

SEPSIS INTRA-ABDOMINAL: ESTUDIO COMPARATIVO DE TRES GRUPOS DE ANTIBIOTICOS

EDUARDO BARBOZA B. *
MARIO DEL CASTILLO **
AUGUSTO YI ***
JUAN PALOMINO ****

RESUMEN

Presentamos 48 pacientes estudiados en forma prospectiva y randomizada con el diagnóstico de sepsis intra-abdominal secundaria a apendicitis aguda perforada, a los que se comparó bajo técnica quirúrgica standard la acción antibiótica de tres combinaciones antibióticas: Cloranfenicol - Netilmicina, Clindamicina - Netilmicina y Clindamicina - Gentamicina.

Se determinó la población bacteriana responsable, 87.5 o/o de cultivos positivos para gérmenes aerobios, siendo la E. Coli (64.5 o/o) y la Klebsilla (33.5 o/o) los gérmenes más frecuentes; y 54.5 o/o para gérmenes anaerobios, siendo el Bacteroides Fragilis y Melanogenicus los más frecuentes.

Los parámetros evaluados de caída de temperatura, tiempo de hospitalización, infección de herida operatoria y tiempo de cicatrización de la herida infectada, demostraron resultados más favorables al grupo de pacientes que recibieron Clindamicina - Netilmicina. La recurrencia de sepsis intra-abdominal (absceso residual) fue similar en los tres grupos. Dos pacientes que recibieron Netilmicina presentaron retención nitrogenada que revertió al corregir la dosis; otros efectos secundarios como colitis, rash, ototoxicidad, etc. no fueron observados. No hubo mortalidad en la presente investigación.

INTRODUCCION

La sepsis intra-abdominal es una entidad clínica grave, cuya causa más frecuente es la apendicitis

aguda perforada (1, 2). Hancock (3) en 1867 comunicó por primera vez esta patología y desde entonces el enfoque diagnóstico estuvo dirigido a la detección temprana de la apendicitis. Sin embargo la

* Profesor Principal de Cirugía. Universidad Peruana Cayetano Heredia.

** Médico Residente de Cirugía. Universidad Peruana Cayetano Heredia.

*** Profesor Principal del Departamento de Microbiología de la Universidad Peruana Cayetano Heredia. Hospital Docente Cayetano Heredia.

**** Instituto de Medicina Tropical Alexander Von Humboldt. Hospital Docente Cayetano Heredia.

sepsis intra-abdominal continúa siendo un problema, tanto diagnóstico como de tratamiento (1, 4, 5). Progresos en ambos sentidos se han desarrollado en forma importante, estableciendo parámetros bien definidos en el enfoque quirúrgico como tratamiento primario y complementado con un adecuado uso de antibióticos, lo que ha determinado una significativa reducción en la mortalidad (3, 4, 5, 11, 16, 17, 27).

Es conocido que el factor bacteriano, causado por la contaminación colónica es generalmente flora mixta, gérmenes aerobios y anaerobios (1, 6, 7, 8, 9, 10), correspondiendo primariamente a los gérmenes aerobios, los que en simbiosis anaerobio-aerobio y al fenómeno de sinergismo bacteriano, son los responsables de las complicaciones infecciosas más severas en cirugía (9, 11, 12).

Por este motivo en la selección de antibióticos generalmente se incluye un aminoglicósido y una segunda droga específica contra los gérmenes anaerobios (9, 13, 14, 15). En nuestro medio la combinación Gentamicina/Cloranfenicol se viene utilizando por varios años como tratamiento de primera línea (16, 17), habiéndose obtenido resultados satisfactorios; sin embargo la reciente aparición de otros agentes antibióticos, como la Netilmicina (aminoglicósido) y la Clindamicina nos ha motivado a realizar un estudio comparativo con los antibióticos anteriormente mencionados y al mismo tiempo determinar la flora bacteriana responsable de estos procesos sépticos.

MATERIAL Y METODOS

Se ha estudiado 48 pacientes en forma prospectiva y randomizada, que fueron operados en el Hospital Docente Cayetano Heredia entre Abril de 1982 y Abril de 1983 con el diagnóstico de apendicitis aguda perforada con peritonitis (sepsis intra-abdominal).

Fueron excluidos del presente estudio: 1) Los menores de 14 años; 2) Pacientes que habían recibido tratamiento antibiótico 72 horas antes de su ingreso; 3) Pacientes con enfermedad renal, hematológica o hepática previa; 4) Gestantes; 5) Pacientes con enfermedades en tratamiento con cortisona, quimioterápicos o tuberculostáticos.

Investigamos las combinaciones CLORANFENICOL-NETILMICINA (Grupo I), CLINDAMICINA-NETILMICINA (Grupo II) y CLINDAMICINA-GENTAMICINA (Grupo III).

Las dosis empleadas fueron: Cloranfenicol: 50 mg/kg/d; Clindamicina: 20 mg/kg/d; Netilmicina: 7.5 mg/kg/d y Gentamicina 5-7 mg/kg/d, usando en todos los casos la vía e.v. Los pacientes fueron tratados por espacio de 7-10 días.

Se tomaron controles hematológicos en el pre y post-operatorio que incluyeron numeración y fórmula, hematocrito, hemoglobina, creatinina, bilirrubinas, fosfatasa alcalina, examen de orina y

urocultivo. La creatinina fue controlada cada 48 horas y en algunos casos diariamente.

Todos los pacientes fueron operados bajo técnica standard de apendicectomía a muñón libre, con lavado exhaustivo de cavidad, dejando drenaje solo en casos de peritonitis localizada y sin cerrar la piel y el tejido celular subcutáneo como hemos recomendado anteriormente (16, 17). Se tomaron cultivos de pus abdominal para gérmenes aerobios y anaerobios.

Los cuidados post-operatorios fueron los establecidos en el servicio, cuidando de cambiar apósitos de herida y lavado con solución salina diariamente. Las heridas que no se infectaron fueron aproximadas con esparadrapo a los 5-7 días, permaneciendo abiertas las que se infectaron y curadas por consultorio externo después de su alta hospitalaria.

Se programó evaluar la curva febril, las infecciones post-operatorias (heridas y otras), el tiempo de hospitalización y el tiempo de cicatrización de la herida infectada.

Los pacientes fueron controlados en consultorio externo por espacio de 90 días.

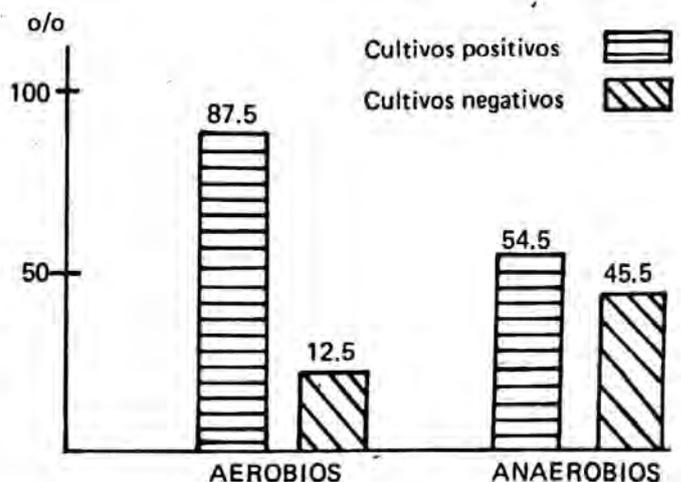
RESULTADOS

Un total de 48 pacientes fueron estudiados en la presente investigación, distribuyéndose de la siguiente manera: 20 pacientes en el Grupo I, 20 pacientes en el Grupo II y 8 pacientes en el Grupo III.

Las edades fluctuaron entre 14 y 56 años, con un promedio de 25 años, siendo los grupos homogéneos y más frecuente la segunda década de la vida. 27 pacientes (67.5 o/o) fueron del sexo masculino y 13 pacientes (32.5 o/o) del sexo femenino.

De los cultivos de pus abdominal se obtuvo: 87.5 o/o de cultivos positivos a gérmenes aerobios y 54.2 o/o a gérmenes anaerobios (Fig. 1, 2, 3). La E. Coli fue el germen más frecuente de los aerobios, presentándose en 31 pacientes (64.5 o/o) y la Klebsiella en 16 (33.5 o/o) (Fig. 1, 4, 5) con un

FIGURA 1 - CULTIVOS DE CAVIDAD PERITONEAL



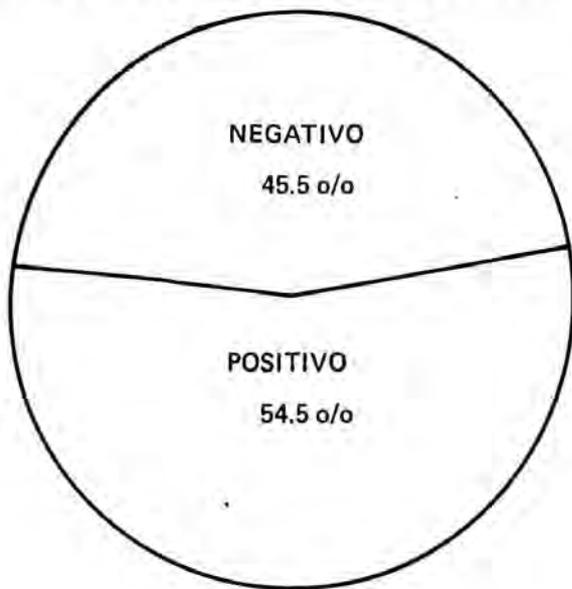
promedio de 1.2 gérmenes por paciente. En cuanto a los gérmenes anaerobios el *Bacteroides Fragilis* y el *Melanogénicus* se aislaron con mayor frecuencia, en 33 pacientes (68.5 o/o), obteniendo un promedio de 1.4 gérmenes por paciente.

En relación a los resultados de los parámetros post-operatorios evaluados de caída de temperatura, tiempo de hospitalización, porcentaje de infección de la herida operatoria y tiempo de cicatrización de la herida infectada, se encuentran agrupados en el Cuadro 1.

Otras complicaciones observadas fueron: En los grupos I y II, un paciente con retención nitrogenada, que reversionó al corregir la dosis de netilmicina. Tres pacientes fueron reintervenidos por absceso residual correspondiendo un paciente de cada grupo.

No se presentaron otras complicaciones secundarias a los antibióticos como rash, diarrea, ototoxicidad, etc.; ni mortalidad en ninguno de los grupos.

FIGURA 2 - CULTIVOS DE GERMEANES ANAEROBIOS



FLORA BACTERIANA AISLADA DE CAVIDAD PERITONEAL

	Grupo I	Grupo II	Grupo III	Total
AEROBIOS:				
E. Coli	11	14	6	31
Klebsilla	7	8	1	16
Proteus		1	1	2
Pseudomona			1	1
ANAEROBIOS:				
Bacteroides				
Melanogenicus	4	10		14
Bacteroides Fragilis	3	5	3	11
Bacteroides sp.	2	5		7
Clostridium		1	1	2
Peptoestreptococo			1	1
Propionebacterium Granulatum			1	1

FIGURA 4 - CULTIVO DE GERMEANES AEROBIOS

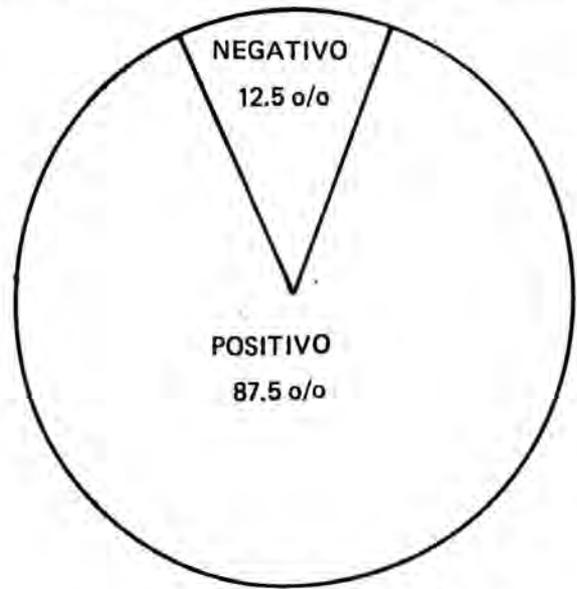


FIGURA 3 - GERMEANES ANAEROBIOS

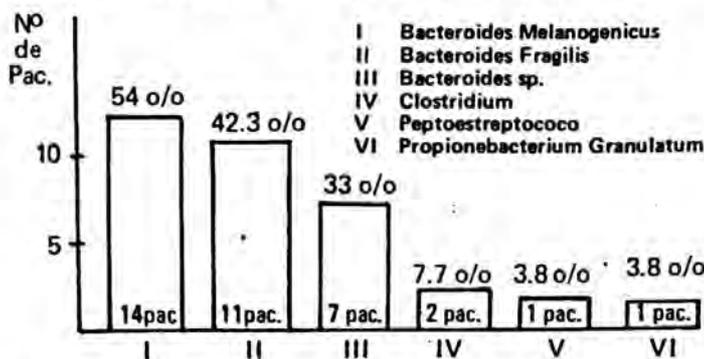
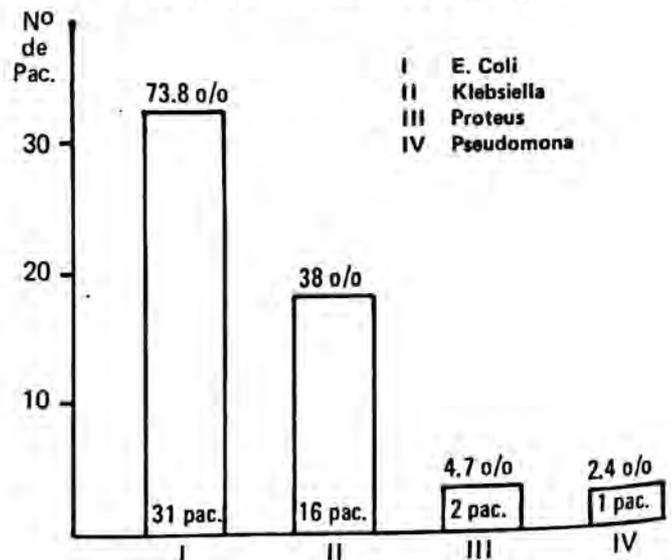


FIGURA 5 - GERMEANES AEROBIOS



CUADRO 1

Parámetros Post-Operatorios Evaluados	Grupo I	Grupo II	Grupo III
Caída de temperatura (días)	9.8	5.5	8.8
Tiempo de hospitalización (días)	11.2	9.1	11.3
Infección de herida operatoria (o/o)	34	34	45
Tiempo de cicatrización de la herida infectada (días)	26	20	23.5

DISCUSION Y COMENTARIO

Es indudable que así como la apendicectomía con el lavado peritoneal o drenaje en casos de peritonitis generalizada o localizada constituye el tratamiento primario de estos procesos (2, 4, 5, 6, 7, 8, 14, 16, 17, 18, 19), el uso de antibióticos en forma adecuada complementará este tratamiento (1, 4, 6, 11, 12, 13, 15, 20, 21, 22, 24).

El estadio de la infección en el momento operatorio es importante para el tratamiento antibiótico posterior (9, 21); teniendo vital importancia el tiempo de enfermedad; así, en apendicitis tempranas usualmente son gérmenes aerobios los que predominan (Gram negativos), con o sin presencia del enterococo; en apendicitis gangrenosa los anaerobios están formando parte importante de la flora polimicrobiana y rápidamente pasan a ser patógenos (9, 11, 19); en peritonitis secundaria a apendicitis (sepsis intra-abdominal) se ha demostrado que la flora mixta es la responsable del proceso séptico, sufriendo una variación progresiva hacia el grupo de gérmenes anaerobios los que eventualmente predominan (1, 7, 8, 9, 11, 13, 14, 22) y son los que característicamente dan olor pútrido de los procesos peritoneales y no como clásicamente se les ha responsabilizado a la E. Coli (1, 11, 14). El desarrollo de los anaerobios se hace posible cuando el potencial de óxido reducción en la zona afectada está significativamente bajo, con la tensión de oxígeno disminuída y en presencia de tejido necrótico y marcada isquemia local (9, 11, 14, 19).

Dentro de los aspectos a tener presente en la aplicación de la terapia antibiótica debe considerarse: 1) que el antibiótico tenga el espectro adecuado al o los probables gérmenes, dependiendo del tipo de patología; 2) que la distribución antibiótica debe darse en concentraciones bactericidas e iniciar desde el pre operatorio inmediato; 3) que el riesgo y toxicidad sea el mínimo posible; 4) que si se sospecha la presencia de anaerobios se deberá recordar: a) las alteraciones que presenta el tejido local para la llegada del antibiótico (isquemia, necrosis, etc.) y b) que el tratamiento debe cubrir para gérmenes aerobios y anaerobios, por cuanto la presencia de los aerobios es factor importante en el desarrollo ulterior de la infección por anaerobios (9, 11).

De los resultados bacteriológicos obtenidos en el presente estudio hemos tenido oportunidad de reconocer por primera vez en nuestro medio la población bacteriana de los procesos peritoneales habiendo encontrado una mayor frecuencia de gérmenes anaerobios en relación a los aerobios (1.4/1.2), correspondiendo a los Bacteroides (*Fragilis* y *Melanogenicus*) los anaerobios más frecuentes, y la E. Coli y *Klebsiella* entre los aerobios (9, 11). Estos resultados coinciden con los reportados en la literatura mundial (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 22, 26).

Por estas consideraciones es que los aminoglucósidos como la Gentamicina, Amikacina y Netilmicina están indicados en el tratamiento de estos enfermos (1, 9, 12, 13, 14, 23, 24), complementando con un agente tipo Cloranfenicol, Clindamicina u otros (1, 9, 15).

En el presente estudio las tres combinaciones antibióticas tuvieron resultados aparentemente similares, aunque se pudo observar en el Grupo II (Clindamicina-Netilmicina) una reducción en lo referente a la caída de temperatura, tiempo de hospitalización y el tiempo de cicatrización de la herida infectada por lo cual disminuyó la morbilidad post-operatoria y costo.

Estos resultados se explican muy probablemente por el uso prolongado tanto de Gentamicina como del Cloranfenicol a través de los años, creando resistencia bacteriana (2, 6, 10), en tanto que la Netilmicina y la Clindamicina cuyo espectro bacteriano es similar, por su reciente introducción no ha desarrollado cepas resistentes, por lo que ambos antibióticos deben ser considerados como una combinación de primera opción dentro de los esquemas antibióticos en los pacientes con sepsis intra-abdominal, recordando que el valor de la acción antibiótica solo tendrá un efectivo resultado siempre y cuando el tratamiento quirúrgico se haya realizado en forma adecuada, tal como se demuestra en el presente estudio en el que no hubo mortalidad en ninguno de los tres grupos evaluados.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- NICHOLS, R.: Intraabdominal Sepsis: Characterization and Treatment. *Journal Infections Disease*: 135: S54, 1977.
- ALTEMEIER, W.A.: The bacterial flora of acute perforated appendicitis. *Ann. Surg.* 107: 517, 1938.
- WILLIAMS, G.: Presidential address: A history of Appendicitis. *Ann. Surg.* 197: 595, 1983.
- HUNT, J.: Generalized Peritonitis. *Arch. Surg.*: 117: 209, 1982.
- PITCHER, W. y MUSER, D.: Critical Importance of Early Diagnosis and Treatment of Intra-abdominal Infection. *Arch. Surg.*: 117: 328, 1982.
- HARDY, J.: *Critical Surgical Illness*. W.B. Saunders, 1983.
- SCHWARTZ, S.I.: *Principles of Surgery*. McGraw-Hill Book Co. 1979.
- SABISTON, D.: *Textbook of Surgery*. W.B. Saunders. 1982.

9. STONE, H. and FABIAN, T.: Clinical Comparison of Antibiotic Combinations in Treatment of Peritonitis and Related Mixed Aerobic-Anaerobic Surgical Sepsis. *World Journal of Surgery*: 4: 415, 1980.
10. GUERRA, J.; CASALINO, E.; PALOMINO, J.; BARBOZA, E.; DEL CASTILLO, M.; GONZALES DEL RIEGO, M.; HUAPAYA, V. y ANTUNEZ, E.: Imipenem-Cilastatin vs Gentamycin-Clindamycin in the treatment of hospitalized patient with serious infection. *Rev. Infect. Dis.* (En prensa).
11. STONE, H.; KOLB, L. y GEHEBER, C.: Incidence and Significance of Intraperitoneal Anaerobic Bacteria. *Ann. Surg.* 181: 705, 1975.
12. FASS, R.: Treatment of Mixed Bacterial Infections with Clindamycin and Gentamycin. *Jour. Infect. Dis.* 135: S74, 1977.
13. DELLINGER, E.: A Protocol for Managing Surgical Infection. *Drug Therapy* 1979.
14. ANDERSON, CH.; MARR, J. y BALLIGER, W.: Anaerobic infections in Surgery: Clinical Review. *Surg.*: 79: 313, 1976.
15. BERNE, H.; YELLIN; APPLEMAN, M. y HESELTINE, P.: Antibiotic Management of Surgically Treated Gangrenous or Perforated Appendicitis. *Am. Jour. Surg.* 144: 8, 1982.
16. BARBOZA, E.: Apendicitis Aguda. *Diagnóstico*, Vol. 2, No. 11-12: 28, 1978.
17. BARBOZA, E.; ARRISUEÑO, C. y DEL CASTILLO, M.: Consideraciones en el tratamiento de las Apendicitis. *Revista del Cuerpo Médico del HGBCH*: 307, 1978.
18. SLEISENGER, M. y FORDTRAN, J.: *Gastrointestinal Disease*. W.B. Saunders, 1978.
19. GORBACH, S.: Management of Anaerobic Infections. *Ann. Int. Med.* 83: 375, 1975.
20. WITTMAN, D. y SCHASAN, H.: Penetration of Eighth - Lactam Antibiotic in to the Peritoneal Fluid. *Arch. Surg.* 118: 205, 1983
21. PAULL, D. y BLOOM, P.: Appendiceal Abscess. *Arch. Surg.*: 117: 1017, 1982.
22. STONE, H.; STROM, P.; FABIAN, T. y DUNLOP, W.: Third Generation Cephalosporins for polymicrobial Surgical Sepsis. *Arch. Surg.* 118: 193, 1983.
23. GOTUZZO, E.; GUERRA, J.; GUERRA, H.; LLANO, A.; BARBOZA, E. y YI, A.: Experiencia Clínica en el Uso de Amikacina. II Jornadas Científicas UPCH. Dic. 10-15. Abst. No. 77, 1979.
24. LOUI, T.; ONDERDONK, A.; GORBACH, S. y BARLETT, J.: Therapy for Experimental Intraabdominal Sepsis: Comparison of four Cephalosporins with Clindamycin plus Gentamycin. *Jour. Infect. Dis.* 135: S18, 1977.
25. *The Medical Letter: Netilmycin Sulfate*. Vol. 25: 65, 1983.
26. THADEPALLI, H. y GORBACH, S.: Apparent Failure of Chloramphenicol in treatment of Anaerobic Infections. *Current Therapeutic Research*, 22: 421, 1977.
27. PELTOKALLIO, P. y TYKKA, H.: Evaluation of the Age Distribution and Mortality of Acute Appendicitis. *Arch. Surg.* 116: 153, 1981.