

Cefoxitin en Infecciones Anaeróbicas

(Experiencia Clínica)

Adolfo G. Bagnarello Monge, F.A.C.P.*

George Burnezian**

Martin C. McHenry, F.A.C.P.***

INTRODUCCION

Bacteroides fragilis es un bacilo gram-negativo anaeróbico, implicado en una gran variedad de infecciones serias en humanos¹⁻². Los agentes antimicrobianos de elección actualmente para el tratamiento de infecciones causadas por este microorganismo son, clindamicina³⁻⁴⁻⁵ o cloranfenicol⁶⁻⁷⁻⁸⁻⁹. Sin embargo, estas drogas pueden producir efectos colaterales serios¹⁰⁻¹¹⁻¹². Por esta razón, la búsqueda de nuevos agentes antimicrobianos con menos toxicidad, se ha intensificado. Cefoxitin, un nuevo antibiótico tipo cefamicina¹³, ha demostrado in vitro, una buena actividad antibacteriana contra una serie de microorganismos gram-negativos, incluyendo especies de *Bacteroides fragilis*¹⁻¹⁴⁻¹⁵⁻¹⁶. En base a esta información, hemos llevado a cabo un estudio de 17 pacientes con infecciones predominantemente anaeróbicas, tratados con cefoxitin parenteral, para definir la efectividad clínica, tolerancia y seguridad de este nuevo antibiótico.

METODOS

Durante un período de 12 meses comprendido entre julio del 75 y Junio del 76, en el Hospital de la Cleveland Clinic, 17 pacientes con infecciones predominantemente anaeróbicas fueron tratados con cefoxitin intravenoso. Diez pacientes tuvieron hemocultivos positivos por *Bacteroides fragilis*. Seis pacientes tuvieron enfermedades no-bacterémicas producidas por flora mixta anaeróbica y aeróbica.

Hemocultivos: Bajo condiciones estériles, se extrajo sangre de cada paciente y se inoculó en medios bacteriológicos a la cabecera del paciente. Como medios de hemocultivo se usó caldo thiol con S.P.S. y CO₂ al vacío. Los hemocultivos fueron incubados aeróbicamente, y también anaeróbicamente en jarras Gas-Pak a 35°C-37°C, y fueron conservados por un mínimo de 2 semanas. La mayoría de los pacientes tuvieron hemocultivos antes, durante, y después de la terapia con defoxitin.

Otros cultivos: Material purulento de los focos primarios de infección, fue colectado en medios de transporte apropiados, e incubado aeróbica y anaeróbicamente.

Patógenos: Los microorganismos aislados de la sangre y otros sitios de infección, fueron identificados por medio de técnicas bacteriológicas convencionales¹⁷. Para la mayoría de los gérmenes aislados, la susceptibilidad fue determinada por técnicas de macrodilución en tubo o microdilución en placa. Microorganismos inhibidos por 32 ug/ml o menos de cefoxitin, fueron considerados como sensibles¹⁴⁻¹⁸.

Enfermedad causada por infección: Enfermedad infecciosa sistémica se consideró presente cuando: a) bacteremia fue documentada, b) temperatura mayor de 101°F, y frecuencia respiratoria mayor de 20 por minuto, estuvieron presentes. El grado de enfermedad atribuible a infección para el grupo bacterémico fue clasificado en: 1. *leve:* infección no complicada, con signos locales únicamente. 2. *Moderada:* presencia de bacteremia sin síntomas o signos sistémicos. 3. *Severa:* Bacteremia asociada a síntomas o signos sistémicos.

Clasificación de los pacientes: Los pacientes fueron clasificados en dos grandes grupos de acuerdo al grado de la enfermedad subyacente, de acuerdo al método modificado de McCabe-Jackson¹⁹. Grupo I comprendió pacientes con enfermedades incurables o terminales (cáncer, casos médico-quirúrgicos irreversibles). El grupo II incluyó pacientes con patología médica o

* Asistente en Medicina Interna y Enfermedades Infecciosas. Hospital San Rafael, Alajuela

** Fellow en Enfermedades Infecciosas. The Cleveland Clinic Foundation and Hospital, Cleveland, Ohio.

*** Jefe del Departamento de Enfermedades Infecciosas. The Cleveland Clinic Foundation and Hospital, Cleveland, Ohio.

quirúrgica potencialmente curable (peritonitis, diverticulitis, abscesos retroperitoneales, intra-abdominales y rectales).

Clasificación del resultado final de la infección: a) *Curación:* sobrevida, y desaparición de todos los síntomas y signos de infección, además de hemocultivos estériles durante y después de la terapia. b) *sin modificación,* c) *empeoramiento clínico,* d) *bacteremia erradicada* pero el foco primario de infección aún presente y activo, e) *mejoría* clínica y bacteriológica con recurrencia de la bacteremia cuando cefoxitin se discontinuó, f) *muerte* debida fundamentalmente al proceso infeccioso, pero una enfermedad de fondo grave estuvo presente y contribuyó al desenlace final, g) *muerte* debida fundamentalmente a la enfermedad de fondo, aunque el proceso infeccioso estaba aún presente y contribuyó al desenlace final.

Administración del antimicrobiano: Antes de iniciar la terapia con cefoxitin, se obtuvo un permiso escrito de cada paciente. Varios exámenes de laboratorio fueron obtenidos pre, durante y 3 días posterior a la terapia con cefoxitin. Dichos exámenes fueron: hemograma completo, Coombs directo, nitrógeno uréico sanguíneo, creatinina sérica, S.G.O.T., S.G.P.T., fosfatasa alcalina, bilirrubina total y albúmina sérica, glicemia y morfología de eritrocitos en sangre periférica. La terapia con cefoxitin fue discontinuada cuando cualquiera de las siguientes reacciones adversas estuvo presente: a) una reacción adversa seria, b) falta de respuesta clínica o bacteriológica, c) resistencia a la cefoxitin de acuerdo a pruebas de sensibilidad in vitro, d) retiro voluntario del estudio por parte del paciente. Cefoxitin sódico fue suplido como Mefoxin por la Merck Sharp & Dohme Research Laboratories, West Pennsylvania, U.S.A. Cada frasco-ampolla de 1 gramo de cefoxitin se diluyó en 50-100 cc de suero glucosado al 5% y fue administrado intravenosamente en 30 minutos cada 4-6 horas. Dosificaciones de 4-12 gramos diarios fueron usados por períodos que variaron de menos de 1 semana a más de 3 semanas. Las dosis fueron ajustadas al estado de función renal, ya que cefoxitin es excretada fundamentalmente por el riñón²⁰.

RESULTADOS

Diecisiete pacientes fueron incluidos en el

estudio. En el grupo bacterémico hubo 11 pacientes, y en el grupo no-bacterémico, las enfermedades de fondo fueron: estado post-resección gástrica y gastroyeyunostomía por úlcera péptica, seguido de coledocoduodenostomía y duodenostomía decompresiva (1 paciente), sangrado digestivo recurrente con malformación arteriovenosa intestinal e insuficiencia renal (1 paciente), estado post-nefrectomía bilateral por nefrolitiasis recurrente (1 paciente), hemodiálisis crónica (1 paciente), diverticulosis (1 paciente), estado post-resección gástrica por úlcera péptica seguido por drenaje de hematoma intra-abdominal (1 paciente), estado post-colecistectomía por colecistitis aguda seguido por cierre de pequeña perforación de intestino delgado (1 paciente), probable lesión de ciego (1 paciente), estado post-hemicolectomía por adenocarcinoma del colon con metástasis hepáticas (1 paciente), probable lesión del ciego (1 paciente), insuficiencia renal crónica (1 paciente), resección de un aneurisma abdominal infectado e insuficiencia renal (1 paciente). En el grupo no bacterémico, las enfermedades de fondo fueron: histerectomía total y ooforectomía bilateral por carcinoma ovárico (1 paciente), linfoma retroperitoneal (1 paciente), diverticulosis (1 paciente), enfermedad renal policística con insuficiencia renal (1 paciente), fractura abierta de la tibia izquierda (1 paciente), y obesidad masiva (1 paciente).

La severidad de la enfermedad en el grupo bacterémico fue: I moderado (1 paciente), I severo (1 paciente), II moderado (4 pacientes), y II severo (5 pacientes). En el grupo no bacterémico hubo 2 pacientes IIa y 4 pacientes IIb. Los tipos de infecciones en el grupo no bacterémico fueron: hematoma infectado de la cúpula vaginal (1 paciente), absceso perineal con fístulas sacrales (1 paciente), diverticulitis perforada con absceso retroperitoneal (1 paciente), quiste renal infectado con absceso perinefrítico (1 paciente), herida infectada de pierna (1 paciente), infección masiva de tejido blando perineal (1 paciente). La presunta fuente de bacteremia en el grupo bacterémico fue: peritonitis (2 pacientes), probable diverticulitis (1 paciente), absceso retroperitoneal (1 paciente), absceso pélvico (1 paciente), absceso subfrénico derecho (1 paciente), abscesos subhepático y retroduodenal (1 paciente), posible tumor del ciego (1 paciente), colangitis (1 paciente), y enfermedad inflamatoria pélvica (1 paciente).

Todos los pacientes en el grupo bacterémico, excepto uno, tuvieron hemocultivos positivos por *Bacteroides fragilis*, tomados antes de iniciar cefoxitin. En 2 pacientes, los hemocultivos fueron positivos también por *Clostridium* sp. *Escherichia coli* fue aislado de la sangre de dos pacientes. Los resultados de las pruebas de sensibilidad in vitro se muestran en la tabla I. Cinco tipos de *Bacteroides fragilis* fueron inhibidos por 32 ug/ml o menos de cefoxitin, y 2 tipos de *Bacteroides fragilis* fueron resistentes a más de 128 ug/ml de cefoxitin. En el grupo no bacterémico, *Escherichia coli* y *Bacteroides fragilis* fueron usualmente sensibles a cefoxitin (concentraciones inhibitorias mínimas de menos de 32 ug/ml), pero *Enterococo*, *Pseudomonas aeruginosa*, y *Enterobacter* sp., fueron usualmente resistentes a cefoxitin, con C.M.I. mayores a 128 ug/ml. Los microorganismos aislados en el grupo no bacterémico fueron: *E. coli* y bacilo gram positivo anaeróbico (1 paciente), *E. coli*, *Enterococo*, *Enterobacter* sp., *Klebsiella* sp., *B. fragilis*, *Clostridium* sp., y *Peptoestreptococo* (1 paciente), *Serratia marcescens* (1 paciente),

Pseudomonas aeruginosa, *Bacteroides fragilis*, *Clostridium* sp., y *Enterococo* (1 paciente).

En relación al resultado del tratamiento, en el grupo no bacterémico, 2 pacientes curaron con cefoxitin y drenaje quirúrgico. En 4 pacientes, no mejoría fue observada. Sin embargo, estos pacientes tuvieron microorganismos resistentes a cefoxitin por pruebas de sensibilidad in vitro. En el grupo bacterémico 4 pacientes curaron, 1 mostró mejoría clínica, 4 pacientes mostraron erradicación de la bacteremia, después de 2-3 días de terapia con cefoxitin, pero fallecieron de complicaciones médicas asociadas (sangrado gastrointestinal refractario en 3 pacientes, gangrena del intestino delgado en 2 pacientes, y suprainfección con *pseudomonas* bacteremia en 1 paciente). En 2 pacientes de este último grupo, la bacteremia fue suprimida a pesar de resistencia in vitro a cefoxitin. El antibiótico fue iniciado en estos 2 pacientes antes de saberse el resultado de las pruebas de sensibilidad in vitro, y fue continuado en vista de la mejoría clínica y bacteriológica. En 1 paciente, la bacteremia fue suprimida

TABLA I

PRUEBAS DE SENSIBILIDAD IN VITRO

Antibiótico	Bacteroides fragilis aislado de sangre		Microorganismo	Microorganismos aislados del sitio primario de infección	
	C.M.I. (ug/ml)	No. casos		M.I.M. Cefoxitin ug/ml	No. Casos
Cefoxitin	1	2	Enterococo	128	3
	16	1			
	32	2			
	128	2			
Cefalotina	64	4	E. coli	8 32	6 2
Cloranfenicol	2	1	Proteus vulg.	4	3
	4	1			
	8	1			
	128	3			
Clindamicina	0.1	1	Bacteroides fragilis	4 32	3 2
	0.2	1			
	16	1			
	128	1			
		Enterobacter	128	2	
		Pseudomonas aeruginosa	128	2	
		Clostridium	64	1	
			32	1	
		Serratia marcescens	8	1	

transitoriamente pero recurrió cuando cefoxitin fue discontinuada. En este paciente, se descubrió la existencia de un absceso intra-abdominal que fue drenado quirúrgicamente. Un paciente adicional mejoró, y otro empeoró clínicamente. Entre los efectos colaterales de cefoxitin, 1 paciente desarrolló suprainfección con *Pseudomonas aeruginosa* (pneumonía y bacteremia) después de 11 días de terapia con cefoxitin, y falleció eventualmente en shock séptico y coagulación diseminada. Un paciente con infección de herida de pierna causada por *Serratia marcescens*, desarrolló resistencia bacteriana in vitro a cefoxitin después de 11 días de tratamiento (C.I.M. pre-tratamiento: 8 ug/ml C.I.M. post-tratamiento: mayor de 128 ug/ml). Cuatro pacientes desarrollaron brotes cutáneos, 1 paciente presentó fiebre medicamentosa, y 2 pacientes desarrollaron diarrea moderada. En 1 de estos 2 pacientes se practicó proctoscopia, no encontrándose evidencia de colitis pseudomembranosa.

Cefoxitin se administró intravenosamente en dosis de 4-6 gramos diariamente a 11 pacientes, y de 12 gramos diarios a 6 pacientes. La duración de la terapia fue menor de 1 semana en 5 pacientes, de 1-2 semanas en 7 pacientes y de más de 2 semanas en 5 pacientes. Cinco pacientes en el grupo no bacterémico y 5 pacientes en el grupo bacterémico necesitaron drenaje quirúrgico.

DISCUSION

Cefoxitin es una cefamicina semi-sintética¹³, que se describe mejor funcionalmente como una cefalosporina resistente a la cefalosporinasa. Se caracteriza por la presencia de un grupo metoxil en la posición 7-alfa del núcleo 7-beta-amino-cefalosporánico, común a todos los antibióticos cefalosporínicos. Cefoxitin es activo in vitro y en infecciones experimentales contra todas las bacterias sensibles a las cefalosporinas¹⁴⁻¹⁵⁻¹⁸⁻²¹⁻²². Además, cefoxitin es activo contra bacterias resistentes a las cefalosporinas²¹. La sustitución del grupo metoxil en la posición 7-alfa, le confiere al antibiótico resistencia a la cefalosporinasa. Entre los microorganismos resistentes a cefalosporinas y potencialmente sensibles a cefoxitin se encuentran: *Proteus indolpositivo*, *Serratia marcescens*, *Bacteroides fragilis*, y una alta proporción de cepas resistentes de *E. coli*, *Klebsiella sp.*,

Enterobacter sp., *Proteus indol-negativo*, *Providencia*, *Salmonella sp.*, y *Shigella sp.* Cefoxitin es usualmente inactiva contra enterococo y *Pseudomonas aeruginosa*¹⁴⁻¹⁵⁻¹⁶. Hallazgos similares pueden verse en nuestra serie (Tabla I). En vista de su amplio espectro de actividad antibacteriana in vitro contra microorganismos aeróbicos y anaeróbicos, particularmente *Bacteroides fragilis*, cefoxitin puede convertirse en otra alternativa a cloranfenicol y clindamicina para el tratamiento de infecciones anaeróbicas o mixtas serias. Nuestro trabajo clínico ha demostrado que cefoxitin puede suprimir bacteremia causada por *Bacteroides fragilis*, tiene buena tolerancia y relativamente pocos efectos colaterales. Aplasia medular como descrito con cloranfenicol, y colitis pseudomembranosa, asociada a clindamicina, no fueron problemas en el presente estudio. Sin embargo, suprainfección con gérmenes oportunistas, y desarrollo de resistencia in vitro pueden producirse como ocurrió en 2 de nuestros pacientes. En vista que los antimicrobianos de elección para el tratamiento de infecciones anaeróbicas serias causadas por *Bacteroides fragilis* pueden tener efectos colaterales serios y potencialmente fatales¹⁰⁻¹¹⁻¹², cefoxitin puede convertirse en una buena alternativa de tratamiento, si futuras pruebas clínicas confirman su efectividad y baja toxicidad. A este respecto, información clínica preliminar sobre el uso de cefoxitin en una variedad de procesos infecciosos, es alentadora²³⁻³¹.

RESUMEN

Diecisiete pacientes con infecciones bacterémicas y no bacterémicas causadas por bacterias gram negativas fueron tratados con cefoxitin intravenosamente. Diez pacientes tuvieron infecciones predominantemente anaeróbicas caracterizadas por bacteremia con *Bacteroides fragilis* y foco primario de infección intra-abdominal. De este grupo, 4 pacientes curaron, y otros 4 pacientes tuvieron supresión de la bacteremia después de 2-3 días de terapia con cefoxitin, aunque estos pacientes posteriormente fallecieron por complicaciones médico-quirúrgicas graves. Diez pacientes en total necesitaron drenaje quirúrgico concomitante. Efectos colaterales observados fueron: suprainfección (1 paciente), desarrollo resistencia in vitro (1 paciente), brote cutáneo (4 pacientes) y diarrea (2 pacientes). Cefoxitin parece ser un agente efectivo en la

terapia de infecciones anaeróbicas serias causadas por *Bacteroides fragilis*.

BIBLIOGRAFIA

1. Gorbach, S.L., and Bartlett, J.G.: Anaerobic infections *New Engl. J. Med.* 290:1177 (1974).
2. Upjohn Company: Symposium on Anaerobic infections. Edited by Godden, J.O., and Ian, B.R., Toronto (1974).
3. Haldane, E.V., and Van Rooyen, C.E.: Treatment of severe bacteroides infections with parenteral clindamycin. *Can. Med. Assoc. J.* 107: 1177 (1972).
4. Fass, F.J., Scholand, F.J., and Hodges, G.R.: Clindamycin in the treatment of serious anaerobic infections. *Ann. Intern. Med.* 78:853 (1973).
5. Douglas, R.L., Kislak, J.W.: Treatment of *Bacteroides fragilis* bacteremia with clindamycin. *J. Inf. Dis.* 128:569 (1973).
6. Barlett, J.G., Sutter, V.L., and Finegol, S.M.: Treatment of anaerobic infections with lincomycin and clindamycin. *New Engl. J. Med.* 287: 1006 (1972).
7. Bodner, S.J., Koenig, M.G., and Goodman, J. Bacteremic bacteroides infection. *Ann. Int. Med.* 73:537 (1970).
8. Masri, T., and Grieco, M.H.: *Bacteroides* endocarditis. Report of a case. *Am. J. Med. Sci.* 263:357 (1972).
9. Martin, W.J., Gardner, M., and Washington, J.A. II. In vitro antimicrobial susceptibility of anaerobic bacteria isolated from clinical specimens. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1:148 (1972).
10. Cohen, L.E., McNeill, C.J., and Wells, R.F.: Clindamycin-associated colitis. *J. Am. Med. Ass.* 223:1379 (1973).
11. Wallerstein, R.O., Condit, R.K., Kasper, C.K., Brown, J.W., and Morrison, F.R. negative infections. Sixteenth Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Statewide study of chloramphenicol therapy and fatal aplastic anemia. *J. Am. Med. Ass.* 208:2045 (1969).
12. Wells, R.F., Cohen, L.E., and McNeill, C.J.: Clindamycin and pseudomembranous colitis. *Lancet* 1: 66 (1974).
13. Dacust, D.R., Onishi, H.R., Wallick, H., Hendlin, D., and Stapley, E.O.: Cephameycins, a new family of betalactam antibiotics: antibacterial activity and resistance to beta-lactamase degrada ton. *Antimicrob. Agents Chemother.* 3:254 (1973).
14. Kosmidis, J.J., Hamilton-Miller, M.T., Gilchrist, D.W.C., Derry, D.W., and Brumfitt, W.: Cefoxitin, a new semisynthetic cephamycin: an in vitro and in vivo comparison with cephalothin. *Br. M. J.* 4:653 (1973).
15. Tally, F.P., Jacobus, N.V., Bartlett, J.G., and Gorbach, S.L.: Antimicrob. Agents Chemother. Susceptibility of anaerobes to cefoxitin and other cephalosporins. *Antimicrob. Agents Chemother.* 7:128 (1975).
16. Wallick, H., and Hendlin, D.: Cefoxitin, a semisynthetic cephamycin antibiotic: susceptibility studies. *Antimicrob. Agents Chemother.* 5:25 (1974).
17. Gavan, T.L.: Bacteriology, in *Manual of clinical laboratory procedures*. Ed. 2. Cleveland, Ohio, Chemical Rubber Co., 1970, p. 249.
18. Griffith, R.S., and Black, H.R.: Blood, urine and tissue concentrations of the cephalosporin antibiotics in normal subjects. *Postgrad. Med. J.* 47: (Suppl.):32 (1971).
19. McCabe, W.R., and Jackson, G.C.: Gram-negative bacteremia. I. Etiology and ecology. *Arch Intern. Med.* 110:847 (1962).
20. Miller, A.K., Celozzi, E., Kong, Y., Pelak, B.A., Heudlin, D., and Stapley, E.O.: Cefoxitin, a semisynthetic cephamycin antibiotic: in vitro evaluation. *Antimicrob. Agents Chemother.* 5:33 (1974).
21. Cefoxitin (MK-306, mefoxin) protocol.

- Phase IIb. Merck Sharpe & Dohme Research Laboratories. West Point, Pennsylvania.
22. Hackman, A.S., and Wilkins, T.D.: Comparison of cefoxitin and cephalothin therapy of a mixed *Bacteroides fragilis* and *Fusobacterium necrophorum* infection in mice. *Antimicrob. Agents Chemother.* 8:224 (1975).
 23. Schwartz, S., Pazin, G.J., Pasculle, A.W., and Ho, M.: Clinical and pharmacological experience with cefoxitin in patients with normal and abnormal renal function. Sixteenth Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, Abstract No. 77, 1976.
 24. Alvarez, S. and Mogabgab, J.W.: Therapeutic efficacy of cefoxitin on serious infections. Sixteenth Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, Abstract No. 78, 1976.
 25. Liu, C., Hinghorn, D.R., Gerjarusak, P., Rosett W., and Harms, J. Clinical evaluation of cefoxitin treatment in bacterial infections. Sixteenth Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, Abstract No. 79, 1976.
 26. Miao, P., Tally, F.P., and Gorbach, S.L.: Treatment of bacterial infections with cefoxitin. Sixteenth Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, Abstract No. 80, 1976.
 27. Bloom, M.G., and Gentry, L.O.: The use of cefoxitin in the treatment of serious gram Chemotherapy, Chicago, Abstract No. 81, 1976.
 28. Schumer, W., Nichols, R.L., and Acharya, A. Use of cefoxitin in moderate to severe surgical infections. Sixteenth Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, Abstract No. 82, 1976.
 29. Weinstein, M.P., Eickhoff, T.C. Cefoxitin therapy of acute bacterial infection. Sixteenth Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, Abstract No. 83. 1976.
 30. Suarez, A., Madhavan, T., Fisher, E., Burch K., Cox F., Pohlod D., and Quinn, E.: Clinical studies of cefoxitin. Sixteenth Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, Abstract No. 84, 1976.
 31. McCloskey, R.V. Clinical evaluation of cefoxitin. Sixteenth Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, Abstract No. 85, 1976.