

# Revista de la Facultad de Medicina

Volumen  
*Volume* 44

Número  
*Number* 6

Noviembre-Diciembre  
*November-December* 2001

*Artículo:*

## Metronidazol: una visión integral

Derechos reservados, Copyright © 2001:  
Facultad de Medicina, UNAM

### Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

### *Others sections in this web site:*

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



Medigraphic.com

## Monografía

**Metronidazol: una visión integral**Andrés Bendesky<sup>1,2</sup> Daniel Menéndez<sup>1</sup><sup>1</sup> Facultad de Medicina, UNAM.<sup>2</sup> Departamento de Medicina Genómica y Toxicología Ambiental, Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM.

El metronidazol es un agente sintético antibacteriano y antiparasitario que se encuentra clasificado dentro de la clase de nitroimidazoles, y cuyo uso en la práctica clínica ya tiene más de 35 años. Su indicación original fue para el tratamiento de infecciones provocadas por *Trichomonas vaginalis*, pero con el paso del tiempo se ha ido ampliando el espectro de su acción, utilizándose hoy en día en el tratamiento de una variedad de infecciones provocadas por diferentes tipos de organismos. El metronidazol inicialmente fue aprobado por la asociación de alimentos y drogas de Estados Unidos (FDA) para uso humano en 1963, se encuentra disponible en formulación oral, parenteral, vaginal y tópica.

**I. Introducción****a) Antecedentes**

En el campo del tratamiento de infecciones provocadas por protozoarios, bacterias y otros organismos, los compuestos heterocíclicos con grupos nitro dentro de su estructura básica molecular, representan una gama de agentes importantes. En el año de 1944 Dood y Stilmann indicaron la importancia de la adición de grupos nitro a derivados del furano para incrementar el efecto antimicrobiano no. 1. En 1955 Nakamura aisló a partir de *Streptomyces* ssp. la azomicina (2-nitroimidazol) la cual mostró tener actividad microbicia contra *Trichomonas vaginalis*, iniciando la síntesis de fármacos derivados de nitroimidazoles. A finales de la década de los 50, Cosar y Julou<sup>2</sup> sintetizaron el metronidazol o (1-(β-hidroxietil (-2-metil-5-nitroimidazol) [figura 1].

**b) Espectro de acción**

El metronidazol (MTZ) se desarrolló con el propósito de combatir infecciones por *Trichomonas vaginalis*. Poco después su uso se amplió para combatir las infecciones provocadas por otros protozoarios como *Entamoeba histolytica* y *Giardia lamblia*. Hoy en día el metronidazol tam-

bién es considerado uno de los medicamentos más eficaces para combatir las infecciones por bacterias anaerobias tanto gram-negativas como positivas (cuadro 1), destacando la infección por *Helicobacter pylori*.<sup>13-15</sup>

El MTZ también es útil en el tratamiento de la enfermedad de Crohn,<sup>19</sup> así como para afecciones dérmicas como la rosácea,<sup>20</sup> el acné vulgar<sup>21</sup> y la dermatitis perioral<sup>22</sup> entre otras. Como dato interesante, el MTZ ha mostrado ser efectivo como radiosensibilizador para células hipoxicas, al grado de ser empleado para incrementar la efectividad biológica de la radiación ionizante durante la radioterapia de pacientes con cierta clase de tumores<sup>23</sup> así como en combinación con agentes alquilantes para mejorar la eficacia de la terapia antitumoral.<sup>24</sup>

**c) Mecanismo de acción como antibiótico y antiparasitario**

El MTZ es relativamente inactivo hasta que es metabolizado dentro de los organismos susceptibles; es activado cuando se reduce, postulándose que su mecanismo de acción es a través de la eliminación del potencial reductor de microorganismos anaerobios y microaerófilos.<sup>25</sup> Esto se da mediante la acción de proteínas transportadoras de electrones como la piruvato: ferrodoxina oxidoreductasa o flavodoxina localizadas en el interior del parásito/bacteria, las cuales llevan a cabo la reducción del grupo nitro del MTZ que resulta en la formación de N-(2-hidroxietil) del ácido oxámico y de acetamida. El MTZ daña a las células al formar aductos con las proteínas y los ácidos nucleicos.<sup>26</sup>

**II. Propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas**

En cuanto a sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas, el MTZ es uno de los antiparasitarios y antibacterianos más estudiados.

**a) Absorción**

El MTZ puede ser administrado por vía oral, intravenosa, tópica, vaginal y rectal, aunque la más empleada clínicamente es la oral. Las dosis orales del fármaco (250 o 500 mg por lo general) son rápidamente absorbidas y distribuidas a la casi totalidad del organismo. Los niveles en suero pueden llegar a detectarse después de 1 hora de la ingestión de una dosis de 500 mg alcanzando una concentración plasmática máxima de 8 a 13 mg/L en el tiempo máximo de 0.25 a 4.0 horas.<sup>27,28</sup> La absorción es excelente, presentando

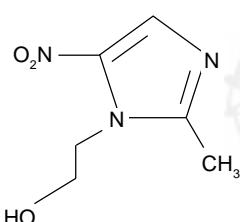


Figura 1. Estructura del metronidazol.

**Cuadro 1.** Organismos susceptibles al metronidazol.

Organismo	Referencias
<b>Protozoarios</b>	
<i>Trichomonas vaginalis</i>	2-4
<i>Giardia lamblia</i>	5,6
<i>Entamoeba histolytica</i>	7,8
<b>Anaerobios</b>	
<b>Gram-negativos</b>	
<i>Bacteroides fragilis</i>	9
Otros <i>Bacteroides</i> spp.	10
<i>Fusobacterium</i> spp.	10
<i>Actinobacillus</i> spp.	11
<i>Campylobacter fetus</i>	12
<i>Helicobacter pylori</i>	13-15
<i>Gardenerella vaginalis</i>	16
<b>Anaerobios</b>	
<b>Gram-positivos</b>	
<i>Peptostreptococcus</i>	17,18
<i>Clostridium perfringens</i>	17,18
<i>Clostridium difficile</i>	17-18

una biodisponibilidad de  $\pm$  90% por vía oral. La administración de 500 mg por vía rectal presenta una biodisponibilidad de 62 al 82% y concentración máxima de 4 a 5.5 mg/L.<sup>29</sup> La administración intravenosa, de 7.5 mg/kg del fármaco cada 6 horas en individuos adultos sanos, produce un pico de concentración en el plasma entre 18 y 26 mg/L.<sup>30</sup> En cuanto a la administración tópica, principalmente intravaginal o dérmica, las concentraciones absorbidas son mínimas, aunque puede variar dependiendo del vehículo usado. El MTZ vaginal al 0.75% en dosis de 5 g ha producido valores de máxima concentración en plasma de 0.2 a 0.3 mg/L después de 8.5 horas de ser administrado.<sup>31</sup> En el caso de supositorios vaginales de 500 mg, estos valores son de 1.9 mg/L, alcanzándose una biodisponibilidad de alrededor de 25% con respecto a la de una dosis oral pero de 56% con respecto a la intravenosa.<sup>32</sup> Por su parte la absorción dérmica del MTZ en gel al 0.75% está reportada como muy baja en pacientes con rosácea, se detectaron en suero concentraciones de 66  $\mu$ g/L después de 24 horas de ser aplicado 1 g del medicamento.<sup>33</sup>

#### b) Distribución

Tanto la administración oral como intravenosa del MTZ son ampliamente distribuidas en los tejidos y fluidos del organismo, debido en gran parte a que su unión a proteínas séricas o plasmáticas es relativamente baja (< 20%).<sup>33</sup> Los volúmenes de distribución reportados varían de 0.53 a 0.96 L/kg.<sup>34,35</sup> El MTZ también logra penetrar en el líquido cerebroespinal, alcanzando así el sistema nervioso central donde las concentraciones son aproximadamente del 43 al 100% de las encontradas en el plasma.<sup>36</sup> También se han encontrado concentraciones bajas en tejido placentario (0-1.4 mg/L) y en la leche materna (3.7-15.5 mg/mL).<sup>37</sup>

#### c) Metabolismo

En los mamíferos incluyendo al humano, la principal vía de biotransformación del MTZ es el metabolismo oxidativo. Las principales modificaciones que se dan en la estructura química del MTZ son sobre sus cadenas alifáticas, involucrando reacciones tanto de las llamadas de fase I (oxidaciones e hidroxilaciones) y como las de fase II (conjugaciones) que finalmente dan origen a las formas metabólicas hidroxilada, acetilada, así como a metabolitos conjugados con glucurónidos respectivamente.<sup>38</sup>

En el humano es el hígado el principal órgano encargado en llevar a cabo la mayoría de las reacciones de biotransformación del MTZ mencionadas. En las reacciones de fase I participan los complejos enzimáticos de citocromos P450 (CYP450); se ha propuesto la participación de los complejos de las subfamilias 1A, 2B y 2C.<sup>39</sup>

Cabe señalar que uno de los productos del metabolismo de MTZ, el metabolito hidroxilado, también presenta una actividad antimicrobiana considerable aunque menor a la del fármaco original. Se ha reportado que este metabolito presenta entre un 30 a 65% de la actividad reportada para el MTZ.<sup>11,39</sup>

#### d) Excreción

El MTZ en humanos es principalmente excretado por vía renal, en forma de sus metabolitos y en menor grado como su forma parental.<sup>47</sup> Los valores medios de eliminación varían entre 6 y 12 horas en individuos sanos.<sup>27,34</sup> Usando trazas radiactivas, los estudios de farmacocinética de MTZ en humanos muestran que en un periodo de 5 días, aproximadamente el 77% del medicamento es eliminado en la orina y el 14% es excretado en las heces.<sup>40</sup> Alrededor del 5% del MTZ es excretado como bióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) como resultado del metabolismo reductivo de la flora intestinal.<sup>41</sup> El metabolito hidroxilado del MTZ (1-(2-hidroxietil)-hidroximetil-5-nitroimidazol) es el que se encuentra en mayor cantidad en la orina y junto con la forma 2-metil-5-nitroimidazol, el metabolito acetilado (1-(2-hidroxietil)-2-carboxil-5-nitroimidazol) y los demás metabolitos representan entre el 80 y 90% de todos los metabolitos encontrados en la orina, mientras que únicamente entre el 6 y 18% corresponde al MTZ.<sup>38,39</sup> Bergan y colaboradores<sup>42</sup> reportaron que en los valores determinados en orina en individuos sanos que recibieron 500 mg de MTZ por vía intravenosa, el MTZ representó el 18.4%, el metabolito hidroxilado el 62.4% y 27.2% para el metabolito acetilado.

El MTZ puede también ser encontrado en otros fluidos corporales incluyendo fluidos seminales y vaginales,<sup>43</sup> bilis,<sup>44</sup> saliva<sup>45</sup> e inclusive como ya se había mencionado con anterioridad en leche materna donde la vida media es de 9 horas aproximadamente.<sup>37</sup>

#### e) Farmacodinamia

El MTZ es capaz de destruir rápidamente a los anaerobios susceptibles.<sup>46</sup> Como los aminoglucósidos y fluoroquinolonas, el MTZ exhibe una efectividad dependiente de la

concentración y tiene un efecto posantibiótico que se extiende más de 3 horas. Se ha sugerido la administración de dosis más altas a mayores intervalos en lugar de dosis pequeñas más frecuentemente.

### III. Uso terapéutico

#### a) *Amibiasis*

*E. histolytica* es una causa común de diarrea crónica y aguda, particularmente en países en desarrollo. El espectro clínico de la enfermedad puede ir de portador asintomático a enfermedad invasiva con formación de abscesos hepáticos secundarios a su actividad lítica de tejidos. El MTZ oral en 750 mg tres veces diarias por 5 a 10 días es el tratamiento de elección tanto para la infección gastrointestinal aguda, como para el absceso hepático.<sup>7,8,46</sup> En más del 50% de los pacientes, la fiebre se resuelve en 3 días de iniciado el tratamiento.<sup>46</sup> Desafortunadamente, una respuesta rápida al tratamiento con MTZ no puede predecir un control a largo plazo de las infecciones por *E. histolytica*. Un estado de colonización asintomática persiste en aproximadamente 60% de los pacientes tratados con MTZ y requiere el tratamiento subsecuente con diloxanida o paromomicina.<sup>46</sup>

#### b) *Trichomoniasis*

El parásito protozoario *T. vaginalis* es un causante principal de infecciones del tracto urinario, causando vaginitis en las mujeres y uretritis y/o prostatitis en los hombres. El MTZ en forma oral a una dosis de 200 a 250 mg tres veces al día por siete días fue el régimen de tratamiento tradicional por muchos años después de su lanzamiento inicial, teniendo un éxito superior al 90%.<sup>5,46</sup>

Al principio de los años 70, una única dosis oral de 2 g de MTZ fue considerada tan eficaz como el régimen de 7 días, y así este nuevo esquema se volvió más común gracias a la mayor conveniencia y apego al tratamiento. El éxito ha ido del 82 al 100%, pero aún pueden ocurrir fallas. Se ha reportado resistencia de *T. vaginalis* al MTZ,<sup>6</sup> pero en este caso, parece no ser una característica de todo o nada.

#### c) *Helicobacter pylori*

*H. pylori* es un bacilo gram-negativo pequeño, en forma de S que se encuentra ocasionalmente en la capa mucosa del estómago humano y que juega un papel importante en la patogénesis de la enfermedad úlcero-péptica<sup>13-15,46</sup> (EUP). La evaluación del papel del MTZ en la terapia para la EUP ha sido complicada debido a las numerosas combinaciones de antibióticos, antagonistas del receptor de histamina H<sub>2</sub> e inhibidores de la bomba de protones usados para combatir infecciones por *H. pylori*. En estos casos se necesita terapia de combinación debido a problemas de resistencia.

#### d) *Vaginosis bacteriana*

La vaginosis bacteriana es una infección polimicrobiana. Algunos de los microorganismos involucrados son *Gardnerella vaginalis*, varios anaerobios (*Prevotella*, *Peptostrep-*

*tococcus*, *Mobilincus spp.* y *Bacteroides spp.*) y micoplasmas.<sup>12,16,18,46</sup> Los tratamientos preferidos han sido MTZ administrado ya sea a una dosis de 500 mg oralmente dos veces al día por 7 días, 2 g orales en dosis única, o como gel al 0.75% administrado intravaginalmente dos veces al día por 5 días, con un porcentaje de cura que va del 80 al 100%.<sup>46</sup>

#### e) *Enfermedad de Crohn*

Aunque no se han implicado bacterias específicas en la recaída de la enfermedad de Crohn después de resección intestinal, el MTZ se ha usado desde hace más de 20 años para prevenir o retardar el desarrollo de recurrencias. El MTZ tiene un papel de adyuvante en el tratamiento de la enfermedad de Crohn. Sin embargo, podría no afectar el curso a largo plazo de la enfermedad. MTZ a una dosis de 250 mg 4 veces al día con ciprofloxacina 500 mg dos veces diarias ha sido útil para pacientes con la fase activa aguda de la enfermedad de Crohn.

#### f) *Giardiasis*

*G. lamblia* es un protozoario intestinal que causa una infección intestinal sintomática. Dependiendo de la respuesta inmune del huésped y la cepa de *G. lamblia*, el paciente puede ser asintomático, o tener un síndrome de diarrea crónica, malabsorción y pérdida de peso. Dosis grandes de MTZ, 6 0.25 g 3 veces al día por 7 días, han sido reportadas como efectivas para adultos, y dosis de 5 a 7.5 mg/kg 3 veces diarias por 7 días, para niños.<sup>4,5,46</sup>

#### g) *Otros usos*

El MTZ también es utilizado en el tratamiento de infecciones bacterianas anaeróbicas intra-abdominales, en abscesos cerebrales anaeróbicos (con un gran éxito), infecciones anaeróbicas del SNC; como profiláctico en cirugía de colon, cabeza y cuello; en infecciones dermatológicas como acné rosácea, acné vulgaris, dermatitis perioral y úlceras de decúbito; y colitis por *Clostridium difficile*.<sup>46</sup>

### IV. Interacciones farmacológicas

El MTZ es un inhibidor del CYP2C9 por lo que puede bloquear el metabolismo de los sustratos de esta isoenzima como son la tolbutamida, la S-warfarina, la fenitoína, el ibuprofén y el flurbiprofén.<sup>47</sup>

Se habla mucho de un efecto antabuse al ingerirse conjuntamente con alcohol, sin embargo, en una revisión reciente de la literatura de 1964 a 1999 realizada por Williams,<sup>48</sup> no encontró el reporte de tal interacción en las publicaciones de estos años salvo en contadas excepciones.

### V) Reacciones adversas

Los efectos adversos del MTZ raramente son lo suficientemente severos como para causar la suspensión del tratamiento; los más comunes son cefalea, náusea, sequedad de la boca, y sabor metálico; ocasionalmente se presenta vómito, diarrea y dolor abdominal. Se han observado algunos efectos neu-

rotóxicos del MTZ: pueden aparecer mareo, vértigo y muy raramente, encefalopatía, convulsiones, incoordinación y ataxia. La reversibilidad de estas neuropatías puede ser lenta o incompleta. El MTZ está contraindicado en pacientes con enfermedad activa del SNC. La dosis debe ser disminuida en pacientes con enfermedad obstructiva del hígado o disfunción hepática, cirrosis alcohólica, o disfunción renal severa. También se ha reportado pancreatitis aguda concomitante al tratamiento con MTZ.<sup>49</sup>

#### a) Teratogenicidad y embriotoxicidad

Dada la facilidad que tiene el MTZ de atravesar la barrera placentaria, este medicamento presenta un potencial teratogénico y embriotóxico en ratones, ratas, conejos.<sup>50,51</sup> En humanos se ha mostrado que a dosis terapéuticas de MTZ, este fármaco no presenta aparentemente ningún peligro teratogénico serio.<sup>52,53</sup> De cualquier modo no se recomienda el tratamiento con MTZ durante el primer trimestre del embarazo.

#### b) Carcinogenicidad

El MTZ es un mutágeno en sistemas bacterianos, produciendo sustitución de pares de bases;<sup>1,39,54</sup> sin embargo, su mutagenicidad y actividad clastogénica en mamíferos es controvertida.<sup>1,54,55</sup>

Datos recientes, sin embargo, han mostrado que el MTZ y su metabolito hidroxilado tienen la capacidad de inducir daño al ADN en linfocitos humanos -manifestados como rompimientos de cadena sencilla y aberraciones cromosómicas-,<sup>55,58</sup> aunque varía la respuesta según los individuos. Existen suficientes evidencias para aceptar la actividad carcinogénica del MTZ en animales experimentales, produciendo linfomas, cáncer pulmonar y fibroadenomas mamarios y adenocarcinomas.<sup>59</sup> Al respecto, ya ha sido prohibido para uso veterinario en Alemania.<sup>60</sup>

Desde 1960 hasta la fecha se han llevado a cabo diferentes estudios en poblaciones humanas terapéuticamente expuestas al fármaco. Pese a que la mayoría de los datos son negativos, en un estudio de ellos el carcinoma broncogénico aumentó significativamente en el grupo que tomó metronidazol.<sup>64</sup> La Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer (IARC por sus siglas en inglés) clasifica al MTZ dentro del grupo 2B, es decir que es un agente con evidencia insuficiente para ser considerado carcinógeno humano, pero con suficiente evidencia de carcinogenicidad animal.<sup>59</sup>

## VII. Conclusión

El MTZ es un fármaco muy efectivo como antibiótico antiparasitario aunque, como era de esperarse, la resistencia microbiana al fármaco -sobre todo en *H. pylori*-, es cada vez mayor. A pesar de su efectividad, el MTZ tiene un potencial carcinogénico claro en animales experimentales, pero hasta la fecha los estudios epidemiológicos no han sido concluyentes en humanos. Por lo tanto, son necesarios más estudios

que aclaren su capacidad cancerígena para humanos y la susceptibilidad individual al fármaco.

## Referencias

- Dobiás L, Cerná M, Rössner P et al. Genotoxicity and carcinogenicity of metronidazole. *Mutat Res* 1994; 317: 177-194.
- Cosar C, Julou L. Activité de l'(hydroxy-2-ethyl)-1-méthyl-2-nitro-5-imidazole (8.823R.P.) vis-à-vis des infections expérimentales à *Trichomonas vaginalis*. *Ann Inst Pasteur (Paris)* 1959; 96: 238-241.
- Ralph ED, Darwish R, Austin TW et al. Susceptibility of *Trichomonas vaginalis* strains to metronidazole: response to treatment. *Sex Transm Dis* 1983; 10: 119-122.
- Sears SD, O'Hare J. *In vitro* susceptibility of *Trichomonas vaginalis* to 50 antimicrobial agents. *Antimicrob Agents Chemother* 1988; 32: 144-146.
- Khambatta RB. Metronidazole in giardiasis. *Ann Trop Med Parasitol* 1971; 65: 487-489.
- Jikipii L, Jokipii AM. *In vitro* susceptibility of *Giardia lamblia* trophozoites to metronidazole and tinidazole. *J Infec Dis* 1980; 141: 317-325.
- Powell SJ, McLeod I, Wilmott AJ, Elsdon-Drew R. Metronidazole in amoebic dysentery and hepatic liver abscess. *Lancet* 1966; 2: 1329-1331.
- Mahajan RC, Chitkara NL, Vinayak VK. *In vitro* comparative evaluation of tinidazole and metronidazole strains of *Entamoeba histolytica*. *Indian J Pathol Bacteriol* 1974; 17: 226-228.
- Aldridge KE, Gelfand M, Reller LB et al. A five year multicenter study of the susceptibility of the *Bacteroides fragilis* group isolates to cephalosporins, cephamycins, penicillins, clindamycin and metronidazole in the United States. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1994; 18: 235-241.
- Appelbaum PC, Spangler SK, Jacobs MR.  $\beta$ -lactamase production and susceptibilities to amoxicillin, amoxicillin-clavulanate, ticarcillin, ticarcillin-clavulanate, cefoxitin, imipenem and metronidazole of 320 non-*Bacteroides fragilis* *Bacteroides* isolates and 129 fusobacteria from 28 U.S. centers. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34: 1546-1550.
- Pavice MJ, van Winkelhoff AJ, de Graaff J. *In vitro* susceptibilities of *Actinobacillus actinomycetem comitans* to a number of antimicrobial combinations. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36: 2634-2638.
- Freydier AM, Gillie Y, Tigaud S et al. *In vitro* susceptibilities of 40 *Campylobacter fetus* subs. *Jejuni* strains to niridazole and metronidazole. *Antimicrob Agents Chemother* 1984; 25: 145-146.
- Lopez-Brea M, Martin E, Lopez-Lavid C et al. Susceptibility of *Helicobacter pylori* to metronidazole. *Eur J Clin Microbiol Infec Dis* 1991; 10:1082-1083.
- Moore RA, Beckthold B, Bryan LE. Metronidazole uptake in *Helicobacter pylori*. *Can J Microbiol* 1995; 41: 746-749.
- Frasser AG, Sim R, Sankey EA, Dhillon AP, Pounder RE. Effect of eradication on *Helicobacter pylori* on gastric epithelial cell proliferation. *Aliment Pharmacol Ther* 1994; 8: 167-173.
- Jones BM, Geary I, Alawatugama AB et al. *In vitro* and *in vivo* activity of metronidazole against *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides* spp and *Mobiluncus* spp. in bacterial vaginosis. *J Antimicrob Chemother* 1985; 16: 189-97.
- Wexler HM, Finegold SM. *In vitro* activity of cefotetan compared with that of other antimicrobial agents against anaerobic bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 1988; 32: 601-604.
- Pankuch GA, Jacobs MR, Appelbaum PC. Susceptibilities of 428 gram-positive and gram-negative anaerobic bacteria to Bay y3118 compared with their susceptibilities to ciprofloxacin, clindamycin, metronidazole, piperacillin, piperacillin-tazobactam and cefoxitin. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 1649-1654.
- Prantera C, Berto E, Scribano ML, Falasco G. Use of antibiotics in the treatment of active Crohn's disease: experience with metronidazole and ciprofloxacin. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1998; 30: 602-606.
- Bleicher PA, Charles JH, Sober AJ. Topical metronidazole for rosacea. *Arch Dermatol* 1987; 123: 609-14.

21. Nielsen PG. Topical metronidazole gel: use in acne vulgaris. *Int J Dermatol* 1994; 30: 662-6.
22. Veien NK, Munkvad JM, Nielsen AO et al. Topical metronidazole in the treatment of perioral dermatitis. *J Am Aca Dermatol* 1991; 24: 258-60.
23. Wilson RL, Cramp WA, Ings RM. Metronidazole ("Flagyl"): mechanisms of radiosensitization. *Int J Radiat Biol* 1974; 26: 557-69.
24. Teicher BA, Herman TS, Shulman L, Bubley G, Coleman CN, Frei E. Combination of metronidazole with cyclophosphamide and platinum complexes. *Cancer Chemother Pharmacol* 1991; 28: 153-58.
25. Müller M. Mode of action of metronidazole on aerobic bacteria and protozoa. *Surgery* 1983; 93: 165-71.
26. Samuelson J. Why metronidazole is active against both bacteria and parasites. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 1533-41.
27. Bergan T, Arnold E. Pharmacokinetics of metronidazole in healthy volunteers after tablets and suppositories. *Cancer Chemotherapy* 1980; 26: 231-41.
28. Houghton GW, Smith J, Thorne PS et al. The pharmacokinetics of oral and intravenous metronidazole in man. *J Antimicrob Chemother* 1979; 5: 621-3.
29. Houghton GW, Thorne PS, Smith J et al. Plasma metronidazole concentrations after suppository administration. In: Philips Y, Collier J, editores. *Metronidazole: proceedings of the Second International Symposium on Anaerobic Infections*. Academic Press, New York. Royal Society of Medicine 1979: 41-44.
30. Ti TY, Lee HS, Khoo YM. Disposition of intravenous metronidazole in Asian surgical patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 2248-51.
31. Cunningham FE, Kraus DM, Brubaker L et al. Pharmacokinetics of intravaginal metronidazole gel. *J Clin Pharmacol* 1994; 34: 1060-5.
32. Mattila J, Männistö PT, Mäntylä R et al. Comparative pharmacokinetics of metronidazole and tinidazole as influenced by administration route. *Antimicrob Agents Chemotherapy* 1983; 23: 721-5.
33. Schmadel K, McEvoy GK. Topical metronidazole: a new therapy for rosacea. *Clin Pharm* 1990; 9: 94-101.
34. Schwartz DE, Jeunet F. Comparative pharmacokinetics studies of ornidazole and metronidazole in man. *Cancer Chemotherapy* 1976; 22: 19-29.
35. Lau AH, Lam NP, Piscitelli SC. Clinical pharmacokinetics of metronidazole and other nitroimidazole anti-infectives. *Clin Pharmacokinet* 1992; 23: 328-64.
36. Loft S, Dossing M, Poulsen H et al. Influence of dose and route of administration on disposition of metronidazole and its metabolites. *Eur J Clin Pharmacol* 1986; 30: 467-73.
37. Kokipii AM, Myllyla VV, Hokkanen E et al. Penetration of the blood barrier by metronidazole and tinidazole. *J Antimicrob Chemother* 1977; 3: 239-45.
38. Heisterberg L, Branebjerg PE. Blood and milk concentrations of metronidazole in mothers and infants. *J Perinat Med* 1983; 11: 114-20.
39. Stambaugh JE, Feo LG, Manthei RW. The isolation and identification of the urinary oxidative of metronidazole in man. *J Pharmacol Exp Ther* 1968; 161: 373-6.
40. Loft S. Metronidazole and antipyrine as probes for the study of foreign compound metabolism. *Pharmacol Toxicol* 1990; 66: 3-31.
41. Andersen M, Binderup M, Kiel P, Larsen H. Mutagenicity of metronidazole. *Arch Pharm Chem Sci Ed* 1982; 10: 25-44.
42. Rosenblatt JE, Edson RS. Metronidazole. *Mayo Clin Proc* 1983; 58:154-157.
43. Rowland IR. Factors affecting metabolic activity of the intestinal microflora. *Drug Metab Rev* 1988; 19: 243-61.
44. Bergan T, Throsteinsson SB. The pharmacokinetics of metronidazole and its metabolites in reduced renal function. *Cancer Chemotherapy* 1986; 32: 305-18.
45. Tu YH, Wang Y, Allen Jr LV, Albers DD, Gorgin MK. Pharmacokinetics of metronidazole administered intravenously to male rats. *Int J Pharmaceut* 1990; 61: 119-125.
46. Lykkegaard-Nielsen N, Jutesen T. Excretion of metronidazole in human bile. Investigation of hepatic bile, common duct bile and gallbladder bile. *Scand J Gastroenterol* 1977; 12: 1002-8.
47. Knov V, Nord CE. Concentrations of tinidazole and metronidazole in serum saliva and alveolar bone. *J Antimicrob Chemother* 1982 10: suppl. A, 165-72.
48. Freeman CD, Klutman NE, Lamp KC. Metronidazole: a therapeutic review and uptake. *Drugs* 1997; 54: 679-708.
49. Goldstein JA, de Moraes SMF. Biochemistry and molecular biology of the human CYP 2C subfamily. *Pharmacogenetics* 1994; 4: 285-99.
50. Williams CS, Woodcock KR. Do ethanol and metronidazole interact to produce a disulfiram-like reaction? *Ann Pharmacother* 2000; 34: 255-7.
51. Eland IA, van Puijenbroek EP, Sturkenboom MJ, Wilson JH, Stricker BH. Drug-associated acute pancreatitis: twenty-one years of spontaneous reporting in The Netherlands. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2417-22.
52. Bost RG. Metronidazole: toxicology and teratology. In: SM Finegold, editor. *metronidazole Proceedings of the International metronidazole Conference*, Montreal. 1977: 126-31.
53. Mudry MD, Martinez-Flores I, Palermo AM et al. Embryolethality induced by metronidazole (MTZ) in *Rattus norvegicus*. *Teratog Carcinog Mutagen* 2001; 21: 197-205.
54. Diav-Citrin O, Shechtman S, Gotteiner T, et al. Pregnancy outcome after gestational exposure to metronidazole: A prospective controlled cohort study. *Teratology* 2001; 63: 186-92.
55. Caro-Paton T, Carvajal A, Martin de Diego I et al. Is metronidazole teratogenic? A meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 1997; 44: 179-82.
56. Goodman & Gilman's. *The pharmacological basis of therapeutics*. Eight ed. 1992: 1004.
57. De Meo M, Vanelle P, Bernardini E, Laget M, Maldonado J, Jentzer O, Crozet MP, Dumenil G. Evaluation on mutagenic and genotoxic activities of 48 nitroimidazoles and related imidazole derivates by the Ames test and the SOS chromotest. *Environ Mol Mut* 1992; 19: 167-70.
58. Fahring R, Engelke M. Reinvestigation of *in vivo* genotoxicity studies in man. I. No induction of DNA strand breaks in peripheral lymphocytes after metronidazole therapy. *Mutat Res* 1997; 395: 219-21.
59. Ostrosky-Wegman P, Lares I, Santiago P. Metronidazole hprt mutation induction in sheep and the relationship with its elimination rate. *Mut Res* 1994; 307: 253-9.
60. Elizondo G, Gonsebatt ME, Salzar AM, Lares I, Santiago P, Herrera J, Hong E, Ostrosky-Wegman P. Genotoxic effects of metronidazole. *Mutat Res* 1996; 370: 75-80.
61. Ré JL, De Méo MP, Laget M et al. Evaluation of the genotoxic activity of metronidazole and dimetridazole in human lymphocytes by the comet assay. *Mutat Res* 1997; 375: 147-55.
62. Reitz M, Rumpf M, Knitza R. Metronidazole induces DNA strand-breaks in cultures of human lymphocytes and phytohemagglutinin-stimulated human lymphocytes. *Drug Res* 1991b; 41: 65-9.
63. Menéndez D, Rojas E, Herrera LA et al. DNA breakage due metronidazole treatment. *Mutat Res* 2001; 478:153-8.
64. IARC. *Evaluation of carcinogenic risk to human*. International Agency for Research on Cancer. Lyon, France. 1987: Supp. 7.
65. Rustia M y Shubik P. Experimental Induction of hepatomas, mammary tumors, and other tumors with metronidazole in noninbred Sas:MRC(WI)BR rats. *J Natl Can Inst* 1979; 63: 863-867.
66. WHO Pharmaceuticals Newsletters 3&4, World Health Organization 1998.
67. Beard CM, Noller KL, o'Fallon WM, Kurland L, Dockerty MB. Lack of evidence for cancer due to use of metronidazole. *N Engl J Med* 1979; 301: 519-22.
68. Danielson DA, Hannan MT, Jick H. Metronidazole and cancer. *J Am Med Assoc* 1982; 247: 2498-9.
69. Thapa PB, Whitlock JA, Brockman KG et al. Prenatal exposure to metronidazole and risk of childhood cancer. *Cancer* 1998; 83: 1461-8.
70. Beard CM, Noller KL, O'Fallon WM et al. Cancer after exposure to metronidazole. *Mayo Clin Proc* 1988; 63: 147-153.