

LA ANTIBIOTICOTERAPIA ACTUAL EN EL MANEJO DE LA SEPSIS ABDOMINAL POR ANAEROBIOS

*Daniilo Medina Angulo**

*Carlos Boniche Murillo**

HISTORIA

Las infecciones por anaerobios se conocen desde antes de la era cristiana cuando a Hipócrates (460 a.c.), le llamó la atención, el rasgo clínico más importante e impresionante que producía el tétanos. Xenophon (400 a.c.) describió en soldados griegos la gingivitis ulcerativa necrotizante; pero no fue sino hasta el siglo 19 en que Luis Pasteur descubrió la anaerobiosis. En 1889 Kitasato cultivó por primera vez *C. tetani*, y en 1893 Veillon reportó cepas puras de micrococos anaerobios. Este último y Zuber describieron 4 años más tarde bacterias anaerobias obligadas en 25 casos de gangrena. Estos trabajos estimularon a varios investigadores de la Facultad de Medicina de París concerniente a las bacterias anaeróbicas en varias infecciones humanas; entre los más importantes se encuentran:

- a-) Rist (enfermedad supurativa de oído medio y mastoides)
- b-) Guillemot (gangrena del pulmón)
- c-) Hallé (infecciones tracto genital fem)

- d-) Jeannin (infecciones puerperales)
- e-) Cottet (infecciones del tracto urinario)

Con esta breve historia, nos damos cuenta de la importancia que a través del tiempo y que en la actualidad han cobrado estos descubrimientos, puesto que hoy obtienen mayor valor, porque son mejor aisladas las cepas de estos organismos anaeróbicos, envueltos comúnmente en infecciones intra-abdominales.

EPIDEMIOLOGIA Y ETIOLOGIA DE LAS INFECCIONES ANAEROBICAS.

La mayor parte de las infecciones anaeróbicas incluyen dos o más anaerobios, así mismo en infecciones combinadas puede haber organismos aeróbicos o facultativamente anaerobios. Las bacterias anaerobias no esporuladas se distribuyen como flora normal por todo el organismo, los principales agentes etiológicos son los bacilos anaerobios G(-) y los cocos anaerobios. Los bacilos anaerobios G(-) que se encuentran en infecciones humanas pertenecen al género *Bacteroides* y *Fusobacterium*; las bacterias anaeróbicas que son flora normal y que se encuentran clínicamente se resumen en los cuadros 1 y 2

* *Médicos Internos Universitarios del Hospital San Juan de Dios.*

CUADRO No. 1

Distribución de los anaerobios como flora normal en el hombre

Lugar anatómico	Cocos Anaerob.	Bacilos G(-)	Clostridia	Bacilos G(-) no esporul
Piel	+	-	-	+ a ++
Tracto Resp. Sup.	+++	++	-	+
Boca	++++	+++	Rara	+ a ++
Intestino	++	++++	++	+++a+++
Genitourinario	+++	++	+	+ a ++

Royal, Alexandra, Canadá.

CUADRO No. 2

Principales anaerobios encontrados clínicamente y porcentaje de especies aisladas en humanos 1975-1978

Bacilos Gram (-):	<i>Bacteroides fragilis</i>
43%	<i>Bacteroides melaninogenicus</i>
	<i>Fusobacterium nucleatum</i>
	<i>Fusobacterium necrophorum</i>
Cocos Gram (+):	<i>Peptococcus magnus</i>
21%	<i>Peptococcus asaccharolyticus</i>
	<i>Peptococcus prevoti</i>
	<i>Peptoestreptococcus anaerobius</i>
	<i>Peptoestreptococcus micraus</i>
	<i>Peptoestreptococcus intermedius</i>
*Bacilos esporul.: Gram (+)	<i>Clostridium perfringens</i>
	<i>Clostridium difficile</i>
	<i>Clostridium tetani</i>
	<i>Clostridium botulinum</i>
	<i>Clostridium sporogenes</i>
	<i>Clostridium sordeli</i>
*Bacilos no esporul.: Gram (+)	<i>Actinomyces israelii</i>
	<i>Arachnia propionica</i>
	<i>Eubacterium lentum</i>
	<i>Propionibacterium</i>
	<i>Bifido bacterium eriksonii</i>

* 34%

Indiana University, Medical Center Anaerob Laboratory

Es necesario un campo propicio para el crecimiento de las bacterias anaeróbicas; por lo tanto factores predisponentes para la invasión y crecimiento de estas bacterias son: 1-) Pobre flujo vascular. 2-) Trauma. 3-) Destrucción tisular. 4-) Infecciones aeróbicas que resultan necrosadas. 5-) Cualquier condición que disminuya la oxidación y baja concentración de oxígeno. Se reporta actualmente que las infecciones por anaerobios se han incrementado, encontrándose éstos en un 80% en muestras peritoneales, 45% en muestras de pus, y cerca del 90% en muestras de cérvix y agina; en el cuadro número tres se puede observar la importancia de estas infecciones en cirugía abdominal. Varios grupos han mencionado que por lo menos dos tercios de los casos de abscesos intraabdominales y peritonitis se debe a anaerobios, sin embargo estas bacterias se encuentran en muchos sitios del cuerpo humano produciendo infección, esto se puede observar en el cuadro No. 4

CUADRO 3

Porcentaje de infecciones aeróbicas-anaeróbicas en abscesos intra-abdominales y heridas en 339 pacientes.

Tipo de infección	Cirugía Adultos	Cirugía Pediátrica	Ginecol Obst.
Mixta	63.8%	55.5%	36.4%
Aerób.	29.1%	40.7%	53.1%
Anaerob.	7.1%	3.7%	4.5%

CUADRO No. 4

Infecciones en que los anaerobios son predominantemente y frecuentemente encontrados como patógenos

- 1-) Absceso cerebral.
- 2-) Meningitis otogénica, empiema extradural o subdural.
- 3-) Otitis media crónica, sinusitis.
- 4-) Infecciones dentales, orales.
- 5-) Piquetes o mordeduras infectadas.
- 6-) Infecciones subsecuentes a cirugía de cabeza y cuello.
- 7-) Neumonía secundaria a proceso obstructivo.
- 8-) Neumonía por aspiración.
- 9-) Absceso pulmonar.

- 10-) Bronquiectasias.
- 11-) Empiema torácico.
- 12-) Absceso de mama.
- 13-) Absceso hepático.
- 14-) Pieloflebitis.
- 15-) Peritonitis.
- 16-) Apendicitis.
- 17-) Absceso subfrénico.
- 18-) Otros abscesos intra-abdominales.
- 19-) Heridas infectadas después de cirugía intestinal o trauma.
- 20-) Sepsis puerperal.
- 21-) Sepsis post-aborto.
- 22-) Endometritis, salpingitis.
- 23-) Absceso tubo-ovárico.
- 24-) Otras infecciones ginecológicas
- 25-) Absceso perirectal.
- 26-) Celulitis gaseosa.
- 27-) Gangrena gaseosa.

Adaptado de Finagold, J.M.: *Terapia antimicrobiana*. Filadelfia 1980, W.B. Saunders Co. cap 22.

TRATAMIENTO DE LA SEPSIS INTRAABDOMINAL

La terapia de la sépsis intraabdominal con antibióticos racionalmente utilizados, es tan bueno como la resección quirúrgica o el drenaje. Las infecciones de la cavidad abdominal usualmente son derivados de la contaminación del tracto gastrointestinal, cuyas cepas son habitantes normales del intestino. Una de las características más importantes para una buena selección de un agente antimicrobiano, se basa en la evidencia prioritaria del organismo atacante según el sitio de infección. Tres sitios anatómicos tienen particular importancia, pues en ellos hay abundantes agentes anaerobios: orofaringe, intestinos, y vagina; ver cuadro número 5.

CUADRO No. 5

Lugar, presentación clínica y principales anaerobios

SITIO	ENFERMEDAD	AGENTE
Orofaringe	Infec. cabeza y cuello Angina Ludwig Absceso periodontal Sinusitis crónica Neumonía x aspiración Absceso pulmonar Empiema	B. melaninogenicus
Intestinos 10 ¹¹ — 10 ¹² organism. x g. de excremento 1 aerobio x c/1000 anaerobios Vagina	Peritonitis Absceso intraab. Postoperatorio Infecciones pélvicas Absceso vulvar y vaginal Postaborto Endometritis Enf. Pélvica Inf. Postoperatorio	B. Fragilis Clostridium Cocos anaerobios B. Fragilis B. Melaninogenicus Cocos anaerobios Clostridium

Se sabe pues que *Bacteroides fragilis* (*Bacteroides* s.p.) y *Peptostreptococcus* s.p. son la flora predominante de colon y la que más frecuentemente encontramos en los abscesos intra-

abdominales; *Clostridium* y bacilos G(—) como *E. coli*, *Proteus*, *Klebsiella* y *Enterobacter* s.p. se encuentran por lo general agregados a la infección.

Puesto que se han reportado hasta un 60% de mortalidad por una mala terapia en sépsis abdominal, muchos centros de investigación han querido encontrar la fórmula terapéutica más adecuada por el manejo de estas infeccio-

nes. En 1975 Gorbach y cols. de UCLA, hacen referencia a los antibióticos de primera elección y los aprobados por la FDA (USA), tablas No. 6 y 7.

CUADRO No. 6

SUSCEPTIBILIDAD DE ANAEROBIOS A LOS AGENTES ANTIMICROBIANOS

Organismo	Penicilina	Lincomicina	Clindam.	Metronidazole	Cloramf.	Tetraciclina	Eritromicina	Vancomicina
Microaerófilico y cocos anaeróbicos	++++	+++	+++	++	+++	++	++	++
<i>B. fragilis</i>	+	++++	+++	+++	+++	+++	+	+
Bacteroides melaninogenicus	+++	++ a ++	+++	+++	+++	+++	++	+
<i>Fusobacterium</i>	+++	++	++	+++	+++	++	+	+
<i>Eubacterium Act.</i>	++++	++ a +++	++-+++ a ++	+++	+++	++	++ a +++	+++
<i>Clostridium perfringens</i>	++++	++ a +++	+++	+++	+++	++	+	+++
Elección: ++++	Buena Actividad: +++			Moderada Actividad: ++		Pobre Actividad: +		

CUADRO No. 7

COMPARACION DE ACTIVIDADES DE LAS DROGAS ANTIMICROBIANAS CONTRA BACTERIAS ANAEROBICAS

Droga	U.S. FDA	Toxicidad	Penetración LCR	Efecto Flora NI.	Dosificación Oral	Dosificación Parenteral	Actividad Bactericida
Penicilina	Sí	Baja	Buena	Mínimo	Sí	Sí	Muy buena
Clindamicina	Sí	Moderada	Pobre	Moderada	Sí	Sí	Moderada
Lincomicina	No	Moderada	Pobre	Mayor	Sí	Sí	Baja
Metronidazol	No	Baja	Buena	Mínima	Sí	No	Excelente
Cloramfenicol	Sí	Alto	Excelente	Mínima	Sí	Sí	Poca
Tetraciclina	Sí	Bajo	Buena	Mínima	Sí	Sí	Poca
Eritromicina	No	Baja	Moderada	Mínima	Sí	Sí	Poca
Vancomicina	No	Alta	Pobre	Mínima	No	Sí	Muy buena

Por la alta resistencia que se empezó a observar por parte de los anaerobios hacia la penicilina y las tetraciclinas, además de la toxicidad de algunos como el cloranfenicol y la clindamicina las investigaciones se hacen en base a agentes poco usados como el metronidazole. Smith, Skidmore et al., utilizaron en 1980 Tobramicina 1.5 mg./kg cada 8 horas, clindamicina 600 mg. c/8h, y metronidazole 500 mg. c/8h., comparando Tobra más metronidazole y Tobra más clindamicina; encontraron que la primer fórmula tenía una buena respuesta del 83%, y la segunda fórmula tenía una respuesta del 73%.

Hording et al. también en 1980 además de clindamicina y cloranfenicol usan además ticarcilina; cloranfenicol a razón de 1gr c/6h y ticarcilina 3.5 g c/4h; encuentran que para la sépsis abdominal se tuvo buena respuesta de la siguiente forma:

79%	Clindamicina
81%	Cloranfenicol
90%	Ticarcilina

Pécheré, Delisle et al. en 1983 utilizaron 5 criterios para la fácil selección de un antibiótico en infecciones anaerobias, a saber: 1-) Espectro antibacterial, el más importante criterio tomando a *B. fragilis* como el agente más representativo. 2-) Resistencia bacteriana al antibiótico, principalmente transmitido por plásmidos. 3-) Efectos adversos posibles. 4-) Farmacocinequía. 5-) Costo de la droga. Para entonces las drogas a usar en estas infecciones habían aumentado, se pueden observar en el cuadro No. 8

CUADRO No. 8

AGENTES ANTIMICROBIANOS TEÓRICAMENTE ACTIVOS CONTRA ORGANISMOS ANAEROBIOS

Antib. Beta lactam.	Metronidazoles	Miscelaneos
Penicilina G	Metronidazole	Lincomicina
Carbenicilina	Tinidazole	Clindamicina
Seituroidopenicilina	Ornidazole	Cloranfenicol
Piperacilina		Tianfenicol
Cefalosporinas		Tetraciclina
Cefoxitina		Eritromicina
Moxalactam		Macrolidos
Thienamicina		Vancomicina

Puntualizan que en cuanto a la resistencia observada por los grupos bacterianos, ellos observaron:

Producto	% Resistencia
Peni G	Generalmente
Cefoxitin	10-15%
Clindamicina	Raro
Cloranfenicol	Ocasional
Metronidazol	Extremadamente raro

En las infecciones abdominales hay dos principales problemas envueltos en este tipo de patología: 1-) El organismo más frecuente lo es *B. fragilis*. 2-) Este por lo general se asocia a shock séptico. Por lo tanto las drogas que se deberían usar y que tienen mayor éxito son: metronidazol, clindamicina, cloranfenicol o ticarcilina; sin embargo el descubrimiento de moxalactam y cefoxitin nos pone ante la duda de si se debe o no utilizar un sólo antibiótico, o favorecerse con la farmacocinequía que es lo que está en voga utilizar los dos antibióticos anteriores y los propuestos tradicionalmente, o estos últimos y fentamicina y Kanamicina; pero lo que la clínica prudente nos dice y las investigaciones realizadas, es que se usen las combinaciones en este tipo de infecciones, hasta que la ciencia no resuelva esta pregunta.

PROFILAXIS ANTIMICROBIANA EN CIRUGIA

Las infecciones bacteriana continúan complicando los procedimientos quirúrgicos. Estas infecciones pueden ocurrir en el sitio operatorio o en un órgano distante de ese sitio. Los agentes etiológicos pueden ser endógenos de la flora normal del huésped, o patógenos adquiridos del hospital o del ambiente. Estudios cuidadosos han mostrado que la profilaxis antimicrobiana es una buena práctica médica, y más de 200 estudios demuestran la importancia de este método para el control efectivo de las infecciones. Muchas de las indicaciones para profilaxis se resumen en American Letter, sin embargo también hay muchos artículos que contraindican esta práctica. Con toda la información actual, en muchos centros hospitalarios en que la cirugía es rutina, como también lo es la profilaxis, disminuyendo así las infecciones postoperatoria, la estancia hospitalaria y el uso prolongado de antimicrobianos. Las Cefalosporinas popularmente son usadas como profilaxis (cefazolin 1gr preoperatorio), y postoperatorio en intervalos de 6h; pero cefoxitin es preferido grandemente por su acción contra *B. fragilis*. La experiencia más im-

portante con metronidazole se realizó en la Universidad de Winnipeg, en donde este antibiótico se administró por vía rectal, oral, e intravenosa resultando ser muy efectiva, más si se usa en combinación con otras drogas para mayor efectividad. En un estudio hecho por Willis, Fiddian et al., con metronidazole en infecciones post-apendicetomías y cirugías colónicas, se vió un excelente resultado con su uso; usaron profilaxis de 3-5 días. De estos estudios se han derivado otros usos del metronidazol:

- 1.- Manejo de la enfermedad diverticular
- 2.- Cada colon en donde disminuye la incidencia de abscesos, peritonitis y otras complicaciones infectantes.

Con estos estudios podemos así utilizar racionalmente los antibióticos para que haya la mejor atención del paciente, disminuyen los procesos infectantes postoperatorios y consecuentemente la mortalidad por los agentes que desde el tiempo de Hipócrates causan enfermedad.

RESUMEN

Las infecciones por anaerobios se conocen desde antes de la era cristiana, pero no fue sino hasta el siglo IXX, que los investigadores se preocuparon por su estudio, y por buscar el tratamiento más adecuado de estas infecciones. La presente revisión busca dar a conocer la importancia que tiene, la clásica aplicación de antibióticos en infecciones por anaerobios. Se recogen las experiencias más actuales de varios investigadores, haciendo énfasis en la terapia de infecciones activas, como en la profilaxis antimicrobiana utilizando hoy en día en la sépsis abdominal.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Hording G.K.M., et al. Prospective, Randomized comparative Study of Clindamycin, Chloranphenicol and Ticarcilin, Each in combination with Gentamicin Therapy for Intra-abdominal and Female Genital Tract Sepsis. *Journal Infect Dis.* 142 (3) 384-393, 1980.
- 2.- Saim, S., Kellum, J., et al. Improved localization and survival in Patients with intra-abdominal abscesses. *Am. Journal Surg.* 145: 136-142, 1983.
- 3.- Smith J.A., Skidmore A.G., et al. Prospective Randomized, Double-Blind Comparison of Metronidazole and Tobramycin with Clindamycin and Tobramycin in the Treatment of Intra-abdominal Sepsis. *Annals Surg.* 192: 213-220, 1980.
- 4.- Snyder, S., Hohn, H. Diagnosis and Treatment of Intra-abdominal Abscess in Critically ill Patients. *Surg. Clin of N.A.* 62: 229-239, 1982.
- 5.- Artículos escogidos de: *Surgery* Enc 1983, Vol 93 N1 Part 2 "Proceeding of the North American Metronidazole Symposium". Anaerobic Infection:
- 6.- Hnatko, S.L. Epidemiology of anaerobic infections. From the Division of Medical Microbiology, Royal Alexandra Hospital, Edmonton, Alta.
- 7.- Péchère, J.C., Deslile, R.. Early selection of an antibiotic in anaerobic Infections. From the Microbiology and Infection Clinic, L'Hotel-Dieu de Quebec, Quebec, Que.
- 8.- Müller, M.. Mode of action of metronidazole on anaerobic bacteria and protozoa. From The Rockefeller University, New York, N.Y.
- 9.- Ronald, Allan.. Antimicrobial prophylaxis in surgery. From the Department of Microbiology, Health Sciences Centre, University of Winnipeg, Winnipeg, Man.
- 10.- Willis, A.T., Fiddian, R.V.. Metronidazole in the prevention of anaerobic infection. From the Departments of Mycobiology and Surgery, Luton and Dunstable Hospital Luton, England.
- 11.- Smith, J., Forward, A., Skidmore, G., Bell, G., Murphy, J., Sutherland, E. Metronidazole in the treatment of intra-abdominal sepsis. From the Division of Microbiology, Vancouver General Hospital and the Department of Pathology, University of British Columbia, Vancouver, B.C.
- 12.- Canadian Metronidazole-Clindamycin Study Group, Canada. Prospective, randomized comparison of metronidazole and clindamycin, each with gentamicin, for the treatment of serious intra-abdominal infection.

Artículo especial:

Finogold, S., Bartlett, J., Chow, A., Flora, D., Gorbach, S. The management of anaerobic infection. *Annals of Int. Med.* 83: 375-

389, 1975. U.C.L.A. Conference.

Cecil-Loeb. *Tratado de Medicina Interna* Tom No. 1, 14 edición; pág. 417-422, 1977