

## CIRUGÍA AL DÍA

# Uso de antimicrobianos en peritonitis

Dr. MATÍAS UBILLA SILVA

Departamento de Cirugía, Universidad de Los Andes

La peritonitis sigue siendo una de las patologías que con mayor frecuencia debe enfrentar el cirujano. Su mortalidad global en algunas series bordea el 30%, con cifras de morbilidad cercanas al 60%.<sup>1</sup> Acarrea altos costos hospitalarios que incluyen estadías en Unidades de Cuidados Intensivos, pabellón, exámenes complementarios y consumo de medicamentos.

Su manejo implica una serie de medidas, entre las cuales destacan la cirugía y los antimicrobianos, sin dejar de lado los cuidados generales pertinentes a una patología de esta gravedad. No es posible hablar de peritonitis sin dejar de enfatizar la importancia que reviste un adecuado manejo quirúrgico, condición esencial para lograr la resolución del cuadro. Esto quedó claro en 1926, antes de la introducción de los antimicrobianos, cuando Kirschner reportó que con la introducción de la cirugía, la mortalidad por peritonitis se redujo de más del 90% a menos del 40%. No obstante, el objetivo de esta revisión no es ahondar en este aspecto, sino analizar cuál es el estado actual del conocimiento en torno al uso de antimicrobianos en peritonitis.

### Definiciones

Se entiende por peritonitis la respuesta inflamatoria peritoneal que ocurre en respuesta a diversos agentes. No es sinónimo de infección intraabdominal, que corresponde a una peritonitis causada por agentes infecciosos, habitualmente bacterias.<sup>2</sup>

La peritonitis bacteriana, puede ser clasificada en tres categorías. La primaria, en que hay integridad de la barrera mucosa, la secundaria con pérdida anatómica de la barrera mucosa y la terciaria que se caracteriza por inflamación peritoneal persistente o recurrente luego de un proceso de tipo

primario o secundario.<sup>3-5</sup> Las peritonitis secundarias y terciarias son las que el cirujano ve con mayor frecuencia y, en consecuencia, serán tratadas con detalle en el presente trabajo.

No se debe confundir infección intraabdominal con contaminación peritoneal, la cual ocurre cuando el peritoneo ha quedado expuesto a microorganismos pero sin que se alcance a generar una respuesta inflamatoria local (como en la perforación intestinal traumática operada precozmente). Del mismo modo, sepsis abdominal es un término de uso frecuente pero que se presta para confusión. De acuerdo a la nomenclatura aceptada, significa síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) cuya causa es una infección en el abdomen, lo que implica agregar un componente de compromiso sistémico a la infección intraabdominal. Estas definiciones no constituyen un mero ejercicio semántico, sino que ayudan a comprender mejor un proceso continuo que tiene varias etapas. El éxito del tratamiento depende en buena medida de la correcta identificación de cada una de ellas, paso fundamental para indicar el tratamiento más apropiado.<sup>2</sup>

### Fisiopatología de la infección peritoneal

#### *Peritonitis secundaria*

La flora microbiana normal varía considerablemente entre los distintos segmentos del tubo digestivo. El estómago contiene en ayuno 1.000 UFC/mL formadas principalmente por *Lactobacilli* y *Streptococci*; cuando en el estómago hay sangre, aclorhidria o en el período postprandial se produce un aumento en el número de microorganismos. La flora microbiana del yeyuno es similar a la del estómago, pero puede crecer en situacio-

nes de aclorhidria, obstrucción intestinal y patologías que disminuyen la motilidad (esclerodermia, enfermedad de Crohn, enfermedad celíaca, etcétera). En pacientes cirróticos se ha encontrado una flora similar a la del colon. En el íleon se puede encontrar normalmente *E. coli*, *Enterococcus* y *Bacteroides*. Sin embargo, la flora más abundante radica en el colon, compuesta predominantemente por anaerobios estrictos (*B. fragilis* y *Bifidobacterium* spp) los cuales superan a *E. coli* ampliamente. Otras especies comunes propias del colon son *E. viridans*, *Enterococcus*, *Eubacterium* spp, *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter* y *C. perfringens*.<sup>6,7</sup>

Estudios experimentales en animales han ayudado a definir el comportamiento de la flora microbiana del tubo digestivo en la peritonitis. Una vez que el inóculo bacteriano cae en la cavidad peritoneal, ocurren dos procesos: simplificación y sinergia. La simplificación se refiere a la reducción en el número de especies que logra sobrevivir fuera de su ambiente natural, lo que habitualmente incluye anaerobios facultativos cuyo principal exponente es *E. coli*, responsable de la fase inicial de la infección con hemocultivos positivos, y anaerobios estrictos como *B. fragilis* especialmente importante en la formación de abscesos. Ambos microorganismos se ha visto que actúan sinérgicamente al potenciar sus efectos.<sup>3,5</sup> Son numerosos los gérmenes que se pueden aislar de la cavidad peritoneal en una peritonitis secundaria (Tabla 1). De ellos el anaerobio estricto que con mayor frecuencia se aísla es *B. fragilis* y el anaerobio facultativo más común es *E. coli*. Estudios experimentales y clínicos han demostrado que el uso de antimicrobianos selectivos contra ambos gérmenes es suficiente para eliminar la infección. Se postula que los microorganismos restantes, al no contar con el efecto sinérgico de ambos, serían fácilmente erradicados por el sistema inmune del huésped.<sup>3,5,6,8</sup>

El rol del enterococo ha sido objeto de continuas investigaciones. En animales de experimentación se ha visto que no tiene importancia como patógeno primario, sino sólo como participante en la formación de abscesos junto con anaerobios.<sup>3</sup> Además, varios estudios en los que se ha tratado peritonitis con esquemas que no otorgan adecuada cobertura contra enterococo, han arrojado buenos resultados.<sup>9,10</sup> No obstante, en modelos animales, enterococo ha participado como un miembro destacado del inóculo microbiano, asociándose a la formación de abscesos, deterioro del estado general e incremento en la mortalidad.<sup>11</sup> En humanos se ha investigado este problema por más de tres décadas. En los últimos años han aparecido estudios

que demuestran que la presencia de enterococo es un indicador de gravedad. Al respecto se publicó un estudio a mediados de los noventa que tenía como finalidad comparar dos esquemas de antimicrobianos en infección intraabdominal. De sus resultados se pudieron obtener valiosos datos en torno a la importancia que tendría enterococo; en concreto, se demostró que su presencia en el cultivo peritoneal inicial junto con el puntaje de APACHE II, eran predictores independientes del fracaso del tratamiento antimicrobiano. Sin embargo, la presencia de enterococo no afectó el resultado al comparar los dos esquemas de antimicrobianos empleados (habiendo uno que cubría enterococo), así como tampoco la mortalidad.<sup>12</sup> La evidencia disponible indica que enterococo es un predictor de gravedad, pero el usar agentes con cobertura específica sobre él no mejora el éxito del tratamiento ni la mortalidad. La tendencia actual es tratar al enterococo cuando sea aislado en sangre o cuando sea el patógeno predominante en una tinción de Gram de exudado peritoneal.<sup>5,11-13</sup>

#### Peritonitis Terciaria

El manejo moderno de pacientes con peritonitis secundaria ha abierto un nuevo escenario: sepsis persistente que con frecuencia progresa a falla orgánica múltiple, con respuesta inflamatoria peritoneal que no se resuelve (coleciones recurrentes) y cultivos negativos o positivos para gérmenes comensales o inhabituales (hongos).

**Tabla 1**  
**GÉRMESES AISLADOS CON MÁS FRECUENCIA EN PERITONITIS SECUNDARIA**

Microorganismo	Incidencia (%)
<b>Gram negativos:</b>	
<i>E. coli</i>	59
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	19
<i>Pseudomonas</i>	12
<i>Proteus</i>	7
<i>Enterobacter</i>	6
<b>Gram positivos:</b>	
<i>Enterococcus</i>	17
<i>Streptococcus viridans</i>	17
<b>Anaerobios:</b>	
<i>Bacteroides fragilis</i>	31
<i>Clostridium</i> sp	12
<i>Peptostreptococci</i>	9
<i>Fusobacterium</i>	3

Solomonkin, 1996.<sup>7</sup>

Esta situación se ha denominado peritonitis terciaria y está marcada por una alta tasa de mortalidad.<sup>1,3,4</sup> Es de especial relevancia la microbiología encontrada en estos casos, dominada por gérmenes de baja patogenicidad como *Candida*, enterococo, estafilococo coagulasa negativo y otros según la flora de cada centro hospitalario. Probablemente la presencia de estos patógenos más que ser la causa del problema, representa un marcador de inmunodepresión que lleva a que el abdomen manipulado se sobreinfecte con gérmenes resistentes.<sup>3</sup> Un caso semejante es el de la peritonitis postoperatoria, que ocurre en un abdomen intervenido, bajo la influencia de antimicrobianos profilácticos o curativos y en un medio intrahospitalario, todo lo cual lleva a que los microorganismos encontrados en los cultivos sean algo diferentes a los de la peritonitis secundaria (Tabla 2).

Es destacable que en la peritonitis postoperatoria es más común encontrar enterococo, enterobacter, estafilococo y pseudomonas, en tanto que *E. coli* sigue siendo un patógeno habitual aunque relativamente menos frecuente.<sup>14</sup>

Se han identificado numerosos factores que influyen el pronóstico de la peritonitis terciaria. Hace décadas que se conoce la relación entre nutrición y cirugía. Estudios recientes han demostrado específicamente que un bajo nivel de albúmina se relaciona con una mayor probabilidad de fracaso del tratamiento en peritonitis secundaria y, del mismo modo, con un riesgo elevado de mortalidad en peritonitis terciaria.<sup>15</sup> El índice de APACHE II tiene una buena correlación con la mortalidad en pacientes con peritonitis secundaria y con el riesgo de peritonitis recurrente; el pronóstico de la peritonitis terciaria también empeora cuando se eleva el puntaje de APACHE II.<sup>1</sup> Otro indicador del riesgo de desarrollar este cuadro es la selección de los antimicrobianos de primera línea para tratar la peritonitis secundaria.<sup>16</sup> Al finalizar el tratamiento con antimicrobianos para una peritonitis secundaria, la presencia de fiebre y leucocitosis es indicador de un mayor riesgo de infección recurrente.<sup>17</sup> En estos casos no es raro observar la evolución hacia la falla orgánica múltiple; los órganos más comúnmente afectados son pulmones, riñones e hígado, lo que asocia fuertemente al fracaso de tratamiento.<sup>1</sup> Se ha planteado que ciertos orígenes anatómicos de la infección peritoneal implicarían un mayor riesgo de infección recurrente. Al respecto sólo se sabe que la apendicitis tiene un menor riesgo comparada con otros sitios.<sup>13</sup>

La peritonitis terciaria tiene una elevada mortalidad que más o menos duplica aquella de la peritonitis secundaria. Las series más importantes

**Tabla 2**  
**BACTERIOLOGÍA DE LA PERITONITIS POSTOPERATORIA**

Cepa	Frecuencia (%)
<i>Enterococcus</i>	21
<i>E. coli</i>	19
<i>Enterobacter</i>	12
<i>Bacteroides</i>	7
<i>Klebsiella</i>	7
<i>S. aureus</i>	6
Estafilococo coagulasa negativo	5
<i>Candida</i>	4
<i>Pseudomonas</i> sp	6
<i>Streptococcus</i>	4

Roehrborn A., 2001.<sup>7</sup>

reportan cifras que varían entre el 30 y el 60%.<sup>4</sup> Una importante parte de estas cifras depende del retraso en el tratamiento de la peritonitis secundaria y terciaria. Un estudio demostró que cuando se hacían intensos esfuerzos por identificar pacientes con peritonitis terciaria y se lograba reducir el tiempo previo a la indicación quirúrgica, se reducía significativamente la mortalidad del cuadro.<sup>18</sup>

### Antimicrobianos y esquemas terapéuticos

Al seleccionar un esquema antimicrobiano apropiado, es fundamental tener presente la microbiología de la infección peritoneal. Son numerosos los agentes disponibles en la actualidad, sin embargo, es importante emplearlos prudentemente. Durante mucho tiempo se ha usado un esquema triple que combina penicilina o ampicilina con gentamicina y cloramfenicol (o metronidazol en otros países). En las últimas dos décadas ha caído en desuso, especialmente en Norteamérica y Europa, dando paso a tratamientos con uno o dos agentes. Esto se debe a la aparición de evidencia que señala que el uso de agentes con cobertura sobre *E. coli* y *B. fragilis* permite resolver la infección peritoneal sin la necesidad de agregar una penicilina. En un estudio prospectivo y aleatorio sobre 119 pacientes, se demostró que al comparar un esquema triple con cefoxitina, no se producía un aumento en las complicaciones ni en el número de fracasos de tratamiento.<sup>19</sup> En un intento por ordenar el uso de antibióticos, la Sociedad de Infectología Quirúrgica publicó en 1992,<sup>20</sup> un consenso en el que propuso pautas de tratamiento para peritonitis. En ellas se optaba por antimicrobianos menos tóxicos usados como monodroga (cefalosporinas de segunda generación) o una combinación de betalactámico con inhibidor de betalactamasa.

Existen muchas opciones a la hora de elegir uno o más antimicrobianos para usar en peritonitis secundaria. Para simplificar el problema, basado en lo descrito para la microbiología de la infección peritoneal, se debe emplear agentes que cubren *E. coli* y *B. fragilis*.<sup>3,5,6,10</sup> Al primero se le cubre con cefalosporinas de segunda, tercera y cuarta generación, quinolonas, aminoglicósidos y aztreonam. Al segundo tradicionalmente se le ha tratado con metronidazol y clindamicina. El cloramfenicol, que otorga excelente cobertura sobre anaerobios (especialmente *B. fragilis*), se ha dejado de lado en Norteamérica y Europa por sus efectos tóxicos. Como monodrogas con actividad sobre ambos patógenos, existen los carbapenems y la combinación de una penicilina de espectro ampliado con un inhibidor de betalactamasa.<sup>5,6</sup>

En peritonitis terciaria el tratamiento antimicrobiano debe ser de amplio espectro y ajustado según los cultivos.<sup>4</sup> Adquiere mucha importancia en estos pacientes hacer una búsqueda exhaustiva de posibles focos infecciosos extraabdominales mediante cultivos y exámenes complementarios apropiados. Si bien se puede iniciar un tratamiento con agentes de amplio espectro, es recomendable ajustar el tratamiento según los resultados de los cultivos.<sup>21</sup> Para obtener muestras para cultivo peritoneal, es necesario, por lo general, efectuar estudios de imágenes del abdomen como la tomografía axial computada. Así se pueden identificar colecciones recurrentes o líquido libre peritoneal, que se podrán drenar por vía percutánea o mediante cirugía.<sup>22</sup> En estos casos se requiere conocer los gérmenes propios del centro asistencial donde se encuentra el paciente y sus sensibilidades a los antimicrobianos de uso habitual, para de ese modo elegir los esquemas empíricos adecuados. Siempre se debe tener en cuenta la posibilidad de infección

por hongos, para solicitar los cultivos correspondientes y considerar agentes antifúngicos dentro de los esquemas empíricos si la situación lo amerita.<sup>23</sup> Algunos autores han planteado la necesidad de administrar antifúngicos en forma empírica a todo paciente crítico, dada la alta frecuencia de infecciones por hongos y el fuerte impacto que tienen en la morbimortalidad. Un trabajo demostró que el uso de fluconazol empírico en pacientes quirúrgicos críticos, reducía a casi la mitad la incidencia de infecciones por *Candida* pero sin demostrar una reducción significativa de la mortalidad.<sup>24</sup> Las recomendaciones de la Sociedad de Infectología Quirúrgica incluyen para peritonitis terciaria agentes como carbapenems o combinaciones: ciprofloxacino/metronidazol, aztreonam/clindamicina o aminoglicósido/antianaerobio.<sup>20</sup>

A continuación se revisa el rol de cada grupo de antimicrobianos en la infección peritoneal.

#### Penicilinas

La penicilina sódica y la ampicilina tienen buena actividad sobre anaerobios, excepto *Bacteroides* (especialmente *B. fragilis*) y *Fusobacterium*.<sup>6</sup> Ampicilina es activa sobre 70 a 80% de las cepas de *E. coli*. Las penicilinas de espectro ampliado (ticarcilina, piperacilina y mezlocilina) son activas sobre más del 90% de los anaerobios, sin embargo, requieren altas dosis. La resistencia se debe con frecuencia a betalactamasas. Esto ha motivado la introducción de inhibidores de betalactamasas; los más empleados en estudios clínicos (Tabla 3) han sido ticarcilina/ácido clavulánico, ampicilina/sulbactam y piperacilina/tazobactam, obteniéndose resultados similares a los obtenidos con carbapenems y la combinación de una cefalosporina o un aminoglicósido con un antianaerobio.<sup>25</sup> No obstante, la pre-

**Tabla 3**  
**ESTUDIOS COMPARATIVOS DE PENICILINAS DE ESPECTRO AMPLIADO**  
**CON OTROS ESQUEMAS ANTIMICROBIANOS**

Protocolo	Autor, año	Respuesta clínica (%)
Ampicilina/sulbactam versus cefoxitina	Walker, 1993 <sup>28</sup>	86 vs 78*
Ampicilina/sulbactam versus gentamicina/clindamicina	Yellin, 1985 <sup>29</sup>	88 vs 98 (p <0,05)
Ticarcilina/ácido clavulánico versus gentamicina/clindamicina	Sirinek, 1991 <sup>30</sup>	86 vs 84*
Piperacilina/tazobactam versus clindamicina/gentamicina	Polk, 1993 <sup>31</sup>	88 vs 77*
Piperacilina/tazobactam versus Imipenem/cilastatina	Brismar, 1992 <sup>32</sup>	91 vs 69*
Piperacilina/tazobactam versus Imipenem/cilastatina	Niinikoski, 1993 <sup>33</sup>	87 vs 77*
Piperacilina/tazobactam versus Gentamicina/metronidazol	Ravichandram, 1994 <sup>34</sup>	79 vs 81*
Piperacilina/tazobactam versus Piperacilina/tazobactam + Amikacina	Dupont, 2000 <sup>27</sup>	44 vs 48*
Piperacilina/tazobactam versus Cefotaxima/metronidazol	Maltezou, 2001 <sup>35</sup>	100 vs 100*
Piperacilina/tazobactam versus Ertapenem	Solomkin, 2001 <sup>36</sup>	81 vs 86*

\*Indica que no hubo diferencia estadísticamente significativa.

sencia de bacterias productoras de betalactamasas inducibles en la cavidad peritoneal, puede conferir resistencia a las penicilinas de espectro ampliado. Para evitar esto se ha sugerido combinar estos agentes con un aminoglicósido,<sup>26</sup> lo cual al menos en un estudio prospectivo, aleatorio y controlado, no demostró ser necesario.<sup>27</sup>

### Cefalosporinas

Para cubrir a *E. coli* y bacilos Gram negativos, cefepime (una cefalosporina de cuarta generación) ha resultado ser el mejor, seguido por las cefalosporinas de tercera generación.<sup>10</sup> Ambos grupos combinados con un antianaerobio se comparan favorablemente con aminoglicósido/antianaerobio.<sup>5,8,10,19</sup> Como se mostró en la Tabla 3, cuando se ha comparado a cefalosporinas solas o combinadas con un antianaerobio con penicilinas de espectro ampliado con inhibidor de betalactamasas, se han obtenido resultados comparables. Cefepime tiene una actividad al menos similar a la de cefotaxima contra Gram positivos y su cobertura sobre *P. aeruginosa* es comparable a la de ceftazidima.<sup>6</sup> Además es altamente resistente a la hidrólisis por betalactamasas. Aun así, dentro de los organismos resistentes a cefepime destacan *B. fragilis* y enterococo. Dentro del subgrupo de las cefalosporinas de segunda generación destacan cefoxitina y cefotetán por su actividad contra *B. fragilis*. No obstante, hay un creciente número de reportes de cepas de anaerobios que se han tornado resistentes a ambos agentes.<sup>10</sup> En los últimos años ha surgido resistencia por betalactamasas inducibles a las cefalosporinas de tercera generación entre microorganismos como *Enterobacter*, *P. aeruginosa*, *Citrobacter*, *Serratia*, *Acinetobacter* y *Morganella*;<sup>6</sup> estas betalactamasas les confieren resistencia a casi todos los betalactámicos, excepto cefepime y carbapenems. Como se mencionó antes, los inhibidores de betalactamasas como sulbactam, ácido clavulánico y tazobactam ejercen un pobre efecto antagónico sobre estas betalactamasas. Las cefalosporinas tienen como ventaja frente a los aminoglicósidos, la ausencia de efectos tóxicos a nivel renal y auditivo.

### Aminoglicósidos

Los aminoglicósidos otorgan buena cobertura sobre *E. coli*, *Enterobacter*, *P. aeruginosa* y otros Gram negativos habituales en la infección intraabdominal. Se les ha considerado como el tratamiento estándar contra el cual se deben comparar los nuevos agentes. No obstante, su administración acarrea dificultades. En primer lugar está el problema de la

toxicidad, principalmente renal y auditiva. Su frecuencia es muy variable (1-50% aproximadamente) y se ha asociado a edad avanzada, nefropatía previa, más de siete días de tratamiento e hipotensión.<sup>37</sup> La aparición de efectos tóxicos se relaciona con el tiempo de exposición al antimicrobiano, de ahí que en la última década se ha introducido el uso en monodosis diaria, que reduce el tiempo de exposición a altas concentraciones plasmáticas. Esto disminuiría la toxicidad de los aminoglicósidos, hecho que algunos autores han cuestionado.<sup>38</sup> Una estrategia que se ha empleado para obviar este problema, es ajustar la dosificación en cada paciente, para lo que es necesario obtener concentraciones plasmáticas que deben ser interpretadas según un normograma.<sup>37</sup> Esto implica otro obstáculo, el estrecho rango terapéutico que va de 4 a 8 µg/ml, difícil de lograr debido a que al dosificar los aminoglicósidos con frecuencia se estima erróneamente el peso del paciente y al temor a usar dosis altas que potencialmente podrían precipitar una falla renal.<sup>6,39</sup> Por otra parte, los aminoglicósidos no son activos sobre *B. fragilis* y su actividad contra gérmenes sensibles se ve disminuida en condiciones anaeróbicas, ante sustancias reductoras y en medio ácido (condiciones propias de los abscesos intraabdominales). Todo lo anterior, sumado a la disponibilidad de antimicrobianos mejores, hacen que los aminoglicósidos sean considerados actualmente una alternativa de segunda línea.<sup>3,5,20</sup>

### Quinolonas

Son activas contra casi todos los bacilos Gram negativos. Exhiben menor actividad sobre cocos Gram positivos incluyendo *Enterococcus*. En peritonitis se deben asociar a un antimicrobiano que cubra *B. fragilis*.<sup>40</sup> En un estudio multicéntrico, prospectivo y aleatorio, se demostró que la combinación de ciprofloxacino y metronidazol tenía similar eficacia que imipenem/cilastatina, aun cuando se administra por vía oral en el postoperatorio.<sup>7</sup>

### Metronidazol y clindamicina

Ambos han sido considerados como el "gold standard" para tratar anaerobios.<sup>3,5,6,8,10</sup> Clindamicina, además, ofrece cobertura contra Gram positivos, pero produce diarrea en 2 a 20% de los casos, de los cuales casi la mitad se manifiesta como colitis pseudomembranosa.<sup>10</sup> Metronidazol, en comparación, es más seguro y además posee algún grado de actividad sobre Gram negativos. Algunos han recomendado asociar al metronidazol algún agente activo sobre cóceas Gram posi-

tivas microaerófilas (como los betalactámicos), que comúnmente se encuentran en el contexto de infecciones anaerobias polimicrobianas; sin embargo, los esquemas que no las cubren han mostrado buenos resultados en infección intraabdominal (Tabla 3).

#### Carbapenems

Son los betalactámicos de más amplio espectro.<sup>6,10</sup> Poseen pocos efectos adversos, de los cuales, las convulsiones son los más frecuentes, especialmente en pacientes con falla renal. Recientemente han surgido cepas de *P. aeruginosa* resistentes a imipenem en algunos centros de Norteamérica. Meropenem parece ser más seguro y eficaz. Cuando han sido probados en estudios clínicos, se han comparado favorablemente con los esquemas tradicionales y con los nuevos agentes.<sup>32,33</sup> Recientemente, se ha introducido en estudios clínicos un nuevo agente, ertapenem, cuya vida media permite administrarlo una vez al día con buena tolerancia. Su eficacia se ha demostrado comparable a la de piperacilina/tazobactam.<sup>36</sup> Existe actualmente consenso en que deben emplearse como segunda línea de tratamiento debido a su alto costo y a que aún son activos sobre la mayoría de las cepas resistentes a los antimicrobianos tradicionales.

#### Aztreonam

Es un monobactámico seguro para pacientes alérgicos a penicilina o cefalosporinas. Es activo contra bacilos Gram negativos; se recomienda asociarlo a clindamicina para cubrir anaerobios y algunos Gram positivos que no cubre metronidazol.<sup>6</sup>

#### Duración del tratamiento

La conducta que se seguía antiguamente era administrar antimicrobianos por períodos prolongados en el supuesto que los fármacos no llegaban

adecuadamente a zonas desvitalizadas o abscesos en el peritoneo.

A mediados de los ochenta, Stone<sup>17</sup> publicó los resultados de una revisión retrospectiva de más de 2.500 pacientes, de los cuales, la mayoría tenía infección intraabdominal. En ella encontró que al momento de discontinuar los antibióticos y al alta hospitalaria, la temperatura, el recuento de blancos y la fórmula diferencial, eran buenos predictores de la probabilidad de infección recurrente; de esta manera, si un paciente tenía todas las variables mencionadas dentro de rangos normales, la probabilidad de infección recurrente era cero (Tabla 4). Estos resultados ayudaron a limitar la práctica de administrar los antimicrobianos por períodos fijos y prolongados (a veces llegaban a 21 días), pero no definieron cuál debía ser la duración del tratamiento. Por otro lado, el uso de estos criterios no permite limitar el tiempo de terapia en los pacientes que una vez resuelta su infección, persisten con fiebre o leucocitosis, debido a que la respuesta inflamatoria sistémica no necesariamente se resuelve en los mismos plazos que la infección.

Para resolver este problema, se comenzó a evaluar en estudios clínicos la posibilidad de hacer tratamientos cortos y por plazos fijos. En el consenso de la Sociedad de Infectología Quirúrgica, se recomendó que la terapia durara cinco a siete días.<sup>20</sup> Con posterioridad aparecieron publicaciones que proponían cursos menores.<sup>38-40</sup> En un trabajo sobre relaparotomías planificadas en peritonitis, Holzheimer encontró que bastaba un tratamiento corto asociado a la cirugía para esterilizar la cavidad peritoneal.<sup>42</sup> Se sabe que los pacientes más graves tienen una mayor probabilidad de fracaso del tratamiento, por lo que sería razonable prolongar en ese grupo el tratamiento. No obstante, en estos pacientes la duración del tratamiento no ha demostrado reducir la probabilidad de fracaso. Además, el uso prolongado de antimicrobianos se ha identificado como uno de los factores responsables de la aparición de

Tabla 4

#### CRITERIOS PARA PREDECIR LA PROBABILIDAD DE INFECCIÓN RECURRENTE AL SUSPENDER LOS ANTIMICROBIANOS

Temperatura 37,5 ± 0,5	Leucocitos 8500 ± 2500 x mm <sup>3</sup>	Inmaduros < ó = 3%	Probabilidad de infección recurrente (%)
+	-	-	19
+	+	-	3
+	+	+	0

Stone, 1985.<sup>17</sup> Modificado de Nathens y Rotstein, 1994.<sup>41</sup>

+: Significa que el parámetro se considera al suspender los antimicrobianos.

-: Significa que no se consideró el parámetro.

peritonitis terciaria, al reducir la flora microbiana anaeróbica normal del tubo digestivo.<sup>43</sup> En 1994, Schein<sup>9</sup> propuso una estratificación de la duración del tratamiento basado en los hallazgos intraoperatorios de 163 pacientes. Con ello buscaba diferenciar a los pacientes portadores de contaminación, infección y peritonitis secundaria. En su protocolo, demostró que no se producían diferencias en las complicaciones infecciosas ni en la mortalidad de los distintos grupos que definió respecto de lo publicado en otras series (Tablas 5 y 6); sin embargo, este trabajo tenía un número reducido de pacientes en cada grupo. En otro estudio, se demostró que un tratamiento de 24 horas no se asociaba a mayor frecuencia de complicaciones infecciosas que uno de 5 días en pacientes con lesión traumática de víscera hueca abdominal de menos de 6 horas de evolución.<sup>44</sup>

Con esta conducta, se ha demostrado que la fiebre postoperatoria habitualmente se debe a persistencia de un foco abdominal mal drenado en la cirugía o recurrente, o a un foco extraabdominal; no a fracaso del esquema antibiótico.<sup>45</sup> Además, se ha visto que la cavidad peritoneal vuelve a ser estéril a los pocos días de un tratamiento antibiótico postoperatorio y que la fiebre puede persistir debido a la hipercitoquinemia generada por la inflamación peritoneal en resolución.<sup>42,46</sup> De este modo, la presencia de fiebre en el postoperatorio no sería una indicación de continuar, reiniciar o cambiar los antimicrobianos sino más bien de buscar un foco no drenado en la cirugía o fuera del abdomen.<sup>3,20</sup> El

mantener, cambiar o reiniciar un tratamiento antimicrobiano en base a criterios, como fiebre, leucocitosis y fórmula diferencial, no impide la aparición de complicaciones infecciosas, sino más bien, da una falsa sensación de seguridad en el supuesto que el paciente está "cubierto" con antibióticos adecuados.

### Cultivos intraoperatorios

La toma de muestras de exudado peritoneal para cultivo ha sido otro foco de discusión. Se argumentaba que su valor radicaba en ajustar un esquema empírico a los pocos días de iniciado y a que permite conocer la microbiología de cada centro.<sup>47</sup> Con el tiempo se ha visto que los gérmenes que causan peritonitis son ubicuos en todo el mundo y deben ser cubiertos por esquemas empíricos similares. Además, la experiencia ha señalado que los resultados de los cultivos modifican el tratamiento en sólo 8 a 10% de los casos.<sup>10,48,49</sup>

Por otro lado, es inhabitual obtener cultivos positivos para anaerobios debido a que las técnicas corrientes de laboratorio por lo general son incapaces de aislarlos; aun cuando es bien sabido el importante rol que les cabe en la infección.<sup>50</sup>

Por estas razones, en la actualidad no se recomienda realizar cultivos peritoneales de rutina en peritonitis secundaria. Deben reservarse para reoperaciones, para pacientes sometidos a tratamientos antibióticos recientes, en situación de hospitalización prolongada o como medida de vigilancia epidemiológica.<sup>3,5,40</sup>

**Tabla 5**  
**DURACIÓN DEL TRATAMIENTO EN PERITONITIS<sup>9</sup>**

Sólo preoperatorio	Apendicitis, colecistitis e isquemia intestinal no perforadas; perforación traumática de víscera hueca menor a 12 h
24 h	Apendicitis o colecistitis gangrenosa; empiema vesicular
48 h	Peritonitis localizada, perforación traumática de víscera hueca mayor a 12 h
3-5 días	Peritonitis difusa de cualquier causa.

**Tabla 6**  
**RESULTADOS DE TRATAMIENTO AJUSTADO POR HALLAZGOS INTRAOPERATORIOS<sup>9</sup>**

	Preoperatorio n=60	24 h n=32	48 h n=48	3-5 días n=23	Total n=163	Otro estudio* n=330
Infección herida operatoria	2 (3)**	2 (6)	5 (10)	3 (13)	12 (7)	6 (2)
Infección intraabdominal	—	—	1 (2)	1 (4)	2 (1)	32 (10)
Mortalidad	—	1 (3)	1 (2)	1 (4)	3 (2)	27 (8)

\*Solomkin, 1996.<sup>7</sup>

\*\*Valores entre paréntesis son porcentajes.

### CONCLUSIONES

Considerando todo lo antes expuesto, al momento de indicar el tratamiento antimicrobiano de pacientes con peritonitis secundaria, se debe utilizar agentes que cubran adecuadamente *E. coli* y *B. fragilis*. Inicialmente se debe administrar por vía intravenosa, pero se puede considerar el cambio a la vía oral según el agente empleado y la evolución del paciente. La duración del tratamiento no debiera exceder nunca los siete días y probablemente, baste con cinco días en la gran mayoría de los casos (aunque falta mayor evidencia para asegurarlo). La persistencia de signos de actividad inflamatoria al momento de cumplir los plazos del tratamiento, no debiera constituir una indicación de continuar o cambiar los antibióticos, sino más bien de iniciar una búsqueda exhaustiva de un foco infeccioso abdominal o extraabdominal. La toma de cultivos peritoneales se debiera reservar para los pacientes en los que se sospeche que la microbiología de la infección peritoneal puede estar alterada por permanencia prolongada en el hospital, tratamientos antimicrobianos recientes o abdomen operado. El cumplimiento de estos principios, junto con un buen manejo quirúrgico del foco infeccioso y un adecuado apoyo general y nutricional del paciente, permitirán obtener en casos de peritonitis secundaria y terciaria resultados aceptables, al tiempo que se minimizan las complicaciones de un uso indiscriminado de los antimicrobianos disponibles.

### BIBLIOGRAFÍA

- Pacelli F, Doglietto GB, Alfieri S, *et al*: Prognosis in intraabdominal infections: Multivariate analysis on 604 patients. *Arch Surg* 1996; 131: 641-5.
- Schein M, Wittmann DH, Wise L, Condon RE: For debate: abdominal contamination, infection and sepsis: a continuum. *Br J Surg* 1997; 84: 269-72.
- Wittmann DH, Schein M, Condon RE: Management of secondary peritonitis. *Ann Surg* 1996; 224: 10-8.
- Malangoni M: Evaluation and management of tertiary peritonitis. *Am Surg* 2000; 66: 157-61.
- Johnson CC, Baldessarre J, Levison M: Peritonitis: update on pathophysiology, clinical manifestations and management. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 1035-47.
- Mandell: Principles and practice of infectious diseases. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000.
- Solomkin JS, Reinhart HH, Dellinger EP, *et al*: The intraabdominal infection study group. Results of a randomized trial comparing sequential intravenous/oral treatment with ciprofloxacin plus metronidazole to imipenem/cilastatin for intraabdominal infections. *Ann Surg* 1996; 223: 303-15.
- Gorbach SL: Antimicrobial drugs for intraabdominal infections. *Problem General Surg* 1993; 10: 595-603.
- Schein M, Assalia A, Bachus H: Minimal antibiotic therapy after emergency abdominal surgery: a prospective study. *Br J Surg* 1994; 81: 989-91.
- Farber MS, Abrams JH: Antibiotics for the acute abdomen. *Surg Clin North Am* 1997; 77: 1395-417.
- Montravers P, Andremont A, Massias L, Carbon C: Investigation of the potential role of *Enterococcus faecalis* in the pathophysiology of experimental peritonitis. *J Infect Dis* 1994; 169: 821-30.
- Burnett RJ, Haverstock DC, Dellinger EP *et al*: Definition of the role of enterococcus in intraabdominal infection: analysis of a prospective randomized trial. *Surgery* 1995; 118: 716-23.
- Sitges-Serra A, López MJ, Girvent M, Almira S, Sancho JJ: Postoperative enterococcal infection after treatment of complicated intraabdominal sepsis. *Br J Surg* 2002; 89: 361-7.
- Roehrborn A, Thomas L, Potreck O *et al*: The microbiology of postoperative peritonitis. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 1513-9.
- Christou NV, Barie PS, Dellinger EP: Surgical infection society intraabdominal infection study group. *Arch Surg* 1993; 128: 193-9.
- Pelletier SJ, Raymond DP, Crabtree TD *et al*: Outcome analysis of intraabdominal infection with resistant Gram positive organisms. *Surg Infect* 2002; 3: 11-9.
- Stone HH, Bournef AA, Stinson LD: Reliability of criteria for predicting persistent or recurrent sepsis. *Arch Surg* 1985; 120: 17-20.
- Pusajo JF, Bumaschny E, Doglio GR: Postoperative intraabdominal sepsis requiring reoperation: value of a predictive index. *Arch Surg* 1993; 128: 218-23.
- Hofstetter SR, Pachter HL, Bailey AA, Coppa GF: A prospective comparison of two regimens of prophylactic antibiotics in abdominal trauma: cefoxitin versus triple drug. *J Trauma* 1984; 24: 307. Abstract.
- Bohnen JM, Solomkin JS, Dellinger EP: Guidelines for clinical care: antiinfective agents for intraabdominal infection: a surgical infection society policy statement. *Arch Surg* 1992; 127: 83-9.
- Solomkin JS, Miyagawa CI: Principles of antibiotic therapy. *Surg Clin North Am* 1994; 74: 497-17.
- Fry DE: Noninvasive imaging tests in the diagnosis and treatment of intraabdominal abscesses in the postoperative patient. *Surg Clin North Am* 1994; 74: 693-709.
- Sawyer RG, Rosenlof LK, Adams RB, May AK, Spengler MD, Pruett TL: Peritonitis in the 1990s: changing pathogens and changing strategies in the critically ill. *Am Surg* 1992; 58: 82-7.
- Pelz RK, Hendrix CW, Swoboda SM *et al*: Double-blind placebo-controlled trial of fluconazole to prevent Candidal infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg* 2001; 233: 542-8.
- Wilson SE, Nord CE: Clinical trials of extended spectrum penicilin/beta-lactamase inhibitors in the treatment of intraabdominal infections. European and North American experience. *Am J Surg* 1995; 169: 21s-6s.

26. Crowley B: Antibiotic therapy and peritonitis. *Lancet* 2001; 357: 396.
27. Dupont H, Carbon C, Carlet J: Severe generalized peritonitis study group. Monotherapy with a broad-spectrum beta-lactam is as effective as its combination with an aminoglycoside in treatment of severe generalized peritonitis: a multicenter randomized controlled trial. *Antimicrob Ag Chem* 2000; 44: 2028-33.
28. Walker AP, Nichols RL, Wilson RF: Efficacy of a beta-lactamase inhibitor combination for serious intraabdominal infections. *Ann Surg* 1993; 217: 115-21.
29. Yellin AE, Heseltine PN, Berne TV: The role of *Pseudomonas* species in patients treated with ampicillin and sulbactam for gangrenous and perforated appendicitis. *Surg Gynecol Obstet* 1985; 161: 303-7.
30. Sirinek KR, Levine BA: A randomized trial of ticarcillin and clavulanate versus gentamicin and clindamycin in patients with complicated appendicitis. *Surg Gynecol Obstet* 1991; 172: 30-5.
31. Polk HC, Fink MP, Laverdiere N: Prospective, randomized study of piperacillin/tazobactam therapy of surgically treated intraabdominal infection. *Am Surg* 1993; 59: 598-605.
32. Brismar B, Malmborg AS, Tunevall G: Piperacillin-tazobactam versus imipenem-cilastatin for treatment of intraabdominal infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36: 276-73.
33. Niinikoski L, Havia T, Alhava E: Piperacillin/tazobactam versus imipenem/cilastatin in the treatment of intraabdominal surgical infections. *Surg Gynecol Obstet* 1993; 176: 255-61.
34. Ravichandran D, Karran SE, Paliet A, Davey PG, Karran SJ: Monotherapy versus combination therapy in serious intraabdominal infections: a prospective randomized study. *Br J Surg* 1994; 81: 75.
35. Maltezou HC, Nikolaidis P, Lebesii E *et al*: Piperacillin/tazobactam versus cefotaxime plus metronidazole for treatment of children with intraabdominal infections requiring surgery. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 20: 643-6.
36. Solomkin JS, Choe KA, Christou NV: A prospective, randomized, blinded study of ertapenem vs piperacillin/tazobactam for intraabdominal infection. Presented at the Surgical Infection Society 21st Annual Meeting May 3-5, 2001.
37. Santucci RA, Krieger JN: Gentamicine for the practicing urologist: review of efficacy, single daily dosing and switch therapy. *J Urol* 2000; 163: 1076-84.
38. Chuck SK, Raber SR, Rodvold KA, Areff D: National survey of extended interval aminoglycoside dosing. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 433-9.
39. DiPiro JT *et al*: Pharmacodynamics of antimicrobial therapy in surgery. *Am J Surg* 1996; 171: 615-22.
40. Bohnen JM: Antibiotic therapy for abdominal infection. *World J Surg* 1998; 22: 152-7.
41. Nathens A, Rotstein O: Therapeutic options in peritonitis. *Surg Clin North Am* 1994; 74: 677-91.
42. Holzheimer RG, Schein M, Wittmann DH: Inflammatory mediators in plasma and peritoneal exudate of patients undergoing staged abdominal repair (STAR) for severe peritonitis. *Arch Surg* 1995; 130: 1000-6.
43. Wittmann DH, Schein M: Let us shorten antibiotic prophylaxis and therapy in surgery. *Am J Surg* 1996; 172: 26s-32s.
44. Kirton OC, O'Neill PA, Kestner M, Tortella B: Perioperative antibiotic use in high-risk penetrating hollow viscus injury: a prospective randomized, double blind, placebo-control trial of 24 hours versus 5 days. *J Trauma* 2000; 49: 822-32.
45. Wittmann DH: Operative and nonoperative therapy of intraabdominal infections. *Infection* 1998; 26: 335-41.
46. Elsakar R, Johnson DA, Younes Z, Oldfield EC: Antimicrobial treatment of intraabdominal infections. *Diag Dis* 1998; 16: 47-60.
47. Wilson SE, Huh J: In defense of routine antimicrobial susceptibility testing of operative site flora in patients with peritonitis. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 254-7.
48. Bilik R, Burnweit C, Shandling B: Is abdominal cavity culture of any value in appendicitis? *Am J Surg* 1998; 175: 267-70.
49. Mosdell DM, Morris DM, Voltura A: Antibiotic treatment for surgical peritonitis. *Ann Surg* 1991; 214: 543-9.
50. Avery NB, Rotstein OD: Therapeutic options in peritonitis. *Surg Clin North Am* 1994; 74: 677-92.
51. Dougherty SH: Antimicrobial culture and susceptibility testing has little value for routine management of secondary bacterial peritonitis. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 258-61.