

11209
79
Set.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**Hospital General "Dr. Dario Fernández Fierro"
I. S. S. S. T. E.**

**"USO DE ANTIMICROBIANOS EN
APENDICITIS AGUDA COMPLICADA"**

**TESIS DE POSTGRADO
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN CIRUGIA GENERAL
P R E S E N T A I
DR. ERNESTO LUCINO TAPIA ORTEGA**



ISSSTE

México, D. F.

1992

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E .

INTRODUCCION	1
ANTECEDENTES	2
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	19
JUSTIFICACION	19
HIPOTESIS	20
OBJETIVO	20
MATERIAL Y METODOS	20
CRITERIOS DE INCLUSION	21
CRITERIOS DE EXCLUSION	21
CRITERIOS DE ELIMINACION	21
RESULTADOS	23
CONCLUSIONES	25
BIBLIOGRAFIA	26

I N T R O D U C C I O N .

Con 80 años de inicio de la era de la cirugía aséptica y -- más de 40 años de experiencia con antimicrobianos, el cirujano -- se encuentra con que las complicaciones de los casos de apendicitis aguda siguen presentándose, ésto debido a múltiples factores como son: Error diagnóstico, diagnóstico tardío o manejo previo con antibióticos y analgésicos entre otros. Las consecuencias de rivadas de ésto, aumentan las molestias del enfermo, prolongan -- la estancia intrahospitalaria y representan aumentos significati vos en gasto de dinero y tiempo de atención para la institución.

Los reportes recientes y el conocimiento de la bacteriolo-- gía probable de las infecciones de pared y cavitarias en los --- casos de apendicitis aguda complicada, nos obligan a comparar -- esquemas de antibióticos ya protocolizados en nuestro medio; --- como son la asociación de: Penicilina sódica cristalina y metronidazol; Ampicilina, metronidazol y gentamicina; Cefotaxima y me tronidazol, valorando su eficacia en base a la evolución clínica, recuperación, tiempo de estancia intrahospitalaria y a la presen cia o no de complicaciones postoperatorias en los pacientes.

A N T E C E D E N T E S .

El concepto de que sustancias derivadas de un microorganismo vivo pueden matar a otro (antibiosis) es casi tan antiguo --- como la misma ciencia microbiológica. Más aún, la aplicación de la terapéutica antibiótica, sin saber que era tal, es mucho más antigua.

Los chinos ya conocían hace más de 2500 años las propiedades terapéuticas de la cáscara enmohecida de la soja aplicada a carbuncos, forúnculos e infecciones similares, y usaban este material como tratamiento standard de estos trastornos.

Durante muchos siglos la literatura médica ha ofrecido descripciones de efectos beneficiosos de la aplicación, a las infecciones, de tierra y diversos vegetales, en su mayoría probablemente fuentes de mohos y bacterias formadoras de antibióticos.

Los primeros investigadores que reconocieron las potencialidades clínicas de los microorganismos como agentes terapéuticos fueron Pasteur y Joubert, que registraron sus observaciones y --- conjeturas en 1877. Notaron que los bacilos del ántrax crecían rápidamente cuando se inoculaban en orina esterilizada, pero no se multiplicaban y morían pronto si una de las bacterias "comunes" del aire se introducía en la orina al mismo tiempo. El mismo tipo de experimento en animales produjo resultados similares.

Dichos autores comentaron que la vida destruye a la vida --- entre las especies inferiores, más aún que en los animales y vegetales superiores, y llegaron a la sorprendente conclusión de --- que los bacilos del ántrax podían administrarse al animal en --- gran número sin enfermarlo, siempre que le dieran al mismo tiempo bacterias "ordinarias". Declararon que esta observación podía significar una gran promesa para la terapéutica.

El uso clínico de agentes antibióticos representa la aplicación práctica, controlada y dirigida de fenómenos que se producen en forma natural y continua en los suelos, los desechos sanitarios, el agua y otros hábitats naturales de los microorganismos. Durante los últimos años del siglo pasado y los primeros del actual, varias sustancias antimicrobianas se demostraron en cultivos bacterianos y algunas incluso se probaron clínicamente pero se descartaron porque resultaron altamente tóxicas.

La era moderna de la quimioterapia de la infección empezó con el uso clínico de la sulfanilamida, en 1936. La "edad de oro" de la terapéutica antimicrobiana comenzó con la producción de la penicilina a gran escala en 1941, este compuesto fue sometido a ensayos clínicos limitados por primera vez. Aunque el desarrollo de los primeros antibióticos se debió a la venturosa casualidad, se ha procurado seguir desde el descubrimiento de la estreptomina por Schatz, Bugie y Waksman (1944) hasta ahora, un método cuidadosamente planeado y trazado en forma científica para la investigación de nuevas sustancias de este tipo. Estos 40 años de desarrollo y producción de antibióticos nos ha llevado a la introducción de docenas de agentes antimicrobianos de notable utilidad clínica.

Aproximadamente el 30% de todos los pacientes hospitalizados reciben uno o más tratamientos con antibióticos, y millones de infecciones potencialmente fatales se han curado. Pero al mismo tiempo estos agentes farmacéuticos figuran entre los peores usados de todos los que están a disposición del médico práctico.

Uno de los resultados del uso generalizado de los agentes antimicrobianos es la aparición de gérmenes antibiótico-resistentes, que a su vez creó la necesidad cada vez mayor de nuevas drogas.

La historia de los agentes antimicrobianos ha sido entonces dinámica, caracterizándose por la constante aparición de nuevos desafíos seguidos de investigación, descubrimiento y producción de nuevas drogas.

El cuadro de apendicitis aguda sigue siendo la urgencia — quirúrgica más frecuente en nuestro medio, así mismo las complicaciones que se presentan (Perforación, absceso apendicular, absceso de pared, infección de herida quirúrgica, absceso pélvico, peritonitis localizada o difusa, sepsis) derivados del mismo, requieren de un manejo antimicrobiano adecuado.

El conocimiento del cuadro clínico en los casos de apendicitis aguda desde la anatomía hasta sus complicaciones y manejo — quirúrgico permiten al cirujano general, establecer un tratamiento quirúrgico y antimicrobiano óptimo. Lo anterior favorece una pronta recuperación de los pacientes reduciendo los días de estancia intrahospitalaria y el costo en la atención de los mismos.

A continuación describiré algunas consideraciones generales sobre bacteriología, efectos de la perforación, antibioticoterapia y tasa de mortalidad en la apendicitis aguda. Omitiré lo referente a anatomía, frecuencia, incidencia, cuadro clínico, diagnóstico y manejo quirúrgico por ser del conocimiento del cirujano general.

BACTERIOLOGIA.— La apendicitis aguda no se asocia con ningún invasor bacteriano, viral o protozoario específico. La bacteriología del órgano inflamado es la de la flora intestinal normal, sugiriendo una invasión secundaria del tejido lesionado a partir — de la luz del intestino. En un estudio detallado efectuado por — Pieper y col. (1982) de la bacteriología de 50 apéndices inflamados se aislaron aerobios y anaerobios en todos los casos. Se ha—

llaron bacterias anaerobias con más frecuencia que aerobias (141 versus 96 aislados). La *Escherichia coli* fue la bacteria aerobia más común (47 de 50 pacientes). Diez pacientes también alojaban - otros bacilos aerobios gramnegativos incluyendo *Klebsiella*, *Proteus* y *Pseudomonas*. Se hallaron enterococos (*Streptococcus faecalis* y *S. faecium*) en 15 pacientes y estreptococos (*S. mitior*, *S. milleri* y *S. salivarius*) en 21 pacientes. De las cepas anaerobias predominó el *Bacteroides fragilis*. Los cocos anaerobios grampositivos fueron los siguientes en frecuencia, mientras que se cultivó *Clostridium perfringens* en 9 pacientes..(17).

EFFECTOS DE LA PERFORACION.- El apéndice puede perforarse en cualquier sitio, pero más frecuentemente la perforación ocurre a lo largo del borde antimesentérico. Luego de la perforación, puede formarse un absceso localizado en la fosa ilíaca derecha o en la pelvis y puede producirse una peritonitis difusa. Que la peritonitis permanezca localizada o se generalice depende de muchos factores, incluyendo la edad del paciente, la virulencia de las bacterias invasoras, la velocidad con la cual ha progredido la - patología dentro del apéndice y la posición del apéndice.

Habitualmente se dice que la localización más pobre de la infección ocurre en lactantes, debido al hecho de que el epiplón del niño es delgado y menos capaz de formar una vaina protectora alrededor del apéndice inflamado. Una explicación más verosímil es que es más probable que se demore el diagnóstico en lactantes. Algo similar ocurre en gerontes. En el tipo no obstruido de apendicitis aguda, la enfermedad tiene un curso comparativamente limitado y el peritoneo tiene bastante tiempo para que se formen -- adherencias inflamatorias. En contraste, en la forma obstructiva aguda, la rapidez del proceso deja poco tiempo para que se desa-

rollen adherencias defensivas antes de la súbita inundación de contenido infectado. Es más probable que un apéndice situado en posición retrocecal o pelviana forme un absceso local que uno en posición preileal o subcecal. (17).

ANTIBIOTICOTERAPIA.- Antes de la era antibiótica, la sepsis era una complicación común luego de una apendicectomía. Las tasas de infección de la incisión varían de aproximadamente un 5% en casos de inflamación temprana a un 75% si el apéndice estaba gangrenoso o perforado. Otras complicaciones sépticas -abscesos pelvianos, abscesos subfrénicos, piema portal y septicemia- eran comunes en casos avanzados y responsables de gran parte de la mortalidad por esta enfermedad.

Estudios controlados han demostrado el indudable valor de los antibióticos, por vía sistémica o tópica. Everson y col. hallaron que la incidencia de infección de la incisión en apéndices gangrenosos o perforados disminuyó de 16 de 19 casos en un grupo control a 9 de 30 casos que recibieron cefaloridina sistémica.

Bates y col., en un estudio en 1974 de 200 pacientes al azar entre controles y aquellos que recibieron ampicilina en polvo tópica, demostraron que la tasa de infecciones de la incisión disminuyó del 16 al 3%. En aquellos casos con peritonitis, 9 de 14 casos control (64%) se infectaron, comparados con 2 de 15 pacientes (13%) que recibieron ampicilina tópica. (17).

El manejo de sólo los microorganismos anaerobios es altamente efectivo para prevenir el desarrollo de una sepsis posoperatoria (Gettrup, 1980; Pinto y Sanderson, 1980; Rodgers y col., 1979; Willis y col., 1976). El metronidazol solo por vía endovenosa, probablemente sea una profilaxis suficiente en casos de apendici-

tis temprana, pero cuando el apéndice está gangrenoso o perforado, se obtienen mejores resultados usando un antibiótico de amplio espectro contra los microorganismos aerobios combinado con metronidazol. En un estudio controlado, Saario y col. (1983) no pudieron demostrar diferencias entre la cefuroxima y gentamicina en combinación con metronidazol; en 42 pacientes con peritonitis debida a perforación del apéndice en quienes se empleó al azar -- ambas asociaciones, hubo 4 infecciones de la incisión en cada -- grupo.

TASA DE MORTALIDAD.— El notable efecto de los antibióticos sobre la tasa de mortalidad por sepsis está bien ilustrado en -- las estadísticas relacionadas con apendicitis.

Hasta 1938, ocurrían más de 3000 decesos/año por apendicitis aguda en Inglaterra y Gales; hacia 1945 la cifra había disminuido a 1774, a 498 en 1964 y a 375 en 1969. Hacia 1980, los decesos anuales sumaron sólo 179 casos.

Las estadísticas citadas por uno de los cirujanos más expertos de la época, cuando no se disponía de antibióticos, son de gran interés; Gray Turner (1955), revisando más de 2500 apendicectomías personales, halló una mortalidad del 0.68% en casos de apendicitis aguda temprana. Sin embargo, la cifra fue de casi un 10% en casos con peritonitis localizada y del 29% en casos con peritonitis difusa. La mortalidad global en toda la serie fue del 3.5%.

Peltokallio y Tykka (1981) encontraron 29 decesos en su revisión de 1018 apendicectomías (0.27%). En el grupo no perforado la tasa fue del 0.12% y en el grupo perforado del, 1.18%. (17).

Pieper y col. (1982) hallaron solo 2 decesos en su revisión de 1018 apendicectomías (0.2%). (17).

ANTIBIOTICOS DE ELECCION EN CIRUGIA GENERAL.

Tradicionalmente el médico considera los aspectos de la bioquímica de las bacterias y su interacción con los antimicrobianos, como un conocimiento puramente teórico, sin ninguna aplicación práctica inmediata y más bien, como producto de erudición. Esta opinión es puramente superficial y errónea.

El conocimiento de la alteración fisiológica de las bacterias cuando se ponen en contacto con los antimicrobianos, así como su relación con los procesos farmacocinéticos y farmacodinámicos del huésped son fundamentalmente útiles ya que, de ellos depende hacer un uso apropiado de esas sustancias, así como, la obtención de los efectos terapéuticos deseados. Es frecuente por ejemplo, que se administren dos o más antimicrobianos que tienen el mismo espectro y mecanismo de acción; el resultado no es mejor que el obtenido con uno solo de ellos, y en cambio sí existe la posibilidad de incrementar los efectos tóxicos que cada uno presenta individualmente.

Los mecanismos de acción de los diferentes antimicrobianos sobre diferentes estructura bacterianas, son los siguientes:

- 1.- Síntesis de la pared celular.
- 2.- Funcionamiento de la membrana citoplasmática.
- 3.- Síntesis de proteínas.
- 4.- Funcionamiento de los ácidos nucleicos.
- 5.- Metabolismo intermediario por antagonismo.

PENICILINAS: Este grupo de antibióticos poseen como característica común en su estructura química, un anillo tiazolidínico unido a un anillo beta-lactámico, a los que se les unen cadenas laterales, que son las responsables de muchas de las propiedades farmacológicas y antimicrobianas. Su mecanismo de acción antibacteriana tiene lugar en la última fase de la síntesis de la pared celular, esto es, en el entrecruzamiento de las cadenas lineales del mucopéptido. Esta es la llamada reacción de transpeptidación, donde se forma un enlace peptídico. Además de la enzima de transpeptidación (transpeptidasa), las bacterias sensibles contienen otras enzimas susceptibles de ser inhibidas por los beta-lactámicos, mecanismos que aún hoy no están suficientemente entendidos en todos sus detalles. Sin embargo, se ha demostrado que existen diversas proteínas fijadoras de penicilina, cuyas propiedades seguramente influyen en la resistencia o sensibilidad que presente determinado microorganismo.

La resistencia a beta-lactámicos puede ser consecuencia de la ruptura del anillo beta-lactámico o de las alteraciones en los sitios blanco (proteínas fijadoras de penicilina), sobre los que actúan estos antibióticos. La principal causa de resistencia a la penicilina y otros fármacos beta-lactámicos son diversas enzimas que hidrolizan el anillo beta-lactámico, transformando la penicilina en ácido peniciloico. Esta enzima se encuentra en bacterias gram positivas como gram negativas. El diferente comportamiento de esas bacterias contra los beta-lactámicos se deriva del tipo de enzima producida, esto es: la beta lactamasa de las bacterias gram positivas son extracelulares, inducibles y con alta afinidad por sus substratos. Por el contrario, las beta-lactamasas de gram negativos se producen en cantidad más pequeña, son

constitutivas y tienen una menor afinidad por sus substratos. La membrana externa de las bacterias gram negativas constituye, además, una barrera de permeabilidad que impide el acceso de los antibióticos a los sitios donde pudiera ejercer su acción inhibitoria.

Las penicilinas naturales (susceptible a la penicilinasas) -- como la bencilpenicilina, la penicilina G o la fenoximetilpenicilina se utilizan en algunas enfermedades infecciosas concomitantes de un enfermo quirúrgico. Las aminopenicilinas de espectro más amplio, son utilizadas con poca frecuencia, entre estas se encuentra la ampicilina que a bajas concentraciones es activa -- contra gram negativos como Shigella, Salmonella, Proteus y E. coli, alcanza niveles adecuados en la bilis y secreciones intestinales, sin embargo, la presencia de fenómenos de hipersensibilidad o alergia en los pacientes, así como la aparición de cepas resistentes ha condicionado la restricción de su uso, de igual manera que sus congéneres como la amoxicilina, hetaciclina y ciclacilina.

La carbenicilina y ticarcilina son químicamente similares -- a la ampicilina, su espectro bacteriano incluye a la Pseudomona aeruginosa, Proteus indol-positivos y algunas cepas de enterobacter. Ante la aparición de cepas resistentes a la carbenicilina -- es recomendable asociarla a un aminoglucósido como la gentamicina, la tobramicina o la amikacina, sobre todo en infecciones intrahospitalarias por Pseudomonas, con lo que se ha obtenido actividad sinérgica y retardo en la aparición de resistencia. La ticarcilina es mucho más activa que la carbenicilina pero mucho -- más costosa, es útil en pacientes inmunodeprimidos.

En las infecciones intrahospitalarias estafilocócicas resis

tentes a las penicilinas naturales, se utilizan cloxacilina y dicloxacilina.

DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACION.

- 1.- Penicilina G sódica cristalina 100 000 a 200 000 u.i./kgr/día en dosis fraccionada cada 4-6 Hrs. (4), ó de 6 a 30 millones de u.i. en dosis fraccionada cada 4 Hrs. (7), i.v. ó i.m.
- 2.- Ampicilina 100 a 200 mgrs/kgr/día en dosis fraccionada cada 6 Hrs. i.v., i.m. ó por vía oral.
- 3.- Dicloxacilina 50 a 100 mgrs/kgr/día en dosis fraccionada cada 6 Hrs. por vía oral en casos no graves, pudiendo administrarse i.v. ó i.m. de acuerdo a la gravedad - del caso a dosis de 100 a 200 mgrs/kgr/día fraccionada cada 6 Hrs.
- 4.- Carbenicilina: usualmente se administra a dosis de 24 a 40 grs por día (400-600 mgrs/kgr/día), fraccionada cada 4 Hrs. i.v.

CEFALOSPORINAS: El mecanismo de acción antibacteriana tiene lugar en la última fase de la síntesis de la pared celular, esto es, en el entrecruzamiento de las cadenas lineales del mucopéptido, análogo al de las penicilinas, difiriendo de éstas en un núcleo 7 aminocefalosporínico.

El espectro antimicrobiano de las cefalosporinas varía según la generación de estos fármacos.

Las cefalosporinas de primera generación, son muy activas -- contra microorganismos gram positivos (con excepción de los enterococos, estafilococos resistentes a la meticilina y neumococos -

resistentes a la penicilina), pero solo tiene actividad moderada sobre microorganismos gram negativos.

Las cefalosporinas de segunda generación son un tanto más activas contra las bacterias gram negativas y bastante activas con las bacterias gram positivas.

Las cefalosporinas de tercera generación son mucho más activas contra bacterias gram negativas, incluso las Enterobacteriaceae y, -a veces- Pseudomonas, pero en general mucho menos activas contra las gram positivas. Su administración parenteral tanto de las de segunda y tercera generación, pueden permitir concentraciones eficientes en líquido cefalorraquídeo y es una alternativa en contra de bacterias anaerobias incluyendo a Bacteroides fragilis.

DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACION.

- 1.- Cefamandol: para infecciones severas los adultos pueden recibir 1 a 2 g. cada 4-6 Hrs., i.v. ó i.m.
- 2.- Cefotaxima: Dosis en niños 50-100 mg/kg/día en dosis fraccionadas cada 6 Hrs., por vía endovenosa lenta (10-15 minutos). Adultos 1 gr. endovenoso cada 6 Hrs., aplicado directo y lento. El tratamiento debe sostenerse 7 a 10 días. (4).

AMINOGLUCOSIDOS: Los antibióticos aminoglucósidos tienen -- rápida acción bactericida; actúan directamente sobre el ribosoma bacteriano, donde inhibe la síntesis de proteínas y disminuye la fidelidad de la traducción del código genético. Para llegar al ribosoma, las drogas deben transportarse a través de la membrana celular. El principal sitio intracelular de acción de los aminoglucósidos es la subunidad 30 S. La actividad antibacteriana se

ejerce principalmente contra bacilos aerobios gram negativos. Su acción contra las bacterias gram positivas es limitada. La seria toxicidad es una limitación importante de la utilidad de los aminoglucósidos y el mismo espectro de toxicidad es común a todos los miembros del grupo.

La kanamicina, es un antibiótico de elección en infecciones por E. coli, Klebsiella, Proteus y Enterobacter.

La gentamicina es el aminoglucósido más utilizado. La diferencia fundamental con la kanamicina es su acción contra Pseudomona aeruginosa.

La amikacina, el primer aminoglucósido semisintético, es un producto de la semisíntesis de la kanamicina. A lo cual le confiere un mayor espectro (Ps. aeruginosa, Providencia, Klebsiella), es quizás la más nefro y ototóxica.

DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACION.

- 1.- Gentamicina: 3-5 mg/kg/día, i.v. ó i.m.
- 2.- Amikacina: 15 mg/kg dos veces al día, i.m.
- 3.- Kanamicina: En adultos hasta 8 g. por vía oral cada 6 - 8 Hrs. La dosis parenteral es de 15 mg/kg/día en dos o tres dosis iguales, la cantidad total durante el tratamiento no debe exceder de 15 g. (4, 7).

ERITROMICINA: Las eritromicinas se consideran como fármacos de espectro intermedio, considerados en su mayoría como parte de un grupo denominado "macrólidos" que poseen un anillo lactónico macrocíclico en donde se agregan a la cadena lateral azúcares variados y complejos. Son antibióticos que cubren el mismo espectro que la penicilina natural. Su principal indicación es en aque

llos pacientes que presentan hipersensibilidad a las penicilinas. Es el antibiótico de elección contra microorganismos como: *Bordetella pertussis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*, -- *Campylobacter fetus* y *Ureaplasma urealyticum*, y en preparación de ólon.

DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACION.

Dosis de 0.5 a 1 g. cada 6 a 8 Hrs., por vía oral. (4, 7).

CLORANFENICOL: El cloranfenicol es el único antimicrobiano de amplio espectro de aparición natural. Está constituido por un anillo bencénico, el cual es responsable al menos de los fenómenos tóxicos hematológicos. Su unión a la subunidad 50 S se lleva a cabo con una proporción de 1:1 entre número de ribosomas y número de moléculas de cloranfenicol. Su acción inhibitoria se origina por su fijación cercana al sitio que muestra actividad de peptidil transferasa, impidiendo la formación del enlace peptídico de la cadena proteica en crecimiento.

Ha sido de elección en infecciones por *Salmonella typhi*, -- sin embargo, debido a la aparición de anemia aplásica, aunque -- muy poco común en nuestro medio, se ha restringido su uso. Sin embargo ha renacido el interés en el cloranfenicol al descubrir que la mayoría de las cepas de *Bacteroides fragilis* son susceptibles a este fármaco, por lo que es utilizado en cirugía gastrointestinal.

DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACION.

Es de 50 a 100 mg/kg/día en 4 dosis. Por vía oral ó parenteral. (4,7,10).

5-NITROIMIDAZOLES: Estos derivados son muy semejantes al producto original metronidazol. Todos tienen una amplia acción antimicrobiana, antiparasitaria y antimicótica. Se absorbe muy bien por vía oral y se distribuye con facilidad en muchos tejidos y líquidos orgánicos, pasa la placenta y difunde al líquido cefalorraquídeo. Se elimina por la orina.

El mecanismo de acción de estos productos es por inhibición de la producción de iones hidrógeno en la reacción del sistema del piruvato. Los 5-nitroimidazoles por su alto potencial "redox" bloquean la etapa hidrogenésica. La acción amebicida requiere que los fármacos sean pasados al interior de la célula y reduce al grupo 5-nitro; este al final se une al ADN separando las cadenas de la hélice e impidiendo su reacomodo. Esta acción es la responsable de la capacidad mutagénica de estos productos, ya que se bloquea la transcripción.

Sus indicaciones son: Amibiasis intestinal y extraintestinal; tricomoniasis. Infecciones por anaerobios y por Gardnerella vaginalis.

DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACION.

1.- Metronidazol: 30-40 mg/kg/día cada 8 Hrs., durante 10 días consecutivos. (4,7).

SULFONAMIDAS: Las sulfonamidas tienen gran variedad de actividad antimicrobiana contra microorganismos gram positivos y gram negativos. Ejercen un efecto bacteriostático en el cuerpo, y los mecanismos de defensa celular y humoral del huésped son esenciales para la eliminación final de la infección.

Las sulfonamidas son análogos estructurales y antagonistas competitivos del ácido paraaminobenzoico (PABA), y por ello pro-

viene la utilización bacteriana normal de PABA para la síntesis de ácido fólico, las sulfonamidas son, inhibidores competitivos de la enzima bacteriana responsable de la incorporación del PABA al ácido dehidropteroico, el precursor inmediato del ácido fólico.

Uno de los agentes más activos que ejerce efectos sinérgicos es la trimetoprima. Este compuesto es un inhibidor potente y selectivo de la dehidrofolatorreductasa microbiana, la enzima que reduce dehidrofolato a tetrahidrofolato. Esta forma reducida del ácido fólico es la que se requiere para las reacciones de transferencia de un carbón. La administración simultánea de estas drogas introduce así bloqueo secuencial en la vía por la cual los microorganismos sintetizan tetrahidrofolato a partir de moléculas precursoras.

DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACION.

Se puede dosificar tomando como base la trimetoprima (trimetoprim). 8-10 mg/kg/dfa cada 12 horas. (4,7).

Bibliográficamente en los últimos años, se pondera el uso de cefalosporinas de segunda y tercera generación, como son: -- cefamandole, cefoxitina y cefotaxima, reportándose a la vez, es estudios comparativos entre los mismos, en base a dosis únicas y continuadas.

Hall J.C. y col., reportan los resultados obtenidos con la administración de moxalactam profiláctico preoperatorio, en un triple estudio comparativo sobre eficacia en dosis simple (1 gr i.v.) y 8 dosis (1 gr. i.v. cada 6 Hrs.) en 1027 pacientes, que sufrieron cirugía abdominal contaminada; los resultados fueron de 5.4% (28/519) y 6.1% (31/508) de heridas infectadas respectiu

vamente, no encontrando diferencia significativa en la incidencia de otras complicaciones y concluyendo, que una simple dosis de moxalactam es tan efectiva como su administración durante 48 Hrs cuando se intenta prevenir la infección después de cirugía abdominal contaminada. (11).

En base a lo anterior, se puede pensar y hasta llegar a concluir, que estamos viviendo la era de las cefalosporinas, las cuales han merecido su popularidad para profilaxia perioperatoria, debido a su amplio espectro de actividad y seguridad.

Las cefalosporinas de tercera generación, más propiamente cefotaxima han mejorado la actividad antibacteriana contra Pseudomona y Bacteroides fragilis, pero existen riesgos de rápida resistencia en Staphylococcus aureus, Streptococcus viridans y otros gram positivos. (6).

De acuerdo a Feliciano V.D. y Spjut-Patrinely (1990) los antibióticos se utilizan básicamente en 3 categorías separadas de pacientes quirúrgicos:

CATEGORIA I. Preoperatoris profilácticos: los cuales se emplean cuando hay peligro de introducir contaminación bacteriana en el curso de una operación por demás "limpia". La operación en esta categoría limpia-contaminada incluye los casos en los que se secciona o abre un órgano o cavidad que contiene bacterias, por ejemplo: gastrectomía, colectomía y colecistectomía con exploración de vías biliares. En este grupo los abscesos cavitarios son raros y la incidencia de infecciones de la herida disminuye, cuando se administran antibióticos profilácticos durante la intervención.

CATEGORIA II. Tratamiento: En pacientes con infecciones establecidas de abdomen, después de intervenciones quirúrgicas de

urgencia e electivas. En esta categoría medidas complementarias, sustitutivas (lavado peritoneal continuo, tratamiento abierto de la peritonitis) no demuestran igual o mayor éxito comparativamente con el uso de antibióticos adecuados y drenaje, si está indicado.

CATEGORIA III. Traumatismos abdominales, fundamentalmente - en heridas penetrantes, en donde la contaminación bacteriana es obligada al tiempo de administrar antibióticos, no considerándose profilácticos, ya que el retraso en la presentación, diagnóstico y tratamiento quirúrgico puede establecer infección. (6).

PLANTAMIENTO DEL PROBLEMA.

Dada la frecuencia de apendicitis aguda complicada en el Hospital General "Dr. Dario Fernández Fierro" es necesario, un manejo quirúrgico y antimicrobiano adecuado para su resolución satisfactoria.

En la actualidad el cuadro básico de medicamentos con el que cuenta el ISSSTE, en lo que respecta a antimicrobianos, se ha mantenido sin cambios. Contamos con la misma "batería de antibióticos (Ampicilina, metronidazol, PSC, sulfas y más recientemente cefotaxima) sin que se hallan tomado en consideración los nuevos productos que han salido al mercado y, cuyas propiedades clínicas y farmacológicas han comprobado su eficacia.

Los esquemas que se manejan actualmente en el Institute deben ser analizados para demostrar que aún siguen siendo eficaces, ya que el comportamiento de las bacterias como ya se ha descrito, tienden a presentar resistencia cíclicamente hacia los antibióticos con los que se controlan y erradican de un organismo, planteando la interrogante de cuál será en el futuro?, el manejo a seguir.

JUSTIFICACION.

Dada la frecuencia de apendicitis aguda complicada en nuestra unidad hospitalaria, es importante analizar los antimicrobianos con los que se cuenta actualmente en el cuadro básico, de esta forma, adecuar los mismos a los pacientes con dicha patología esto permitira, elegir el esquema óptimo para cada uno de ellos, lo cual a su vez, influira en una mejor recuperación y evolución clínica de los pacientes permitiendo, un tiempo de estancia intra

hospitalaria menor y una recuperación adecuada.

H I P O T E S I S .

El uso y asociación de antimicrobianos en pacientes con apendicitis aguda complicada mejora la evolución y recuperación clínica de los mismos, disminuyendo las complicaciones postoperatorias (infección de herida quirúrgica, abscesos de pared, abscesos residuales, sepsis, etc.) así mismo, lográndose una estancia intrahospitalaria menor.

O B J E T I V O .

Analizar cual es el esquema antimicrobiano óptimo para el manejo del paciente con apendicitis aguda complicada.

Determinar cual de los siguientes 3 esquemas da los mejores resultados: A.- Penicilina sódica cristalina + metronidazol.

B.- Ampicilina + metronidazol + gentamicina.

C.- Cefotaxima + metronidazol.

Observar cual de los 3 esquemas permite obtener una mejor evolución clínica y una pronta recuperación.

M A T E R I A L Y M E T O D O S .

El presente estudio se realizó en el servicio de Cirugía general del Hospital General "Dr. Dario Fernández Fierro" ISSSTE, en el periodo comprendido del 10. de Marzo al 30 de Septiembre de 1992 y bajo los siguientes criterios:

CRITERIOS DE INCLUSION:

1.- Pacientes sometidos a intervención quirúrgica de urgencia

a secundaria a apendicitis aguda.

- 2.- Pacientes del sexo femenino y masculino.
- 3.- Pacientes con edad de 15 a 50 años.
- 4.- Pacientes atendidos en el servicio de Cirugía general.
- 5.- Pacientes con historia clínica completa.

CRITERIOS DE EXCLUSION:

- 1.- Pacientes con endocrinopatía.
- 2.- Pacientes con nefropatía.
- 3.- Pacientes con enfermedad pulmonar.
- 4.- Pacientes con cardiopatía.
- 5.- Pacientes con procesos degenerativos.
- 6.- Pacientes con SIDA.
- 7.- Pacientes con discrasia sanguínea.
- 8.- Alergia a los medicamentos en estudio.

CRITERIOS DE ELIMINACION:

- 1.- Pacientes que requirieron de procedimientos quirúrgicos mayores.
- 2.- Error diagnóstico.
- 3.- Muerte transoperatoria.
- 4.- Muerte postoperatoria.
- 5.- Pacientes que se trasladaron a otra unidad en el postoperatorio.

En este protocolo de investigación se estudio un grupo de pa-
cientes que fueron sometidos a manejo quirúrgico de urgencia por
apendicitis aguda, previa selección conforme a los criterios de -
inclusión, exclusión y eliminación de manera aleatoria. Se reali-

zó evaluación preoperatoria que incluyó: Interrogatorio, exploración física completa, toma de signos vitales y exámenes de laboratorio y gabinete. Se les administró asociaciones de antimicrobianos en 3 esquemas observándose, la evolución postoperatoria y si se presentaron o no complicaciones durante el mismo.

R E S U L T A D O S .

En el período comprendido del 1o. de Marzo al 30 de Septiembre de 1992, se realizaron 1075 cirugías de las cuales 819 (76.18%) fueron programadas y 256 (23.82%) fueron de urgencia. (Tabla 1).

De los 256 procedimientos de urgencia 147 (57.42%) correspondieron a casos de apendicitis aguda y 109 (42.58%) a otros casos. (Tabla 2)

De los casos de apendicitis aguda 50 (34.02%) fueron complicados, correspondiendo 32 casos (64%) al sexo masculino y 18 casos (36%) al sexo femenino. (Gráfica I)

La edad mínima fue de 15a. y la máxima de 49a. con un promedio de edad de 25a. (desviación estándar de 6.10).

La distribución en quinquenios, fue de la forma siguiente: de 15 a 19 años, 10 casos (20%); de 20 a 24 años, 13 casos (26%); de 25 a 29 años, 18 casos (36%); de 30 a 34 años, 3 casos (6%); de 35 a 39 años, 4 casos (8%); de 40 a 44 años, 1 caso (2%); de 45 a 49 años, 1 caso (2%). (Gráfica II)

De los 50 casos los hallazgos transoperatorios fueron los siguientes: 18 casos (36%) apéndice gangrenoso; 13 casos (26%) - apéndice abscedado; 11 casos (22%) apéndice perforada con peritonitis localizada y 8 casos (16%) apéndice perforado con peritonitis difusa.

Se instauró tratamiento antibiótico en el 100% de los casos manejándose 3 esquemas diferentes, divididos en 3 grupos (A, B y C). (Tabla 3)

Correspondieron al Grupo A, 12 casos (24%); al Grupo B, 30 casos (60%) y al Grupo C, 8 casos (16%). Cabe señalar, que en --

ninguno de los casos se determinó el peso del paciente y que las dosis en todos los casos, se usaron en forma estandarizada, sin tomar en consideración las dosis en mg/kg/día. (Tabla 4) (Gráfica III)

En 9 casos (18%), se administró metronidazol preoperatoriamente y en 10 casos (20%) en el transoperatorio. En el Grupo A - en 3 casos (25%) se administró cefotaxima al completar el primer esquema.

Se presentó infección de herida quirúrgica en 11 casos (16%) distribuidos de la siguiente forma: Grupo A, 6 casos (54.6%); -- Grupo B, 3 casos (27.3%) y Grupo C, 2 casos (18.1%).(Gráfica IV) Se presentaron 4 casos (8%) de abscesos de pared, los cuales se incluyeron en el Grupo A. (Gráfica V)

El promedio de estancia intrahospitalaria fue de 9 días -- (desviación estándar de 3.1), siendo el mayor de 23 días y el menor de 5 días. La estancia intrahospitalaria por grupo fue de la siguiente forma: Grupo A, 23 días el mayor y 15 días el menor; - Grupo B, 12 días el mayor y 5 días el menor; Grupo C, 15 días el mayor y 8 días el menor.

La asociación de ampicilina, metronidazol y gentamicina -- (Grupo B), fue el que brindó los mejores resultados en cuanto a evolución clínica y recuperación del paciente, seguido de la asociación de cefotaxima y metronidazol (Grupo C). En el Grupo A -- fue en el que mayores complicaciones postoperatorias se presentaron y mayor estancia intrahospitalaria requirieron los pacientes.

CONCLUSIONES .

1. Los antimicrobianos con los que se cuenta en el cuadro básico de medicamentos, son eficaces en el manejo de los pacientes con apendicitis aguda complicada.

2. La terapia antimicrobiana con la que se maneja a los pacientes de este estudio, contribuyó a una buena evolución clínica y pronta recuperación de los mismos, lo que se traduce en una estancia intrahospitalaria menor y menor gasto para la institución.

3. Debemos de plantear la interrogante... ¿Qué sucedera, - cuando las bacterias hallan desarrollado resistencia a los antimicrobianos empleados en este estudio?

¿Qué manejo terapéutico podremos ofrecerle a nuestros -- pacientes con apendicitis aguda complicada a otro tipo de patología?

4. Es necesario considerar la entrada a cuadro básico de medicamentos del ISSSTE, a productos de reciente salida al mercado y de eficacia clínica y farmacológica comprobada.

INTERVENCIONES QUIRURGICAS REALIZADAS DEL
1 DE MARZO AL 30 DE SEPTIEMBRE DE 1992.
HOSPITAL GENERAL "DR. DARIO FERNANDEZ".

TIPO	No.	%
ELECTIVAS	819	76.18
URGENCIAS	256	23.82
TOTAL	1,075	100.00

Tabla 1.

INTERVENCIONES QUIRURGICAS DE URGENCIA.

TIPO	No.	%
A. aguda.	147	57.42
Otras urg.	109	42.58
Total	256	100.00

Tabla 2.

ESQUEMAS ANTIMICROBIANOS UTILIZADOS.

Grupo A: PSC + Metronidasol.
Grupo B: Ampicilina + Metronidazol + Gentamicina.
Grupo C: Cefotaxima + Metronidazol

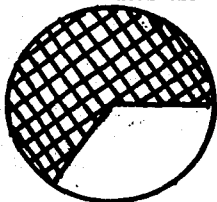
Tabla 3.



DOSIFICACION Y VIAS DE ADMINISTRACION.

Grupo A: PSC	5 millones u.i	I.V.	c/4 hrs.
Metronidazol	500 mg	I.V.	c/8 hrs.
Grupo B: Ampicilina	1 gr.	I.V.	c/6 hrs.
Metronidazol	500 mg.	I.V.	c/8 hrs.
Gentamicina	80 mg.	I.V.	c/12 hrs.
Grupo C: Cefotaxima	1 gr.	I.V.	c/6 hrs.
Metronidazol	500 mg.	I.V.	c/8 hrs.

Tabla 4.

DISTRIBUCION DE CASOS SEGUN EL SEXO.

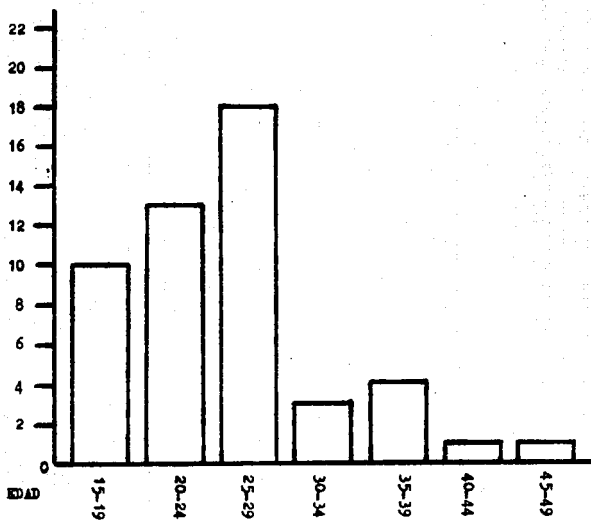


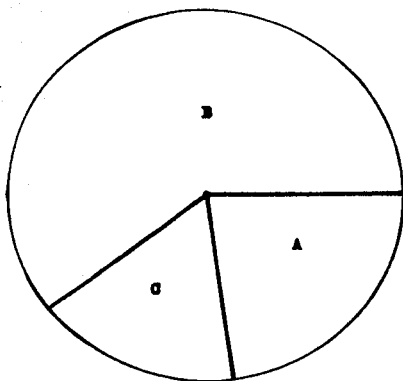
	Sexo masculino	32 casos	64%.
	Sexo femenino	18 casos	36%.

Gráfica I.

No. CASOS

Gráfico X

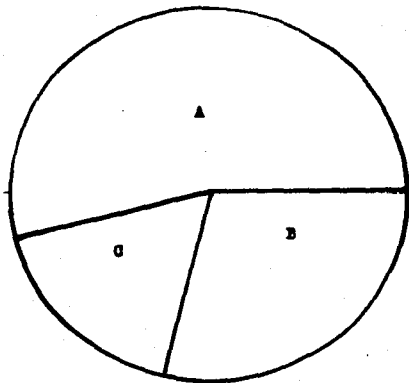




GRUPO A:	12 casos	24%
GRUPO B:	30 casos	60%
GRUPO C:	8 casos	16%

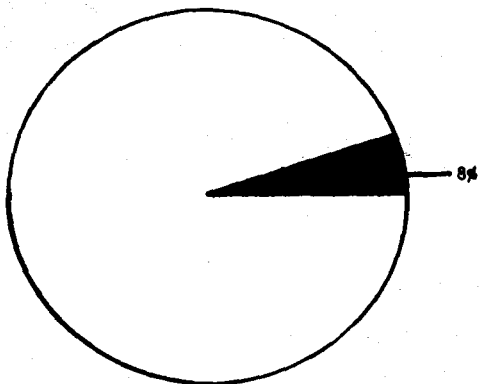
Gráfica III

INFECCION DE HERIDA Qx.



GRUPO A: 6 casos 54.6%
GRUPO B: 3 casos 27.3%
GRUPO C: 2 casos 18.1%

Gráfica IV



ABSOROS DE PAREM.

Gráfica V

B I B L I O G R A F I A .

1. Altemier W.A., Burke J.P., Pruitt and Cols. "Manual on - control of Infections in Surgical Patients. Philadelphia J.B. Lippincott. 29-30. 1976.
2. Berne TV, Yellin AE, Appleman MD, et al. "Surgically --- treated gangrenous or perforated appendicitis: a comparison of aztreonam and clindamycin versus gentamicin and - clindamycin" *Ann Surg* 205: 133. 1987.
3. Berne TV, Yellin AE, Appleman MD, et al. "Antibiotic --- management of surgically treated gangrenous or perfora--- ted appendicitis: comparison og gentamicin and clindamy- oin versus cefamandole versus cefoperazone" *Am J Surg.* - 144: 8. 1982.
4. Calderón Jaime Ernesto. "Aplicación Clínica de Antibió- ticos y quimioterápicos". Ed. Méndez Cervantes. 1987.
5. Danish Multicenter Study Group MC: A Danish Multicenter study: "Cefoxitin versus ampicillin + metronidazole in -- perforated appendicitis". *Br J Surg* 71:144. 1984.
6. Feliciano V.D., and Vicky Spjut Patrinely. "Antibióticos pre, intra y postoperatorios". *Clin Quir Nort Am.* Vol. 3; 699-713. 1990.
7. Goodman y Gilman. "Las bases farmacológicas de la terapé- utica". Ed. Panamericana. 6a. Ed. 1062-1196. 1982.
8. Gripenberg L., Nuutinen P., He J., et al: "Tobramycin - olindamycin versus cephalothin-cephalexin in the treat- ment of appendicular peritonitis". *Z Kinderchir* 34: 227. 1981.
9. Guggenbichler JP, Kefler J, Allenberger P: "The influen-

- ce of third-generation cephalosporins on the aerobic intestinal flora". *Infection* 13:5 137. 1985.
10. Gutiérrez Samperio César. "Fisiopatología quirúrgica del aparato digestivo". Ed. Manual Moderno. 358-371. 1982.
 11. Hall JG., Watts J.M., Press L., and cols. "Single dose - antibiotic prophylaxis in contaminated abdominal surgery" *Arch Surg.* Feb. 159 (2); 244-47. 1989.
 12. Heseltine PN., Yellin AE., Appleman MD, et al: "Imipenem therapy for perforated and gangrenous appendicitis". -- *Surg Gynecol Obstet.* 162:43. 1986.
 13. Heseltine PN., Yellin AE., Appleman MD, et al: "Perforated and gangrenous appendicitis: an analysis of antibiotic failures". *J Infect Dis* 148: 322. 1983.
 14. Kahlmeter G., Dahlager JI.,: "Aminoglycoside toxicity- a review of clinical studies published between 1975 and -- 1982". *J antimicrob Chemother* 13 (Suppl A): 9. 1984.
 15. Lau WY, Fan ST, Chu KW, et al: "Cefoxitin versus gentamicin and metronidazole in prevention of post-appendicectomy sepsis: a randomized, prospective trial". *J Antimicrob Chemother* 18: 613. 1986
 16. Lau WY, Fan ST, Chu KW, et al: "Randomized, prospective, and double-blind trial of new beta-lactams in the treatment of appendicitis". *Antimicrob Agents Chemother* 28: - 639. 1985.
 17. Maingot, Schwartz-Ellis. "Operaciones Abdominales". Ed. Panamericana. 8a. Ed. 1224-54. 1989.
 18. Ondrosz, P. Laca L., Pubeska J. " Personal experience, - with surgical treatment of peritonitis difuse after perforated appendicitis". *Rozh Chir;* Dec, 68 (112) P 785-90. 1989.

19. Schwartz Seymour y cols. " Principios de Cirugia". Ed. -
Mc Graw Hill. 4a. Ed. 1987.
20. Seco J.L., Ojeda E., Regullon G. and cols. "Combined ---
topial and systemic antibiotic prophylaxis in acute ---
appendicitis". Am J Surg. Feb. 159 (2); 226-30. 1990.
21. Sefi T.A., Awady H.M. and cols: "Systemic plus local me-
tronidazole and cephalosporins in complicated appendicitis:
a prospective controlled trial". J.R. Coll Surg Edin., -
Feb 34 (1); 13-16. 1989.