un hecho poco común⁹². Datos más recientes en EE.UU. encuentran que va desde 1 en 50-75 casos a 1 en 2.000-3.000 casos y la resistencia moderada a grave ocurre sólo en 1 caso cada 2.000-3.000⁷⁸. En clínicas especializadas en vaginitis crónicas se veían 5 casos anuales entre 1995-1996 y ha aumentado a 17 casos anuales entre 1997-1998⁶⁸. Al no ser una infección notificable faltan datos sobre su incidencia debido a que no hay cifras exactas de resistencia al metronidazol⁶⁸, aunque en los últimos años algunos autores encuentran un aumento de la misma⁹³. Este aumento no está claro, ya que dependemos de estudios observacionales⁶⁸, estudios de prevalencia o series de casos⁹³. Los CDC⁹³ encuentran 195 casos de tricomoniasis resistente a metronidazol en 38 estados y dos países fuera de EE.UU. durante 1985-1998. Por otro lado, en clínicas urbanas de Brooklyn se encontró una prevalencia del 2,5% (3 cepas de 188 aislados) con un nivel bajo de resistencia (CMI en aerobiosis de 50-100 μ g/ml)⁹³.

No hay estudios de prevalencia de clínicas en España pero en trichomonas aisladas en Oviedo durante los últimos años, en pacientes ginecológicas y prostitución hemos encontrado un nivel del 2,2%⁹⁴ similar al encontrado en clínicas de Brooklyn⁹³.

Si bien la resistencia no es un problema alarmante puede ser preocupante, ya que todos los fármacos disponibles para su tratamiento son derivados 5-nitroimidazoles con el mismo mecanismo de acción⁵⁴, por lo que se debería mantener bajo vigilancia este problema para

estimar su importancia clínica. Además, evidencias recientes apuntan a que la infección por trichomonas puede incrementar el riesgo de transmisión del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)⁹⁵, lo que hará más importante las pruebas de sensibilidad en zonas geográficas donde las infecciones son frecuentes y poco controladas como África⁴⁹.

Tratamiento de las tricomoniasis

Inicialmente se daba una dosis de 200 mg de metronidazol por vía oral tres veces al día durante 7 días, con un nivel de curación superior al 90%⁶ y del 100% cuando se tratan las pareja^{96,97} (tabla 3). Posteriormente otros investigadores de forma empírica mostraron que podía pautarse como dosis única de 2 gramos aumentando el cumplimiento y la comodidad del tratamiento⁹⁸⁻¹⁰⁰, confirmado por otros autores como la mejor opción terapéutica^{101,102}. El nivel de curación con una dosis de 2 gramos va desde el 82% al 88% y llega hasta el 100% en pacientes a las que se trata su pareja o parejas (tabla 3)^{46,96,100,103-115}. Incluso por vía rectal la dosis de 2 gramos era igualmente eficaz¹¹⁶.

Otras dosificaciones ensayadas fue la pauta de 1 gramo y se obtenían menos curaciones que la de 2 gramos^{103,117}. La dosis de 1,5 gramos se encontró efectiva en varones¹¹⁶. También se ha empleado en dos dosis de 800 mg¹⁰⁴. No se ha ensayado la dosis de 1,5 gramos dividido en dos dosis cada 8-12 horas aunque es esperable que sería similar a 1,6 gramos¹⁰⁴.

En general la reinfección es del 6,2%-23,7% en mujeres a las que no se les trata simultáneamente sus parejas¹¹⁸.

El tratamiento local intravaginal con tabletas o pesarios vaginales de 500 mg 1-2 veces al día durante 7 días tiene un nivel de curación entre el 30%-60%^{110,113,119,120}. El uso posterior de crema intravaginal en 2 gramos también produce una curación del 50%¹¹⁰. Como otros antimicrobianos en uso tópico es improbable que adquieran niveles terapéuticos en uretra y glándulas perivaginales, por lo que no se recomienda su uso¹²¹.

Existen pocos estudios que valoren la eficacia de curación en varones¹¹², se ha comprobado que 7 días es efectivo^{122,123} mientras que la dosis única no ha sido bien evaluada, ya que en los primeros estudios se encontró un 43% de fallos¹²³, pero más recientemente se ha encontrado que es igual de efectiva que la dosis de 7 días¹²⁴.

Las pautas actuales de tratamiento se exponen en la tabla 4^{107-110,112,115,125-127}. En caso de fallo se han preconizado diversas opciones.

TABLA 3. Nivel de curación con distintas dosificaciones y vías de administración del metronidazol en tricomoniasis femenina

| Vía | Dosificación | Dosis total (g) | Curación (%) | Referencias |
|---------|---|-----------------|--------------|------------------|
| Oral | 200 mg/3 veces al día/ 7 días | 4,2 | 90-100 | 6,96, 97 |
| Oral | Dosis única | 0,5 | 35 | 105 |
| Oral | Dosis única | 1 | 16-84(62) | 103,105 |
| Oral | Dosis única | 1,5 | 85-100 | 103, 104,106 |
| Oral | Dos dosis de 800 mg | 1,6 | 99 | 104 |
| Oral | Dosis única | 2 | 82-100 | 96, 100, 107-110 |
| Rectal | 2 supositorios de 1 gramo | 2 | 82-100 | 104 |
| Vaginal | 5 g gel al 0,75% /7 días /2 veces día (7.500 μ g/ g de gel) | 0,45 | 30-60 | 110, 114, 119, |
| Vaginal | Crema | 2 | 50 | 120 |
| | | | | 110 |

TABLA 4. Pautas de tratamiento y alternativas terapéuticas con metronidazol en tricomoniasis

| Indicación | Pauta de tratamiento | Curación(%) | Comentario |
|----------------------|---|-------------------------------------|--|
| Ambos sexos | Metronidazol 200-250 mg/3 veces día/ oral/ 7 días | 92-94 | Evita la reinfección de la pareja. Peor cumplimiento. Mayor alteración de la microbiota vaginal. Más efectivo que una sola dosis. |
| | Metronidazol (o tinidazol) 2 g/dosis única / oral | 82-88 (96-98 si se trata la pareja) | Se da un 62% menos de fármaco Más práctico para la pareja. Menos reacciones adversas. |
| Fallo de tratamiento | 1º. Metronidazol (o Tinidazol) 2 g/ dosis única/ vía oral | 85 | Causas no cooperación del paciente, reinfección |
| | 2º. Metronidazol (o Tinidazol) 500 mg a 1 g/ oral / 2 veces al día/ 7 días | | medicación irregular absorción pobre del fármaco |
| | 3º. Metronidazol 2 g/dosis única/ 3-5 días | | inactivación por la microbiota vaginal baja concentración sérica de zinc |
| | 3º. Pauta 2ª más tabletas de 500 mg no revestidas/ 2 veces al día/ intravaginal o metronidazol en gel al 0,75% o lo anterior más lavado de las paredes vaginales con solución de ácido acético al 3%/ 2 veces a la semana | | resistencia al metronidazol (la causa principal) |
| | 4º. Metronidazol por vía intravenosa | | |

Modificada de la referencia¹²⁷.

En los fallos de tratamiento se preconizan distintas alternativas con metronidazol:

1. Uso tópico de metronidazol. Algunos autores han preconizado el tratamiento intravaginal concurrente^{97,110,118}. La presentación en gel es al 0,75% con 5 gramos que contiene 37,5 mg metronidazol (7.500 µg por gramo de gel) y se pauta 2 veces al día durante 7 días, lo que da una dosis total de 450 mg frente a 5,25 g de dosis total cuando se pautan 250 mg por vía oral, 3 veces al día, durante 7 días. Esto produce una exposición sistémica mínima, ya que la concentración máxima (Cmax) media es de 237 ng/ml frente a 12.785 ng/ml para una tableta oral única de 500 mg¹²⁸. Como se detalla en la tabla 3 el nivel de curación es mucho más bajo si no se utiliza asociado a la vía oral.

2. Alargamiento del tratamiento. Una de las pautas es dar metronidazol 21 días a dosis altas de 4 g/ día, pero esta pauta produce más efectos secundarios¹²⁹. Estas dosis mayores producen curaciones en casos refractarios, pero es efectivo en sólo el 80% de las pacientes^{90,130,131}.

3. Metronidazol por vía intravenosa. Se administra 500 mg/ por vía intravenosa 3 veces al día durante 7 días⁸³.

Hay varios efectos secundarios del metronidazol, así con dosis de 2 gramos producen problemas gastrointestinales en el 12% de los pacientes, vómitos entre el 1,2%-6%^{104,105,109,117,132,133}, y náuseas y gusto metálico entre el 10%-14,6%^{96,97,102,118,129}. También se producen alteraciones hematológicas como neutropenia transitoria en el 7,5% y a dosis múltiples, reacciones tipo disulfiram y prolongación del tiempo de protrombina en pacientes que toman warfarina¹³⁴.

Las reacciones tipo disulfiram están relacionadas a que inhibe no competitivamente la alcohol dehidrogenasa hepática, otros autores creen que es mediado por el sistema nervioso central (SNC)¹³⁵. Otras manifestaciones menos comunes incluyen afección del SNC y manifestaciones cutáneas¹³⁶. Puede ser experimentalmente carcinogénico y mutagénico en ratones¹³⁷, pero no se ha visto en otros animales como hamster y en humanos^{138,139}.

Para los pacientes alérgicos al metronidazol la guías de los CDC no ofrecen tratamiento alternativo, aunque la desensibilización se ha usado con éxito en dos pacientes¹⁴⁰. En un estudio posterior⁸⁵ 5 de 9 pacientes recibieron paromomicina debido a reacciones alérgicas al metronidazol: 3 reacciones urticarianas, 1 edema generalizado y 1 shock anafiláctico; en este estudio uno de los pacientes no pudo ser desensibilizado. A pesar de este problema se sabe que es rara la coincidencia de tricomoniasis y alergia al metronidazol¹³⁰.

Existen también situaciones especiales que plantean problemas para el uso del metronidazol:

1. Embarazadas^{140,141-143}. Se recomienda no tratar en el primer trimestre y después con 2 g/oral/ dosis única cuando existan síntomas graves. Como alternativa se puede dar cotrimazol 100 mg/ día/ en crema intravaginal/6 días aunque algunos autores encuentran baja respuesta terapéutica, 48%-81% (otros <25%). Actualmente se ha asociado la tricomoniasis con el riesgo de pretérmino o rotura de membranas fetales, por lo que estaría indicado su tratamiento. Análisis recientes de la literatura y de la información disponible de sus efectos adversos han concluido que se puede usar en el segundo y tercer trimestre del embarazo y en óvulos vaginales en mujeres sintomáticas durante el primer trimestre¹⁴⁴. El tinidazol y ornidazol aunque efectivos y bien tolerados no se disponen de datos sobre su seguridad que legitimen su uso en el embarazo¹⁴⁵.

2. Enfermos infectados por VIH¹²¹. Se recomiendan las mismas dosis que el tratamiento convencional.

3. Niñas pequeñas^{146,147}. Se da 10-30 mg/kg día/ (máximo 1g/ día) cada 8 horas/ 5-8 días. Una curación similar (96%-98%), supondría sólo tratar a recién nacidas con sintomatología o que en las que de forma persistente se aislen tricomonas más de 6 semanas debido al efecto hormonal materno. En zonas donde no existe la suspensión oral se puede hacer triturando 9 tabletas de 500 mg y mezclarlas con jarabe de cerezas o chocolate en un volu-

men total de 300 ml, lo que equivale a una suspensión de 15 mg/ ml de metronidazol, esta suspensión refrigerada dura 60 días¹⁴⁸.

4. Mujer lactante¹⁴⁷. Se administran 2 g en dosis única con una curación similar 82%-88% (96%-98% si se trata a la pareja). No se debe alimentar al pecho al menos 24 horas después, ya que pasa a la leche materna (unos 25 mg).

Opciones terapéuticas en tricomonas resistentes al metronidazol

Actualmente existen pocas opciones terapéuticas en estos pacientes cuando hay resistencias o efectos secundarios al metronidazol⁷⁸.

Cotrimoxazol

Es tricomonocida *in vitro* después de 48 horas con 100 mg/ ml¹⁴⁹. Se da en forma de tabletas de 100mg (2 tabletas) diarias al acortarse durante 7 días con curas entre el 48%-66% si se determina su eficacia por cultivo¹⁵⁰. Usando preparaciones vaginales^{141, 150, 151}, y si la cura definitiva se determina por la desaparición de síntomas y tricomonas por examen en fresco llega al 61%-81%¹⁴¹. Experiencias sin publicar encuentran menos de un 25% de curación¹¹², y en un estudio más reciente la curación sólo fue del 11%¹²⁹. Estas diferencias de nivel de curación quizás son debidas a que en los últimos estudios han mejorado las técnicas de cultivo o a una disminución de sensibilidad en estos últimos años. El papel del cotrimoxazol en el tratamiento de las tricomoniasis estaría reservado a liberar los síntomas en el primer trimestre del embarazo cuando no es posible usar metronidazol¹¹².

Furazolidona

Una alternativa a los nitroimidazoles es el uso de la furazolidona que se ha utilizado en EE.UU. en el tratamiento de las giardiasis. La experiencia es corta pero se ha dado en forma de 100 mg en 5 gramos de crema intravaginal y falló en un caso que se tuvo que usar tinidazol 500 mg por vía oral durante 7 días mas 500 mg intravaginal de furazolidona dos veces al día durante 14 días¹⁵².

Paromomicina

Es un antibiótico aminociclitol derivado de *Streptomyces fradiae* y que viene en forma de polvo amarillo brillante, amorfo, muy soluble en agua, moderadamente soluble en alcohol y escasamente soluble en etanol absoluto. Se usan cápsulas de sulfato de paromomicina que se abren y el polvo es unido a una base de crema hidrofílica a una dosis de 250 mg de paromomicina por aplicador de 4 gramos. Se usa en una aplicación por la noche durante 2 semanas⁸⁵.

Se estudió a principios de los 60 para el tratamiento de la tricomoniasis por vía tópica debido a que no se absorbe por vía oral. El primer estudio realizado¹⁵³ sugirió que podría ser efectivo, pero posteriormente se usó en supositorios vaginales de 30 mg, tres veces al día y se encontró un nivel de curación del 37%¹⁵⁴.

En 1995 se usó por primera vez en un caso de resistencia a metronidazol en crema de paromomicina al 6,25% durante 2 semanas¹⁶. En 1997 Coelho⁸⁷ también tuvo

éxito en una paciente con tricomonas resistentes al metronidazol. En un estudio posterior⁸⁵ obtuvieron una curación del 67% al usar 250 mg por aplicador. También se obtuvo curación en un caso después de 3 semanas y otro en que se usó junto con 500 mg de tinidazol 4 veces al día durante 14 días.

El principal problema de la paromomicina son las reacciones adversas en forma de ulceraciones vaginales que suelen curar espontáneamente. En el caso de Nyirjes, y et al⁸⁶ se presentó quemazón local, y en otro estudio⁸⁵ aparecieron estas reacciones en el 33% de las pacientes, quizás debidas, en algunos casos, a la formulación empleada.

Sales de zinc

En 1982 Krieger y Rein¹⁵⁵ informan de la muerte de tricomonas por sales de zinc a concentraciones fisiológicas. Algunos autores⁵⁰ sugieren que el zinc presente en el plasma seminal que pasa a través de la uretra anterior puede ser importante en la resolución espontánea de la uretritis tricomoniasis. Además el zinc en concentraciones equimoleculares incrementa la actividad de la bacitracina unas 5-10 veces contra *T. vaginalis*¹⁵⁶. No se sabe si también incrementa la actividad antitricomonocida del metronidazol¹⁵⁷. Asimismo se ha encontrado una concentración de zinc baja en plasma y tricomoniasis recalcitrante¹⁵⁸.

La utilización de zinc por vía oral es problemática porque la malabsorción del metronidazol provocada por el zinc puede ser causa de tratamiento refractario¹⁵⁷. Las sales de zinc se han utilizado también asociadas con altas dosis de metronidazol tópico y oral¹⁵⁹.

Espermicidas

El nonoxinol-9 es un espermicida que se vio que podía ser útil en alguna paciente con alta resistencia a metronidazol^{48,62}. En un estudio prospectivo se ha comparado la utilización de 2 g de metronidazol con una curación del 93,3% frente al nonoxinol-9 intravaginal con una curación del 15,4%, por lo que no parece ser útil en el tratamiento de las tricomoniasis¹⁶⁰. El D-propranolol puede ser útil como espermicida tópico y tiene actividad antitricomonocida *in vitro*¹⁶¹ aunque no se ha evaluado en ensayos clínicos.

Vacunación con *Lactobacillus acidophilus* inactivado

Se ha utilizado una vacuna (Gynatren; Cabot, Bukcs, UK) en tres pacientes⁹¹ basada en "lactobacilos aberrantes" muertos que se aislaron de mujeres con tricomoniasis¹⁶². La pauta usada de la vacuna Solco-Trichovac de *L. acidophilus* fue de 3 inyecciones (0,5 ml)/im/ cada 2 semanas. La curación según algunos autores era del 84%-100% pero otros no han obtenido tan buenos resultados y parece tener un efecto inmune no específico¹⁶³⁻¹⁶⁶. Se creía que estas bacterias compartían numerosos epítopes con las tricomonas por lo que el antisuero generado contra los lactobacilos tenían inmunoprotección con la superficie del parásito, estudios posteriores no lo mostraron^{165,166}. Debido a estos problemas y no haberse evaluado bien no se puede recomendar actualmente esta vacuna¹¹².

Tampoco ha tenido éxito el uso de lactobacilos tópicos en dos pacientes con tricomonas resistentes al metronidazol⁸⁸.

Duchas de povidona yodada

Hay poca experiencia sobre su utilidad^{91,167}, pero debe evitarse en el embarazo debido a los niveles de yodo que alcanza en suero y que pueden suprimir el desarrollo del tiroides fetal¹⁶⁷.

Supresión del tratamiento estrogénico

Se sabe que durante el embarazo hay un aumento de la posibilidad de tricomoniasis por un alto nivel estrogénico en la vagina¹⁶⁸ y *T. vaginalis* tiene receptores específicos de andrógenos y estrógenos por lo que las hormonas esteroideas podrían afectar directamente al protozoo¹⁶⁹, y además en modelos animales se ha visto que la estrogénación es requerida para establecer la infección^{170,171}.

En mujeres castradas sometidas voluntariamente a inoculaciones se observó que se requería un estado altamente estrogénico¹⁷². También el crecimiento *in vitro* se incrementa por añadir estradiol¹⁷³ y β -estradiol¹⁷⁴.

También es conocido que hay menos tricomoniasis en la premenarquía y postmenopausia debido a la vagina hipostrogénica con un pH alto y la relativa falta de glu-

cógeno. En recién nacidos hay influencia estrogénica de la madre, y son más susceptibles en este período que el posterior hasta la pubertad¹⁷⁵. Sharma et al¹³⁸ informan el primer caso de curación debida a la supresión del tratamiento estrogénico.

Sulfanilamida, hidroclorehidro de aminacrina y alantoína

Se han empleado supositorios vaginales con 1,05 g de sulfanilamida, 14 mg de hidroclorehidro aminacrina y 140 mg de alantoína dos veces al día durante 7 días. Actualmente estos supositorios sólo contienen la sulfanilamida pero el nivel de curación únicamente llega al 18,6%¹³¹.

Otros compuestos

Hay poca experiencia con arsénico tópico^{176,177}, el mebendazol se usó en dos casos pero falló por vía oral¹⁷⁸, y la nitrofurantoína se utilizó en los primeros años sin poca efectividad¹⁷⁹. En el modelo ratón también se ha visto la inhibición del crecimiento de *T. vaginalis* sensi-

TABLA 5. Nivel de curación de tricomoniasis con tratamientos alternativos al metronidazol

| Compuestos | Nivel de Curación (%) | Comentario | Referencias |
|-----------------------------------|-----------------------|------------------------------|------------------|
| Arsénico tópico (pesarios) | NA | Sólo 2 casos curados | 176,177 |
| Cotrimoxazol | 48-81; 11 | Bajo nivel en estos años | 141,150,151, 129 |
| D- propanolol | NA | No evaluado | 161 |
| Furazolidona | NA | Sólo 1 caso sin éxito | 152 |
| Mebendazol (oral) | NA | Nulo efecto | 178 |
| Nitazoxanida | NA | En experimentación | 186 |
| Nitrofurantoína (oral) | NA | Nulo efecto | 179 |
| Nonoxinol-9 | 15,4 | Baja curación | 160 |
| Paromomicina | 37; 67 | Supositorios; crema | 154; 85, 86 |
| Sulfanilamida | 18,6 | Baja curación | 129 |
| Supresión tratamiento estrogénico | NA | Sólo 1 caso | 136 |
| Vacuna | 84-100 | Otros autores baja respuesta | 88, 91, 163-166 |
| Zinc (sales de) | NA | Baja respuesta | 50,157 |

NA: no aplicable

TABLA 6. Estudios comparativos basados en la evidencia

| Tipo de estudio | Tipo de compuesto | Nivel de curación (%) | Nivel de curación en el 2º grupo (%) | Referencias |
|-------------------------------------|---|--|--|-------------------|
| Tratamiento frente a no tratamiento | Metronidazol oral y vaginal | 94 | 22 | 132 |
| | Fenticonazol óvulos | 49 | 15,7 | 188,189 |
| Corto frente a largo | Tinidazol, metronidazol | >90 | | 190,192 |
| | Metronidazol dosis única frente a 5-7 días* | 88 | 92 | 101, 102 |
| Oral frente a intravaginal | Metronidazol, tinidazol y ornidazol | Curaciones comparables | | 102, 193, 194 |
| | Metronidazol | 88 | 50 | 110,119,132 |
| Pareja frente a no tratarla | Tinidazol | 94,9 | 76,3 | 195 |
| Comparación de compuestos y dosis | Metronidazol frente a tinidazol | Más fallos clínicos y nivel de efectos secundarios** | | 104, 190, 196-200 |
| | Tinidazol frente a ornidazol | 90 | Más efectos secundarios (fatiga) con ornidazol | 200-204 |
| | Metronidazol 0,5, 1, 1,5 y 2 gramos | Mas fallos con dosis bajas | 105, 119 | |
| | Metronidazol 1 g frente a 2 g | | | |

*: 15% efectos gastrointestinales frente al 7%;

** : Sólo la referencia 195 fue estudio ciego y con seguimiento no mostrando este efecto

bles y resistentes al metronidazol por nitrito sódico, aunque no reduce el absceso subcutáneo experimental en el ratón¹⁸⁰.

Nitazoxanida

Es un nuevo fármaco antiparasitario de amplio espectro (carbazol dicatiónica) efectivo frente a un amplio rango de protozoos, nematodos, cestodos y trematodos, y se ha usado para el tratamiento de criptosporidiosis y *Enterocytozoon bienersi* en pacientes con sida¹⁸¹⁻¹⁸⁵. Se está ensayando en el tratamiento de tricomoniasis¹⁸⁶.

En la tabla 5 se detalla el nivel de curación de estos compuestos

Medicina basada en la evidencia en el manejo de las tricomoniasis

Mediante la medicina basada en la evidencia se ha tratado de estudiar la eficacia del tratamiento con distintos compuestos, dosis y día de tratamiento. En el estudio se han incluido trabajos publicados entre 1966 a 1999, se incluyeron 52 estudios que cumplían los criterios adecuados, 37 eran comparaciones de diferentes compuestos y/o dosis. Los estudios incluían pacientes de poblaciones heterogéneas y usaron al menos un método diagnóstico de laboratorio, también la mayoría eran de un tamaño muestral pequeño. Sólo 12 trabajos fueron estudios ciegos¹⁸⁷ (tabla 6). De éstos sólo 2 incluían a más de 100 mujeres.

Los resultados más destacados fueron que todos los nitroimidazoles tienen éxito terapéutico en más del 90% de los pacientes, con más efectos secundarios a dosis única: el tratamiento intravaginal sólo es eficaz en el 50% pero es más efectivo en la desaparición de los síntomas, y por estas razones se podría combinar con la dosis única oral en mujeres con síntomas graves. No hay datos que concluyan que el tinidazol sea superior al metronidazol, aunque a su favor está su vida media más larga¹⁸⁷.

Bibliografía

- Trussell RE. *Trichomonas vaginalis* and trichomoniasis. Springfield, Illinois: Charles C. Thomas, 1947.
- Maeda K, Osata T, Umeza H. A new antibiotic, azomycin. *J Antibiot* 1953; 6(Suppl. A): 182.
- Freeman CD, Klutman NE, Lamp KC. Metronidazole. A therapeutic review and update. *Drugs* 1997; 54: 679-708.
- Cosar C, Julou L. Activité de l'(hydroxy-2-éthyl)-1-méthyl-2-nitro-5-imidazole (8823 R.P.) vis-à-vis des infections expérimentales à *trichomonas vaginalis*. *Ann Inst Pasteur* 1959; 96: 238-241.
- Durel P, Roiron V, Siboulet H, Borel LJ. Trial of an antitrichomonal derivate of imidazole (8823 R.P.) *Comptes Rendus Soc Franç Gynécol* 1959, 29: 36.
- Durel P, Roiron V, Siboulet A, Borel LJ. Systemic treatment of human trichomoniasis with a derivative of nitro-imidazole, 8823 R. P. *Br J Vener Dis* 1960; 36: 21-26.
- Edwards DI. Nitroimidazole drugs-action and resistance mechanisms. I. Mechanisms of action. *J. Antimicrob Chemother* 1993; 31: 9-20.
- Howes HL Jr, Lynch JE, Kiulin JL. Tinidazole, a new antiprotozoal agent: Effect on *Trichomonas* and other protozoa. *Antimicrob Agents Chemother* 1969; 9: 261-266.
- Wallin J, Forsgren A. Tinidazole - a new preparation for *Trichomonas vaginalis* infections. II. Clinical evaluation of treatment with a single oral dose. *Br J Vener Dis* 1974; 50: 148-150.
- Hillström L, Petterson L, Pålsson E. Comparison of ornidazole and tinidazole in single- dose treatment of trichomoniasis in women. *Br J Vener Dis* 1977; 53: 193-194.
- Jones R, Enders P. An evaluation of tinidazole as single- dose therapy for the treatment of *Trichomonas vaginalis*. *Med J Aust* 1977; 2: 679-680.
- Kawamura N. Metronidazole and tinidazole in a single large dose for treating urogenital infections with *Trichomonas vaginalis* in man. *Br J Vener Dis* 1978; 54: 81-83.
- Miller MW, Howes HL, English AR. Tinidazole, a potent new antiprotozoal agent. *Antimicrob Agents Chemother* 1970; 169: 257-260.
- Vázquez Valdés F. Tricomoniasis (Ponencia). En: Programa y resúmenes del XII Congreso Nacional de ETS y SIDA, 1994 27-29 octubre; (Madrid). Sociedad Española para la Investigación de las ETS y SIDA; 1994.
- Robertson DHH, Heyworth R, Harrison C, Lumsden WRH. Treatment failure in *Trichomonas vaginalis* infections in females. I. Concentrations of metronidazole in plasma and vaginal content during normal and high dosage. *J Antimicrob Chemother* 1988; 21: 373-378.
- Sköld M, Gnarp H, Hillström L. Ornidazole: A new antiprotozoal compound for treatment of *Trichomonas vaginalis* infections. *Br J Vener Dis* 1977; 53: 44-48.
- Symonds J. Secnidazole- a nitroimidazole with a prolonged serum half-life. *J Antimicrob Chemother* 1979; 5: 484-486.
- Notowicz A, Stolz E, de Koning GAJ. First experiences with single- dose treatment of vaginal trichomoniasis with carnidazole (R25831). *Br J Vener Dis* 1977; 53: 129-131.
- Cantone A, de Carneri I, Emanuelli A, Giraldo PN, Logemann W, Longo R, Meinardi G, Monti G, Nannini G, Tosolini G, Vita G. Nitroimidazole: A new systemic trichomonacide. *G Mal Infett Parasit* 1969; 21: 954-958.
- Willcox RR. How suitable are available pharmaceuticals for the treatment of sexually transmitted diseases? 1. Conditions presenting as genital discharges. *Br J Vener Dis* 1977; 53: 314-323.
- Uprocroft JA, Campbell RA, Benakli K, Uprocroft P, Vanelle P. Efficacy of new 5-nitroimidazoles against metronidazole-susceptible and-resistant *Giardia*, *Trichomonas*, and *Entamoeba* spp. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 73-76.
- Brown DM, Uprocroft JA, Uprocroft P. An alternative keto acid oxidoreductase in *Trichomonas vaginalis*. *Mol Biochem Parasitol* 1999; 98: 203-214.
- Townson SM, Boreham PFL, Uprocroft P, Uprocroft JA. Resistance to the nitroheterocyclic drugs. *Acta Trop* 1994; 56: 173-194.
- Townson SM, Uprocroft JA. Uprocroft P. Characterisation and purification of pyruvate: ferredoxin oxidoreductase from *Giardia duodenalis*. *Mol Biochem Parasitol* 1996; 79: 183-193.
- Boreham PFL, Smith NC, Shepherd RW. Drug resistance and the treatment of giardiasis. En: Wallis PM, Hammond BR (ed.). *Advances in Giardia research*. University of Calgary Press, Calgary, Alberta, Canadá.
- Uprocroft JA, Uprocroft P. Drug resistance and *Giardia*. *Parasitol Today* 1993; 4: 187-190.
- Müller M. Mode of action of metronidazole on anaerobic bacteria and protozoa. *Surgery* 1983; 993: 165-171.
- Robbie MO, Sweet RL. Metronidazole use in obstetrics and gynecology: A review. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 145: 865-881.
- Lindmark DG, Müller M, Shio H. Hydrogenosomes in *Trichomonas vaginalis*. *J Parasitol* 1975; 61: 552-554.
- Müller M. The hydrogenosome. *J Gen Microbiol* 1993; 139: 2.879-2.889.
- Narcisi EM, Sector WE. In vitro effect of tinidazole and furazolidone on metronidazole-resistant *Trichomonas vaginalis*. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 1.121-1.125.
- Müller M. Reductive activation of nitroimidazole in anaerobic microorganisms. *Biochemical Pharm* 1986; 35: 37-41.
- Lumsdem WHR, Robertson DHH, Heyworth R, Harrison C. Treatment failure in *Trichomonas vaginalis* vaginitis. *Genitourin Med* 1988; 64: 217-218.
- McFadzean JA, Pugh IM, Squires SL, Whelan JPF. Further observations on strain sensitivity of *Trichomonas vaginalis* to metronidazole. *Br J Vener Dis* 1969; 45: 161-162.
- Edwards DI, Thompson EJ, Tomusagne J, Shanson D. Inactivation of metronidazole by aerobic organisms. *J Antimicrob Chemother* 1979; 5: 315-316.
- Wilmott F, Say J, Downey D, Hookam A. Zinc and recalcitrant trichomoniasis. *Lancet* 1983; i: 1.053.
- Barbeau A, Donaldson J. Zinc, taurine and epilepsy. *Arch Neurol* 1974; 30: 52-58.
- Schott GD, Delues HT. Plasma zinc levels with anticonvulsant therapy. *Br J Clin Pharmacol* 1978; 5: 279-280.
- Robinson SC. *Trichomonal vaginitis* resistant to metronidazole. *Can Med Assoc J* 1962; 86: 665.
- Meingassner JG, Thurner J. Strain of *Trichomonas vaginalis* resistant to metronidazole and other 5-nitroimidazoles. *Antimicrob Agents Chemother* 1979; 15: 254-257.
- Müller M, Meingassner JG, Miller WA, Ledger WJ. Three metronidazole-resistant strains of *Trichomonas vaginalis* from the United States. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 138: 808-812.

42. Kulda J, Vojtěchowská M, Tachezy J, Demed P, Kunzová E. Metronidazole resistance of *Trichomonas vaginalis* as a cause of treatment failure in trichomoniasis. *Br J Vener Dis* 1982; 58: 394-399.
43. Sprott MS, Kearns AM, Pattman RS. *Trichomonal vaginitis* refractory to treatment: Case report. *Genitourin Med* 1988; 64: 369-372.
44. Edwards DI. Nitroimidazole drugs- action and resistance mechanisms. II. Mechanisms of resistance. *J Antimicrob Chemother* 1993; 31: 201-210.
45. Borchardt KA, Li Z, Zhang MZ, Shing H. An *in vitro* metronidazole susceptibility test for trichomoniasis using the InPouch TV test. *Genitourin Med* 1996; 72: 132-135.
46. Korner B, Jensen HK. Sensitivity of *Trichomonas vaginalis* to metronidazole, tinidazole, and nifuratel *in vitro*. *Br J Vener Dis* 1976; 52: 404-408.
47. Meingassner JG, Havelec L, Mieth H. Studies on strain sensitivity of *Trichomonas vaginalis* to metronidazole. *Br J Vener Dis* 1978; 54: 72-76.
48. Lossick JG, Müller M, Gorrell TE. *In vitro* drug susceptibility and dose of metronidazole required for cure in cases of refractory vaginal trichomoniasis. *J Infect Dis* 1986; 153: 948-955.
49. Meri T, Jokiranta TS, Suhonen L, Meri S. Resistance of *Trichomonas vaginalis* to metronidazole: Report of the first three cases from Finland and optimization of *in vitro* susceptibility testing under various oxygen concentrations. *J Clin Microbiol* 38: 763-767, 2000.
50. Müller M, Lossick JG, Gorrell TE. *In vitro* susceptibility of *Trichomonas vaginalis* to metronidazole and treatment outcome in vaginal trichomoniasis. *Sex Transm Dis* 1988; 15: 17-24.
51. Tachezy J, Kulda J, Tomkova E. Aerobic resistance of *Trichomonas vaginalis* to metronidazole induced *in vitro*. *Parasitol* 1993; 106: 31-37.
52. Heyworth R, Simpson D, McNeillage GJC, Robertson DHH, Young H. Isolation of *Trichomonas vaginalis* resistant to metronidazole. *Lancet* 1980; 2: 476-478.
53. Cerkasovová A, Cerkasov J, Kulda J. Resistance of trichomonads to metronidazole. *Acta Univ Carolinae- Biol* 1988; 30: 485-503.
54. Kulda J. Trichomonads, hydrogenosomes and drug resistance. *Int J Parasitol* 1999; 29: 199-212.
55. Krajden S, Lossick JG, Wilk E, Yang J, Keystone JS, Elliot K. Persistent *Trichomonas vaginalis* infection due to a metronidazole-resistant strain. *CAMJ* 1986; 134: 1.373-1.374.
56. Yarlett N, Yarlett NC, Lloyd D. Ferredoxin- dependent reduction of nitroimidazole derivatives in drug resistant and susceptible strains of *Trichomonas vaginalis*. *Biochem Pharmacol* 1985; 35: 1.703-1.708.
57. Quon D, d'Oliveira C, Johnson P. Reduced transcription of the ferredoxin gene in metronidazole resistant *Trichomonas vaginalis*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 4.402-4.406.
58. Sears SD, O'Hare J. *In vitro* susceptibility of *Trichomonas vaginalis* to 50 antimicrobial agents. *Antimicrob Agents Chemother* 1988; 32: 144-146.
59. King CT, Finley RW, Lushbaugh WB. Quinolones lack efficacy for treatment of trichomoniasis. *J Infect Dis* 1991; 164: 624-625.
60. Gershenfeld L. Povidone-iodine (PVP-I) as a trichomonicide. *Am J Pharm* 1962; 134: 324-331.
61. Lövgren T, Salmela I. *In vitro* sensitivity of *Trichomonas vaginalis* and *Candida albicans* to chemotherapeutic agents. *Acta Pathol Microbiol Scand Sect B* 1978; 86: 155-158.
62. Livengood CH, Lossick JG. Resolution of resistant vaginal trichomoniasis associated with the use of intravaginal nonoxynol-9. *Obstet Gynecol* 1991; 78: 954-956.
63. Escario JA, Igea AM, Contreras M, Martínez-Fernández AR, Claramunt R, López C. Antiparasitic activity of nine pyrazole derivatives against *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba invadens*, and *Plasmodium berghei*. *Ann Trop Med Parasitol* 1988; 82: 257-262.
64. Herrero A, Ochoa C, Atienza J, Escario JA, Gómez-Barrío A, Martínez Fernández AR. Synthesis and antiprotozoal properties of 1,2,6-thiadiazine 1,1-dioxide derivatives. *Arch Pharm (Weinheim)* 1992; 325: 509-514.
65. Katiyar SK, Edlind TD. Enhanced antiparasitic activity of lipophilic tetracyclines: Role of uptake. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35: 2.198-2.202.
66. Kaneda Y, Tanaka T, Saw T. Effects of berberine, a plant alkaloid, on the growth of anaerobic protozoa in axenic culture. *Tokai J Exp Clin Med* 1990; 15: 417-423.
67. Kaneda Y, Torii M, Tanaka T, Aikawa M. *In vitro* effects of berberine sulphate on the growth and structure of *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*, and *Trichomonas vaginalis*. *Ann Trop Med Parasitol* 1991; 85: 417-425.
68. Sobel JD, Nagappan V, Nyiersjesy P. Metronidazole-resistant vaginal trichomoniasis- an emerging problem. *N Engl J Med* 1999; 341: 292-293.
69. Valent M, Klobusicky M, Mokova L, Karvaj M, Janoska A. Study of *Trichomonas vaginalis* resistance to metronidazole SPOFA. *Bratisl Lek Listy* 1977; 68: 77-81.
70. Dijkman BA, Polderman AM, Heintz AP, van Furth R. A strain of *Trichomonas vaginalis* with reduced sensitivity for metronidazole. *Ned Tijdschr Geneesk* 1982; 126: 2.193-2.195.
71. Giannone T. Study on increased resistance to metronidazole in *Trichomonas vaginalis* strains in Lombardy. *Minerva Ginecol* 1972; 24: 354-355.
72. Bergsjö P. Reduced sensitivity of *Trichomonas vaginalis* to metronidazole. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1979; 99: 336.
73. Kurnatowska A. Metronidazole resistance of *Trichomonas vaginalis* Donne. *Wiad Parazytol* 1969; 15: 399-401.
74. Korik LM. Strains of *Trichomonas vaginalis* resistant to metronidazole. *Vestn Dermatol Venerol* 1971; 45: 77-80.
75. Waitkins SA, Thomas DJ. Isolation of *Trichomonas vaginalis* resistant to metronidazole. *Lancet* 1981; 2: 590.
76. Forsgren A, Forssman L. Metronidazol-resistant *Trichomonas vaginalis*. *Br J Vener Dis* 1979, 55: 351-353.
77. Thurner J, Meingassner JG. Isolation of *Trichomonas vaginalis* resistant to metronidazole. *Lancet* 1978; 2: 738.
78. Lossick JG, Kent HL. Trichomoniasis: trends in diagnosis and management. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 1.217-1.222.
79. Grossman JH, Galask RP. Persistent vaginitis caused by metronidazole-resistant trichomonas. *Obstet Gynecol* 1990; 76: 521-522.
80. Ahmed-Jushuf IH, Murray AE, McKeown J. Managing trichomonal vaginitis refractory to conventional treatment with metronidazole. *Genitourin Med* 1988; 64: 25-29.
81. Woolman T, Boreham P. Metronidazole resistant *Trichomonas vaginalis* in Brisbane (letter). *Med J Aus* 1993; 159: 490.
82. Hamed KA, Studemeister AE. Successful response of metronidazole-resistant trichomonal vaginitis to tinidazole. *Sex Transm Dis* 1992; 19: 339-340.
83. Dombrowski MP, Sokol RJ, Brown WJ, Bronsteen RA. Intravenous therapy of metronidazole-resistant *Trichomonas vaginalis*. *Obstet Gynecol* 1987; 69: 524-525.
84. Keilock DJ, O'Mahoney CP. Sexually acquired metronidazole-resistant trichomoniasis in a lesbian couple. *Genitourin Med* 1996; 72: 60-61.
85. Nyirjesy P, Sobel JD, Weitz MV, Leaman DJ, Gelone SP. Difficult-to-treat trichomoniasis: Results with paromomycin cream. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 968-988.
86. Nyirjesy P, Weitz MV, Gelone SP, Feket T. Paramomycin for nitroimidazole-resistant trichomoniasis. *Lancet* 1995; 346: 1.110.
87. Coelho DD. Metronidazole resistant trichomoniasis successfully treated with paromomycin. *Genitourin Med* 1997; 73: 397-398.
88. van der Weiden RM, van de Meijden WI, Bogchelmann DH, Polderman AM. Treatment failure in trichomoniasis and persistence of the parasites after *Lactobacillus* immunotherapy; two case reports. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1990; 34: 171-178.
89. Ikeh EI, Bello CS, Ajayi JA. *In vitro* susceptibility of *Trichomonas vaginalis* strains to metronidazole- a Nigerian experience. *Genitourin Med* 1993; 69: 241-242.
90. Lossick JG. Therapy of urogenital trichomoniasis. En: Honigberg BM (ed.) *Trichomonads Parasitic in Humans*. Springer Verlag, New York 1989, pg. 326-341.
91. British Co-operative Clinical Group. An investigation, by questionnaire, of cases of recalcitrant vaginal trichomoniasis seen in genitourinary medicine clinics in the United Kingdom. *Int J STD AIDS* 1992; 3: 24-27.
92. Roe FJC. Metronidazole: review of uses and toxicity. *J Antimicrob Chemother* 1977; 3: 205-212.
93. CID. Metronidazole-resistant *Trichomonas vaginalis*. *Clin Infect Dis* 1999; 29: hot page.
94. Pérez S, Fernández-Verdugo A, Pérez F, Vázquez F. Prevalence of 5-nitroimidazole-resistant *Trichomonas vaginalis* in Oviedo (Spain). *Sex Transm Dis* 2001; 28 (en prensa).
95. Sorvillo F, Kerndt P. *Trichomonas vaginalis* and amplification of HIV- 1 transmission. *Lancet* 1998; 351: 213-214.
96. Heine P, McGregor JA. *Trichomonas vaginalis*: a reemerging pathogen. *Clin Obstet Gynecol* 1993; 36: 137-144.
97. Sobel JD. Management of vaginosis: prevention and treatment. *Drug Invest* 1994; 8(Suppl. 1): 26-34.
98. Csonka GW. Trichomonal vaginitis treated with one dose of metronidazole. *Br J Vener Dis* 1971; 47: 456-458.
99. Woodcock KR. Treatment of trichomonal vaginitis with a single oral dose of metronidazole. *Br J Vener Dis* 1972; 48: 65-68.
100. Morton RS. Metronidazole in the single-dose treatment of trichomoniasis in men and women. *Br J Vener Dis* 1972; 48: 525-527.
101. Thin RN, Symonds MAE, Booker R, Cook S, Langlet F. Double-blind comparison of a single dose and a five-day course of metronidazole in the treatment of trichomoniasis. *Br J Vener Dis* 1979; 55: 354-356.
102. Hager WD, Brown ST, Krauss SJ, Kleris GS, Perkins GJ, Henderson M. Metronidazole for vaginal trichomoniasis. Seven days vs. single dose regimen. *JAMA* 1980; 244: 1.219-1.220.

103. Ralph ED, Darwish R, Austin TW, Smith EA, Pattison FLM. Susceptibility of *Trichomonas vaginalis* strains to metronidazole: Response to treatment. *Sex Transm Dis* 1983; 10: 119-122.
104. O-Prasertsawat P, Jetsawangri T. Split-dose metronidazole or single-dose tinidazole for the treatment of vaginal trichomoniasis. *Sex Transm Dis* 1992; 19: 295-297.
105. Spence MR, Harwell TS, Davies MC, Smith JL. The minimum single oral metronidazole dose for treating trichomoniasis: A randomized, blinded study. *Obstet & Gynecol* 1997; 89: 699-703.
106. Kawamura N. Metronidazole and tinidazole in a single large dose for treating urogenital infections with *Trichomonas vaginalis* in men. *Br J Vener Dis* 1978; 54: 81-83.
107. Underhill RA, Peck JE. Causes of therapeutic failure after treatment of trichomonal vaginitis with metronidazole: Comparison of single-dose treatment with a standard regimen. *Br J Clin Pract* 1974; 28: 134-136.
108. Dykers JR. Single-dose metronidazole for trichomonal vaginitis. *N Engl J Med* 1975; 293: 23-24.
109. Fleury FJ, van Bergen WS, Prentice RL, Russell JG, Singleton JA, Standard JV. Single dose of two grams of metronidazole for *Trichomonas vaginalis* infection. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 128: 320-322.
110. Tidwell BH, Lushbaugh WB, Laughlin MD, Cleary JD, Finley RW. A double-blind placebo-controlled trial of single-dose intravaginal versus single-dose oral metronidazole in the treatment of trichomonal vaginitis. *J Infect Dis* 1994; 170: 242-246.
111. Rodin P, Hass G. Flagyl in the treatment of trichomoniasis. *Br J Vener Dis* 1960; 36: 147-149.
112. Krieger JN, Alderete JF. *Trichomonas vaginalis* and trichomoniasis. En: Holmes KK, Sparling PF, Mårdh P-A, Lemon SM, Stamm WE, Piot P, Wasserhelt JN (ed.): *Sexually Transmitted Diseases* (3rd edition). McGraw-Hill, New York 1999; pags. 587-604.
113. Durel P, Couture J, Collart P, Girot G. Flagyl metronidazole. *Br J Vener Dis* 1960; 36: 154-162.
114. Catterall RD. Trichomonal infections of the genital tract. *Med Clin North Am* 1972; 56: 1.203-1.209.
115. Centers for Disease Control and Prevention. 1993 sexually transmitted diseases treatment guidelines. *MMWR* 1993; 42 (No. RR-14): 70-72.
116. Panja SK. Treatment of trichomoniasis with metronidazole rectal suppositories. *Br J Vener Dis* 1982; 58: 257-258.
117. Austin TW, Smith EA, Darwish R, Ralph ED, Pattison FLM. Metronidazole in a single dose for the treatment of trichomoniasis: Failure of a 1-g single dose. *Br J Vener Dis* 1982; 58: 121-123.
118. Soper DE. Bacterial vaginosis and trichomoniasis: epidemiology and management of recurrent disease. *Infect Dis Obstet Gynecol* 1995; 2: 242-247.
119. duBouchet L, McGregor JA, Ismail M, McCormack WM. A pilot study of metronidazole vaginal gel versus oral metronidazole for the treatment of *Trichomonas vaginalis* vaginitis. *Sex Transm Dis* 1998; 25: 176-179.
120. Pereyra AJ, Lansing JD. Urogenital trichomoniasis: treatment with metronidazole in 2002 incarcerated women. *Obstet Gynecol* 1964; 24: 499-508.
121. Centers for Disease Control and Prevention. 1998 guidelines for treatment of sexually transmitted diseases. *MMWR* 1998; 47: (No. RR-1): 74-75.
122. Wisdom AR, Dunlop EMC. Trichomoniasis: Study of the disease and its treatment: II. The disease and its treatment in men. *Br J Vener Dis* 1965; 41: 93-95.
123. Latif AS, Mason PR, Marowa E. Urethral trichomoniasis in men. *Sex Transm Dis* 1987; 14: 9-11.
124. Krieger JN, Verdon M, Siegel N, Holmes KK. Natural history of urogenital trichomoniasis in men. *J Urol* 1993; 149: 1.455-1.458.
125. Aubert JM, Sesta HJ. Treatment of vaginal trichomoniasis: Single, 2-gram dose of metronidazole as compared with a seven-day course. *J Reprod Med* 1982; 27: 743-745.
126. Gabriel G, Robertson E, Thin RNT. Single dose treatment of trichomoniasis. *J Int Med Res* 1982; 10: 129-130.
127. Palacio López V, Vázquez Valdés F. Vaginitis por *Trichomonas vaginalis*. En: Olmos Acebes L (ed.): *Programa Nacional para la actualización de las ETS y SIDA* (Tomo I). Ed. para la Formación Sanitaria Madrid 1999; pags. 366-382.
128. Cunningham FE, Kraus DM, Brubaker L, Fischer JH. Pharmacokinetics of intravaginal metronidazole gel. *J Clin Pharmacol* 1994; 34: 1.060-1.065.
129. duBouchet L, Spence MR, Rein MF, Danzing MR, McCormack WM. Multicenter comparison of clotrimazole vaginal tablets, oral metronidazole, and vaginal suppositories containing sulfanilamide, aminacrine hydrochloride, and allantoin in the treatment of symptomatic trichomoniasis. *Sex Transm Dis* 1997; 24: 156-160.
130. Dan M, Sobel JD. Trichomoniasis as seen in a chronic vaginitis clinic. *Infect Dis Obstet Gynecol* 1996; 4: 77-84.
131. Lossick JG. Chemotherapy of nitroimidazole resistant vaginal trichomoniasis. *Acta Univ Carol Biol* 1986; 30: 533-545.
132. Foster SA, Ramírez OG, Rapaport AH. Metronidazole and trichomonal vaginitis. *Am J Obstet Gynecol* 1963; 87: 1.013-1.023.
133. Peterson WF, Hansen FW, Stauch JE, Ryder CD. *Trichomonal vaginitis*: Epidemiology and therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1967; 97: 472-478.
134. Kazmier FJ. A significant interaction between metronidazole and warfarin. *Mayo Clin Proc* 1976; 51: 782-784.
135. Garey KW, Rodvold KA. Disulfiram reactions and anti-infective agents. *Infect Med* 199; 16: 741-744.
136. Sharma R, Pickering J, McCormack WM. Trichomoniasis in a postmenopausal woman cured after discontinuation of estrogen replacement therapy. *Sex Transm Dis* 1997; 24: 543-545.
137. Rustia M, Shubik P. Induction of lung tumors and malignant lymphomas in mice by metronidazole. *J Natl Cancer Inst* 1972; 48 721-729.
138. Beard CM, Noller KL, O'Fallon WM, Kurland LT, Dockerty MB. Lack of evidence for cancer due to use of metronidazole. *N Engl J Med* 1979; 301: 519-522.
139. Beard CM, Noller KL, O'Fallon WM, Kurland LT, Dahlin DC. Cancer after exposure to metronidazole. *Mayo Clin Proc* 1988; 63: 147-153.
140. Pearlman MD, Yashar C, Ernst S, Solomon W. An incremental dosing protocol for women with severe vaginal trichomoniasis and adverse to metronidazole. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 934-936.
141. Legal HP. The treatment of trichomonas and candida vaginitis with clotrimazole vaginal tablets. *Postgrad Med* 1974; 50: 81S-83S.
142. Rein MF, Müller M. *Trichomonas vaginalis* and trichomoniasis. En: Holmes KK, Mårdh P-A, Sparling PF, Wiesner PJ, Cates W Jr, Lemon SM, Stamm WE (eds.), *Sexually Transmitted Diseases* (2nd ed.) McGraw-Hill, New York 1990, pags.: 481-492.
143. Heisterberg L. Placental transfer of metronidazole in the first trimester pregnancy. *J Perinat Med* 1984; 12: 43-45.
144. Struthers BJ. Metronidazole appears not to be a human teratogen: review of the literature. *Infect Dis Obstet Gynecol* 1997; 5: 326-335.
145. Donders GGG. Treatment of sexually transmitted bacterial diseases in pregnant women. *Drugs* 2000; 59: 477-485.
146. Cornell EL, Goodman LJ, Mathies MM. The culture, incidence and treatment of *Trichomonas vaginalis*. *Am J Obstet Gynecol* 1931; 22: 360.
147. Farouk L, Salihi A, Curran JP. Neonatal *Trichomonas vaginalis*: Report of three cases and a review of the literature. *Pediatrics* 1974; 53: 196-200.
148. Danesh IS, Stephen JM, Gorbach J. Neonatal *Trichomonas vaginalis* infection. *J Emergency Med* 1995; 13: En 51-54.
149. Waitz JA, Moss EL, Weinstein MJ. Chemotherapeutic evaluation of clotrimazole (Baby b 5097, 1 (o-chloro-diphenylbenzyl) imidazole). *Appl Microbiol* 1971; 22: 891-898.
150. Schnell JD. The incidence of vaginal candida and trichomonas infections and treatment of trichomonas vaginitis with clotrimazole. *Postgrad Med J* 1974; 50: 79S-81S.
151. Lohmeyer H. Treatment of candidiasis and trichomoniasis of the female genital tract. *Postgrad Med J* 1974; 50: 78S-79S.
152. Saurina G, DeMeo L, McCormack WM. Cure of metronidazole- and Tinidazole-resistant trichomoniasis with use of high-dose oral and intravaginal tinidazole. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 1.238-1.239.
153. Dumont M, Croizat B, Douillet P. Traitement des vaginites à trichomonas par la paramomycine. *Gynécologie Pratique* 1964; 15: 247-251.
154. Spitzbart H. Ist Paramomycin zur Behandlung der Trichomonaden-Infektion ver der Frau geeignet? II. Klinische Erfahrungen. *Zentralbl Gynakol* 1996; 88: 563-566.
155. Krieger JN, Rein MF. Zinc sensitivity of *Trichomonas vaginalis*. In vitro studies and clinical implications. *J Infect Dis* 1982; 146: 341-345.
156. Andrews BJ, Mylwaganam H, Yule A. Sensitivity of *Trichomonas vaginalis*, *Tritrichomonas foetus* and *Giardia intestinalis* to bacitracin and its zinc salt in vitro. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1994; 88: 704-706.
157. Houang ET, Ahmet Z, Lawrence AG. Successful treatment of four patients with recalcitrant vaginal trichomoniasis with a combination of zinc sulfate douche and metronidazole therapy. *Sex Transm Dis* 1997; 24: 116-119.
158. Willmont F, Say, J, Downey D, Hookham A. Zinc and recalcitrant trichomoniasis. *Lancet* 1983; 1: 1.053.
159. Weihe J, Metelmann C, Borner K, Meingassner J, Orfanos CE. Metronidazole-resistant trichomoniasis and successful therapy following high dosage. *Hautarzt* 1988; 39: 237-239.
160. Antonelli NM, Diehl SJ, Wright JW. Intravaginal nonoxynol-9 versus oral metronidazole in the treatment of trichomoniasis ACOG 47th Annual Clinical Meeting (May 15-19), Philadelphia (Pennsylvania) 1999. *Obstet Gynecol* 1999; 4 (Suppl.) 58S-59S.
161. Farthing MJ, Inge PM, Pearson RM. Effect of D-propranolol on growth and motility of flagellate protozoa. *J Antimicrob Chemother* 1987; 20: 519-522.

162. Pavic R, Stojkovic L. Vaccination with Solco Trichovac. Immunological aspects of a new approach for therapy and prophylaxis of trichomoniasis in women. *Gynakol Rundsch* 1983; 23 (Suppl 2): 27-38.
163. Bonilla-Musoles F, Sánchez-Pens JM, Pellices A, Guevara F, Ziegler WJ. A vaccine against vaginal trichomoniasis in humans. A temporary solution of the problem? *Rev Esp Obstet Ginecol* 1983; 43: 777-789.
164. Milovanovic R, Crcic R, Stojkovic L. Serological study with Solco-Trichovac, a vaccine against *Trichomonas vaginalis* infection in women. *Gynakol Rundsch* 1983; 23 (Suppl. 2): 39-45.
165. Alderete JF. Does lactobacilli vaccines for trichomoniasis, Solco-Trichovac, induce antibody reactive with *Trichomonas vaginalis*?. *Genitourin Med* 1988; 64: 118-123.
166. Gombosová A, Demes P, Valent M. Immunotherapeutic effect of the lactobacillus vaccine, Solco-Trichvac, in trichomoniasis is not mediated by antibodies cross reacting with *Trichomonas vaginalis*. *Genitourin Med* 1986; 62: 107-110.
167. Wong CA, Wilson D, Chew TA. Povidone-iodine in the treatment of metronidazole-resistant *Trichomonas vaginalis*. *Aust N Z J Obstet Gyneacol* 1990; 30: 169-171.
168. Brown MT. Trichomoniasis. *Practitioner* 1972; 209: 639-644.
169. Ford LC, Hammill HA, DeLange RJ, Bruckner DA, Suzuki-Chavez F, Mickus KL, Leberherz TB. Determination of estrogen and androgen receptors in *Trichomonas vaginalis* and the effects of antihormones. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156: 1.119-1.121.
170. Cappuccinelly P, Lattes C, Cagliani I, Negro Ponzi A. Features of intravaginal *Trichomonas vaginalis* infection in the mouse and the effect of oestrogen treatment and immunodepression. *G Bacteriol Virol Immunol* 1974; 67: 31-40.
171. Maestroni G, Semar R. Experimental intravaginal infection with *Trichomonas foetus* in guinea pigs. *Chemotherapy* 1967; 12: 137-145.
172. Azuma T. A study of the parasitizing condition of *Trichomonas vaginalis* with especial reference to the relationship between estrogen and the growth of *Trichomonas vaginalis*. *J Jap Obstet Gynec Soc* 1968; 15: 168-172.
173. Stein IF, Cope EJ. *Trichomonas vaginalis* (Donné). *Am J Obstet Gynecol* 1993; 25: 819-825.
174. Martinitti MG, Savoia D. Effect of some steroid hormones on the growth of *Trichomonas vaginalis*. *G Bacteriol Virol Immunol* 1985; 78: 52-59.
175. Al-Salih FL, Curran JP, Wang J. Neonatal *Trichomonas vaginalis*: report of three cases and review of the literature. *Pediatrics* 1974; 53: 196-200.
176. Walker PP, Hall RE, Wilson JD. Arsenical pessaries in the treatment of metronidazole-resistant *Trichomonas vaginalis*. *Int J STD & AIDS* 1997; 8: 437.
177. Watson PG, Pattman RS. Arsenical pessaries in the successful elimination of metronidazole-resistant *Trichomonas vaginalis*. *Int J STD & AIDS* 1996; 7: 296-297.
178. Pattman RS, Sprott MS, Kearns AM, Earnshaw M. Failure of mebendazole to cure trichomonal vaginitis resistant to metronidazole: case reports. *Genitourin Med* 1989; 65: 274-275.
179. Lotcki W, Kuczynska K, Malarewicz A. Nitrofurantoin in the treatment of vaginal trichomoniasis in women. *Wiad Parazytol* 1969; 15: 385-386.
180. Ryu JS, Park JW, Min DY. Effect of sodium nitrite on *Trichomonas vaginalis*. *Korean J Parasitol* 1995; 33: 349-356.
181. Romero Cabello R, Robert Guerrero L, Muñoz García MR, Geyne Cruz A. Nitazoxanide for the treatment of intestinal protozoan and helminthic infections in Mexico. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1997; 91: 701-703.
182. Rossignol JF, Maisonneuve H. Nitazoxanide in the treatment of *Taenia saginata* and *Hymenolepis nana*. *Am J Trop Med Hyg* 1984; 33: 511-512.
183. Duombo O, Rossignol JF, Pichard H, Traore H, Dembele M, Diakite M, Traore F, Diallo DA. Nitazoxanide in the treatment of cryptosporidial diarrhea and other intestinal parasitic infections associated with acquired immunodeficiency syndrome in tropical Africa. *Am J Trop Med Hyg* 1997; 56: 637-639.
184. Rossignol JF, Hidalgo H, Feregrino M, Higuera F, Gomez WH, Romero JL, Padierna J, Gayne A, Ayers MS. A double-blind placebo controlled study of nitazoxanide in the treatment of cryptosporidial diarrhea in AIDS patients. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1998; 92: 663-666.
185. Bicart-Seé A, Massip P, Linas M-D, Datry A. Successful treatment with nitazoxanide of *Enterocytozoon bieneusi* microsporidiosis in a patient with AIDS. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 167-168.
186. Mead PB, Eschenbanch DA, Sobel JD. Update on management of vaginitis. *Contemporary OB/GYN* 1999; 44: 26-47.
187. Gülmezoglu AM, Forna F. Interventions for treating trichomoniasis in women. (Cochrane Review). En: *The Cochrane Library*, issue 1, 2000. Oxford: Update Software.
188. Gorlero F, Bosco P, Barbieri M, Bertulesi C, Pulici L, Polvani L, De Cecco L. Fenticonazole ovules in the treatment of vaginal trichomonas infections. A double-blind randomized pilot clinical trial. *Curr Ther Res* 1992; 51: 367-376.
189. Gorlero F, Macchiavello S, Pellegatta L, Airoldi ML, Gaffuri B, Pulici L, De Cecco L. Evaluation of the efficacy and tolerability of two different dosages of fenticonazole vaginal ovules (600 mg and 1.000 mg) in patients with vaginal trichomoniasis: A controlled, double-blind, randomized clinical trial versus placebo. *Curr Ther Res* 1994; 55: 510-518.
190. Leran TH, Vengadasalam D. Treatment of trichomoniasis with a new anti-protozoal compound (ochloromethy-2-methyl-5-nitro-l-ethanol). *Br J Vener Dis* 1973; 49: 69-71.
191. Mati JKG, Wallace RJ. The treatment of trichomonal vaginitis using a single dose of tinidazole by mouth. *East Afr Med J* 1974; 51: 883-888.
192. Rees PH, McGlashan HE, Mwega V. Single-dose treatment of vaginal trichomoniasis with tinidazole. *East Afr Med J* 1974; 51: 782-785.
193. 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.
194. Nygaard B, Kjaersgaard H, Komer B, Hammer Jensen R. Single-dose treatment with ornidazole (Tiberal (R)) and seven-day treatment with metronidazole (Flagyl (R)) in vaginal trichomoniasis. *Ugeskr Laeg* 1977; 139: 524-526.
195. Lyng J, Christensen J. A double-blind study of the value of treatment with a single dose tinidazole of partners to female with trichomoniasis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1981; 50: 199-201.
196. Anjaneylu R, Gupte SA, Desai DB. Single-dose treatment of trichomonal vaginitis: a comparison of tinidazole and metronidazole. *J Int Med Res* 1977; 5: 438-441.
197. Gabriel G, Robertson E, Thin RN. Single dose treatment of trichomoniasis. *I. Int Med Res* 1982; 10: 129-130.
198. Garud M, Lulla M, Saraiya U, Vaidya S. Oral single dose therapy of trichomonal vaginitis: comparison of tinidazole and metronidazole. *J Obstet Gynaecol India* 1978; 28: 347-350.
199. Rao HTM, Shenoy DR. Single-dose oral treatment of vaginal trichomoniasis with tinidazole and metronidazole. *J Int Med Res* 1978; 6: 46-49.
200. Sandvei R, Hernborg K. Behandling av trichomonas vaginalis. *Tidsskr Nor Loegeforen* 1979; 99: 316-317.
201. Chaisilwattana P, Bhiraueus P, Patanaporn P, Bhadrakow C. Double blind comparative study of tinidazole and ornidazole as a single dose treatment of vaginal trichomoniasis. *J. Med Assoc Thailand* 1980; 63: 448-452.
202. Serup J, Jensen RH. Treatment of trichomoniasis vaginalis with single oral dose of ornidazole (Tiberal) and tinidazole (Fasigyn). A controlled investigation. *Ugeskr Laeg* 1978; 140: 1.483-1.484.
203. Chungue CN, Kangethe S, Pamba HO, Owate J. Treatment of symptomatic trichomoniasis among adult women using oral nitroimidazoles. *East Afr Med J* 1992; 69: 398-401.
204. Sesti F, Valli E, Troisi C, Ciancio F, Piccione E. Studio clinico comparativo sull'efficacia terapeutica di tinidazole vs. Ornidazole nel trattamento della trichomoniasi vaginale [comparative clinical study of the therapeutic efficacy of tinidazole and ornidazole in the treatment of vaginal trichomoniasis]. *Giorn It Ost Gin* 1990; 12: 83-84.