

Nuevo Agente Betalactámico en el manejo de la sepsis intra-abdominal: Estudio de Fase III, doble ciego y randomizado del Ertapenem vs. Piperacilina/Tazobactam

Dr. Eduardo Barboza*, Dr. Joseph Solomkin**, Dr. E.J. Goldstein+,
Dr. Mario del Castillo#, Dr. Ramón Alvarado#, Dr. Aurelio Barboza##,
Dra. Hedy Teppler++ ,

RESUMEN

Se evalúa la eficacia clínica y de seguridad de un nuevo agente betalactámico de amplio espectro de nombre químico ertapenem (MK-0826) para la mayoría de gérmenes patógenos de infección intra-abdominal. Sus características farmacocinéticas y el espectro antimicrobiano conocido permite el uso potencial de dosis única diaria en el tratamiento de infecciones bacterianas aeróbicas y anaeróbicas. Este es un sub grupo de pacientes tratados en un estudio multinacional, prospectivo, randomizado, controlado y doble ciego para comparar la seguridad y eficacia del ertapenem con la piperacilina/tazobactam en pacientes operados por infección intra-abdominal complicada de Abril de 1998 a Octubre de 1999, de acuerdo con las normas de la IDSA/FDA. 20 pacientes nacionales fueron evaluados de un total de 623 pacientes en 17 países. La apendicitis aguda perforada fue la patología más frecuente en ambos grupos. El índice de curación fue discretamente mayor en el grupo del ertapenem (100% vs 88%), sin haberse documentado ninguna falla clínica. El presente estudio nos muestra la eficacia del ertapenem, en dosis única de 1 gr/día, siendo equivalente a la piperacilina/tazobactam de 3.375 gr cada seis horas en el manejo de las infecciones intra-abdominales. La tolerancia y seguridad fueron similares en ambos grupos. No se presentaron efectos secundarios, ni hubo mortalidad. Los resultados de esta investigación indican que el ertapenem puede ser la opción terapéutica que permita descartar la necesidad de combinar antibióticos o el uso de multidosis en las infecciones intra-abdominales.

PALABRA CLAVE: Sepsis intra-abdominal, ertapenem, piperacilina/tazobactam.

* Profesor Principal del Departamento Académico de Cirugía de la Universidad Peruana Cayetano Heredia.

** Departamento de Cirugía de la Universidad de Cincinnati, USA.

+ Director del Laboratorio Alden. Santa Mónica, California, USA

Departamento de Cirugía del Hospital Nacional Cayetano Heredia

Médico Serumista de la Marina de Guerra del Perú.

++ Investigadora de Enfermedades Infecciosas Laboratorios Merck, Pensylvania, USA.

SUMMARY

The clinical and safety efficacy of a new wide spectrum beta-lactam agent for most pathogen intra-abdominal infection germs is evaluated herein. Its chemical name is Ertapenem (MK-0826). Its pharmacokinetic characteristics and the known antibacterial spectrum enable the potential use of one daily dose in the treatment of infections by aerobic and anaerobic bacteria. This is a sub-group of patients that have been treated within a multinational, prospective, randomized, controlled and double-blind study, to compare the safety and efficacy of ertapenem (100% vs 88%) with piperacillin/tazobactam in patients that have undergone surgery due to complicated intra-abdominal infection, from April 1998 to October 1999, pursuant to the IDSA/FDA standards. Twenty local patients were evaluated from a total of 623 patients in 17 countries. Acute perforated appendicitis was the most frequent pathology in both groups. The recovery ratio was slightly higher in the group, which was administered ertapenem, with no documented clinical failure. This study shows the efficacy of ertapenem in the treatment of intra-abdominal infections using a single 1-gr/day dose, equivalent to 3.375 gr of piperacillin/tazobactam every six hours. Tolerance and safety were similar in both groups. No side effects, or mortality cases were registered. The results of this study indicate that ertapenem might be the therapeutic option to discard the combination of antibiotics or the use of multiple doses in intra-abdominal infections.

KEY WORD: Sepsis, intra-abdominal, ertapenem, piperacillin/tazobactam.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones intra-abdominales complicadas son las infecciones quirúrgicas más frecuentes. La gran mayoría de ellas requieren de manejo quirúrgico para el control de la enfermedad; sin embargo, la terapia antimicrobiana es un elemento indispensable para el mejor resultado del tratamiento. (1,2). Cuando las bacterias del tracto gastrointestinal comprometen la cavidad peritoneal, la infección resultante usualmente es de tipo polimicrobiana, tanto bacterias gram positivas como gram negativas, aeróbicas, facultativas y anaeróbicas, estreptococos y enterococos y muchos anaerobios gram positivos, debiendo tenerse en consideración la interacción sinérgica de organismos gram negativos productores de endotoxinas y el *Bacteroides fragilis*. (3,4)

En el pasado, los estudios de evaluación de nuevos antibióticos para el manejo de sepsis intra-abdominal incluían los aminoglicósidos y la clindamicina, como combinación control (los aminoglicósidos para los aerobios y la clindamicina para los anaerobios) (5,6); sin embargo, los efectos secundarios de los aminoglicósidos han obligado al uso de las nuevas cefalosporinas de tercera y cuarta generación que tienen buen efecto contra las enterobacterias, incluyendo los anaerobios. (7,8)

Estudios previos de clindamicina asociada a aztreonam por nuestro grupo, demostraron que era una combinación altamente efectiva en el manejo de la sepsis intra-abdominal. Todos los estudios anteriores exigen el uso repetido de tres a cuatro veces diarias y combinando agentes para el control de la infección. (9)

El ertapenem, inicialmente conocido como MK-0826 Merck & Co. Inc., ha sido investigado por nuestro grupo y en 17 países (Estados Unidos, Canadá, México, España, Suiza, Alemania, Bélgica, Francia, Italia, Rusia, Sudáfrica, Colombia, Guatemala, Brasil, Chile, Venezuela y Argentina). (Anexo A) (10-12)

MATERIAL Y MÉTODOS:

Se enrolaron 20 pacientes mayores de 18 años de edad con el diagnóstico presuntivo de infección intra-abdominal complicada; definida ésta como infección intra-abdominal que requirió tratamiento quirúrgico por presencia de peritonitis o absceso intra-abdominal. El estudio se condujo de acuerdo a la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas y a la Administración de Alimentos y Drogas (IDSA / FDA). Este protocolo de estudio fue revisado y aprobado por los Comités de Ética del Hospital Nacional Cayetano Heredia y de la Universidad Peruana Cayetano Heredia y el consentimiento informado fue obtenido de cada paciente. Todos los pacientes fueron intervenidos quirúrgicamente y cultivos de pus abdominal para aerobios y anaerobios fueron tomados al inicio de la intervención, antes de iniciar la terapia antibiótica. (Cuadro 1)

Ningún paciente con historia de anafilaxis o alergias importantes fueron admitidos en el presente estudio. Los pacientes fueron controlados hasta seis semanas después del tratamiento quirúrgico. Fueron excluidos los pacientes con score mayor de 30 en la evaluación Apache II o pacientes que se encontraban con tratamiento antibiótico por otra infección o en terapia inmunosupresiva y en pacientes con clearance de creatinina de menos de 30 mL por minuto. Igualmente, transaminasas en seis veces su valor o recuento de plaquetas menor de 75,000 x mm³, así como mujeres embarazadas.

Cuadro 1.- CARACTERISTICAS DEL ESTUDIO

- Este es un sub grupo de análisis de pacientes tratados en un estudio clínico comparativo, multinacional y doble ciego realizado desde Abril de 1998 a Octubre de 1999 de acuerdo con las normas establecidas por la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas y la Administración de Alimentos y Drogas (IDSA/FDA).
- Los pacientes elegidos fueron mayores de 18 años con signos y síntomas de infección intra-abdominal.
 - Pacientes operados o que se hayan realizado un drenaje percutáneo del foco infeccioso recientemente.
- Los pacientes fueron randomizados 1:1 para recibir ertapenem un gramo IV una vez al día, o piperacilina/tazobactam, 3.375 gramos cada 6 horas.
- La randomización fue: Apendicitis complicada sin peritonitis generalizada versus otras infecciones y score de APACHE II < 15 vs > 15.
- La respuesta clínica y microbiológica fue fijada en 4-6 semanas post terapia en pacientes que fueron evaluados clínica y microbiológicamente.
- La evaluación microbiológica requirió la presencia de al menos un patógeno susceptible a ambas drogas en estudio; en pacientes que fueron evaluados y tuvieron infecciones polimicrobianas en las cuales hubo patógenos susceptibles y resistentes y fueron incluidos en todos los análisis.
- La Vancomicina fue permitida en pacientes con resistencia a los patógenos gram positivos. En estos casos, todos los patógenos gram positivos fueron considerados de tener resultados microbiológicos indeterminados.

Una enfermera farmacéutica se encargó de la randomización y de los antibióticos, preparando la droga en forma ciega, pero no administrando el tratamiento ni evaluando a los pacientes. Los pacientes fueron randomizados (1:1) para recibir ertapenem un gramo una vez al día con infusiones de placebo cada seis horas o piperacilina/tazobactam a razón de 3.375 gramos cada seis horas. La terapia antibiótica se dio por un mínimo de cuatro días y un máximo de catorce. Se permitió el uso de la Vancomicina si se reportaba la presencia de enterococo o estafilococo aureus, metilicina resistente.

Cultivo para gérmenes aeróbicos y anaeróbicos fueron tomados al inicio de cada procedimiento. La susceptibilidad *in vitro* para gérmenes aeróbicos del ertapenem y la piperacilina/tazobactam fueron realizados en laboratorio local, utilizando los discos de difusión standard o los test de MIC siguiendo las guías del NCCLS. Otra muestra para gérmenes anaeróbicos fueron enviados por un medio de transporte adecuado a los Laboratorios Alden, Santa Mónica, California, Estados Unidos. (Cuadro 1)

Todos los pacientes incluidos en el presente estudio recibieron el consentimiento informado y después de haber firmado fueron asignados a uno de los dos tratamientos randomizados. El evaluador no sabía del antibiótico utilizado.

Todos los pacientes fueron operados bajo técnicas standard en ambos grupos, habiéndose controlado el proceso séptico por operaciones adecuadas.

RESULTADOS:

Se evalúa a 20 pacientes; 11 pacientes en el grupo ertapenem y 9 en el grupo piperacilina/tazobactam con una proporción similar de hombres y mujeres. La edad media fue de 36 en el grupo del ertapenem y de 29 en el grupo de la piperacilina/tazobactam. La mayoría de pacientes, 9 en cada grupo, calificó menos de 15 en el score APACHE II. La

apendicitis aguda perforada y no perforada fue el mayor grupo de patología estudiado. 3 pacientes con patología vesicular fueron incluidos. La infección polimicrobiana 91% en el grupo ertapenem y 78% en el grupo piperacilina/tazobactam. El promedio de días de tratamiento fue de 11 para el grupo de ertapenem y 10 para el grupo de piperacilina/tazobactam. (Tabla 1)

Los gérmenes más frecuentemente aislados fueron *Bacteroides fragilis* 98%, *E. coli* más de 80%, *Clostridium* más del 90%, especies *Eubacterium* 100%, otras enterobacterias 70% (Tabla 2).

La susceptibilidad mostró excelente actividad del ertapenem para un amplio grupo de anaerobios patógenos, similar a la piperacilina/tazobactam. El índice de curación al momento de discontinuar la terapia endovenosa mostró una mejor respuesta para el grupo ertapenem, confirmándose la eficacia en la evaluación de control ambulatoria. (Tabla 3)

Todos los pacientes en ambos grupos se recuperaron y no hubo mortalidad operatoria.

Ningún paciente presentó síntomas que obliguen a suspender la terapia. Hubo discreto incremento de las transaminasas ALT y AST en el 5% que reversionó al terminar el tratamiento antibiótico.

DISCUSIÓN:

Las infecciones intra-abdominales se presentan con gran frecuencia siendo fundamentalmente de origen comunitario. Barlett en 1973 demostró por estudios bacteriológicos que las infecciones intra-abdominales son característicamente polimicrobianas, que incluyen bacterias aeróbicas y anaeróbicas; esto fue observado en modelos animales experimentales a los cuales se les generó cuadros de sepsis intra-

Tabla 1. Características demográficas, de enfermedad y tratamiento de pacientes tratados y enrolados en el Perú.

Características	Ertapenem N = 11	Pip-Tazobactam N = 9
Mujeres – n(%)	5 (45)	4 (44)
Edad		
Media (rango de años)	36 (21-79)	29 (22-52)
Edad > 65 años – n (%)	2 (18)	0 (0)
Score APACHE II – n (%)		
< 15	9 (82)	9 (100)
> 15	2 (18)	0 (0)
Lugar de la infección – n (%)		
Apéndice	8 (73)	9 (100)
Colon	0 (0)	0 (0)
Otros	3 (27)	0 (0)
Infección polimicrobiana – n (%)	10 (91)	7 (78)
Infección post operatoria al ingreso – n (%)	0 (0)	0 (0)
Media (rango) días de terapia	11 (9-15)	10 (9-15)

Tabla 2. Perfil de susceptibilidad de patógenos aislados de pacientes tratados en el Perú

Patógeno	N° de pruebas	% susceptibilidad a :	
		Ertapenem	Pip-Tazob.
Grupo B. fragilis	23	22 (96)	23 (100)
E. coli	15	14 (93)	8 (53)
Clostridium	9	9 (100)	7 (78)
Eubacterium	9	9 (100)	9 (100)
Bilofilia wadsworthia	5	4 (80)	4 (80)
Otras enterobacterias	5	5 (100)	2 (40)

Pip-Tazob.= Piperacilina/Tazobactam

Tabla 3. Porcentajes de curación° en pacientes enrolados en el Perú

Población	Evaluación	n/N	Ertapenem		Pip/Tazob.		
			%	(95%CI)	n/N	%	(95% CI)
Microevaluable	DCIV	10/10	100	(69, 100)	7/8	88	(47, 100)
	Test de curación	10/10	100	(69, 100)	7/8	88	(47, 100)
Micro MITT	Test de curación	10/10	100	(69, 100)	8/9	89	(52, 100)

n/N, número de pacientes curados/Total de pacientes; DCIV, Completaron terapia de estudio; MITT, modificado intent-to-treat.
° Combinación clínica y microbiológica para pacientes microevaluables.

abdominal, demostrándose que en periodos tempranos es sumamente frecuente la presencia de bacterias gram negativas como la E. coli causante de alta mortalidad. En cambio, en los estadios tardíos, el predominio en el que hubo desarrollo de abscesos, los gérmenes causantes fueron las bacterias anaerobias, especialmente el B. fragilis. Ese estudio fue complementado con terapia antimicrobiana específica disminuyendo la mortalidad y la formación de abscesos. (5,13-15)

El tratamiento de las infecciones intra-abdominales exige el control del foco infeccioso por cirugía y el control de la infección residual con antibioticoterapia. (1,2)

En cuanto al manejo quirúrgico, éste tiene como objeti-

vo erradicar el foco de la infección por técnicas establecidas de sutura, resección con o sin anastomosis, exteriorización y drenaje más el lavado mecánico, este procedimiento ha sido realizado clásicamente por laparotomía y en los últimos tiempos se han incorporado las técnicas de laparoscopia y el drenaje percutáneo con TAC y Ecografía, mejorando la calidad de vida de los pacientes.

El segundo aspecto de manejo es el relacionado al uso de antibióticos, el cual ha variado a lo largo de los años de acuerdo a la sensibilidad, resistencia, efectos adversos, costo, etc. Para la selección de antibióticos debe considerarse el llamado índice de riesgos, ya que la terapia inicial se realiza en forma empírica, de acuerdo a la posible flora de una in-

fección comunitaria donde el germen responsable más frecuente es la *E. coli* o si se tratara de una infección nosocomial donde se hace presente la pseudomona o el enterococo. Igualmente, se debe tener presente el uso de antibióticos previamente administrados, así como la extensión locoregional o generalizada de la infección. (5-9,14,16)

Otros factores de riesgo a tener en cuenta son aquellos cuadros clínicos que ponen en mayor riesgo al paciente como el shock séptico, pacientes con Apache > 15, cirróticos, pacientes con insuficiencia renal crónica, EPOC ó pacientes que tienen los mecanismos de defensa comprometidos (neutropenia < 1000 mm³, corticoterapia, quimioterapia + radioterapia pre-operatoria., etc.).

Durante los últimos 30 años se han ido modificando los esquemas de antibioticoterapia utilizándose combinaciones de clindamicina con aminoglicósidos, las que se convirtieron en la terapia de oro en la década del 80, desplazando a las cefalosporinas de primera generación y a la combinación de éstas con aminoglicósidos.

Esta combinación clindamicina + aminoglicósidos obtuvo éxito por encima del 88%; sin embargo, el uso de los aminoglicósidos demostró tener efectos adversos de nefrotoxicidad y ototoxicidad; todos ellos, la gentamicina, tobramicina, netilmicina y la amikacina han probado ser muy efectivos con gran sensibilidad a las bacterias entéricas y mejor aún en el caso de la amikacina que tiene menor resistencia. (5,9,17,18)

En un afán por evitar los efectos tóxicos a nivel renal y auditivo, salió al mercado el aztreonam, un betalactámico sintético con efecto antibacteriano de gram negativos aeróbicos. Nuestra experiencia, combinándolo con la clindamicina y comparándola con la combinación amikacina - clindamicina demostró tener un efecto benéfico, similar en ambos casos, pero con ausencia total de toxicidad renal. (9)

Los nuevos betalactámicos como el Imipenen que tiene espectro antiaerobio y antianaerobio así como el meropenem y la piperacilina ingresaron al mercado con gran suceso para ser utilizados como droga única en los procesos sépticos del abdomen.

Estudios que realizamos con Guerra en modelos de sepsis intra-abdominal, comparando el imipenen con la combinación clindamicina-gentamicina, se obtuvieron resultados similares en ambos grupos pero sin efectos nefrotóxicos en el grupo del imipenen (19). Tiene la gran ventaja de no producir resistencia y se indica fundamentalmente en pacientes con infección abdominal nosocomial y en peritonitis terciarias. (7,16,19)

La llegada de un nuevo antibiótico es siempre esperanzadora; así en la presente experiencia con ertapenem, nuevo agente betalactámico de amplio espectro, se ha podido demostrar actividad bactericida rápida con espectro antiaerobio (*E. coli*) y antianaerobio (*B. fragilis*) resistentes a las betalactamasas Amp C y BLEAs

(11). Una característica que lo distingue es la larga semi vida del agente, lo que permite su administración una vez al día. En nuestro estudio los pacientes, en su gran mayoría con cuadros complicados de apendicitis aguda y otros del árbol biliar, fueron precisamente modelos aceptados para evaluar la actividad antibacteriana in vivo de agentes de amplio espectro como el ertapenem y la piperacilina/tazobactam. La enfermedad es común y por lo general se presenta en población joven con bajo riesgo de mortalidad.

Ambos grupos fueron similares en cuanto al sexo, edad, tipo de infección y valoración Apache. Todos los pacientes fueron operados por laparotomía. En ambos grupos se documentó infección polimicrobiana comunitaria, con predominio de anaerobios del tipo *Bacteroides fragilis* y *clostridium* y de *E. coli*, entre los gérmenes aerobios. Todos los pacientes se recuperaron, sin presentar efectos adversos y no requirieron reintervención. No hubo mortalidad.

En la experiencia acumulada de Solomkin (12), de 633 pacientes en 57 centros de 18 países, se demostró una vez más que en el 84.6% de las infecciones abdominales se debieron a infección polimicrobiana, gram negativos y anaerobios, siendo las más frecuentes la *E. coli*, *B. fragilis*, *Bacteroides spp* y *clostridium spp* (Tabla 4). En 65 pacientes del grupo ertapenem se aisló enterococo, contra 32 del grupo piperacilina/tazobactam siendo la respuesta terapéutica mejor en el grupo ertapenem. En nuestra experiencia, pacientes que tuvieron enterococos y fueron tratados con ertapenem, al igual que los pacientes tratados con piperacilina/tazobactam, el resultado final fue similar a pesar de los patrones de susceptibilidad.

En los casos en que se cultive enterococo o pseudomona aureoginosa, podría despertar la idea del uso de antibióticos específicos; sin embargo, como lo hemos podido demostrar, la presencia de pseudomonas a pesar de encontrarse entre el 5-20% en cultivos peritoneales, no obliga al cambio de terapia específica a menos que el hemocultivo fuera positivo igualmente a pseudomona. Asimismo, de documentarse la presencia del enterococo, el cambio de antibiótico sólo se debe considerar si aquel crece en el cultivo como bacteria única e igualmente se documenta en el hemocultivo y fundamentalmente en pacientes de alto riesgo. (6,20)

Un detalle importante a comentar es el de la necesidad de la toma de cultivo al momento de la intervención quirúrgica porque si bien es cierto que con el tratamiento empírico se obtiene buenos resultados en la mayor parte de pacientes, éste puede desmejorar con mayor mortalidad, desarrollo de abscesos y mayor número de reoperaciones, debido a resistencia bacteriana que puede ser detectada a través del estudio de sensibilidad alrededor del tercer día del post-operatorio y así cambiar la terapia antibiótica, con lo que se logra mejorar el pronóstico si se compara con los pacientes a los que no se le hizo el cambio de terapia antibiótica alcanzando mortalidades 3 veces mayor. (21-26)

Finalmente, queremos enfatizar la importancia del ade-

Tabla 4.- MICROORGANISMOS AISLADOS DE CULTIVOS ABDOMINALES DE PACIENTES OPERADOS

	Ertapenem (n = 203)	Piperacilina/Tazobactam (n = 193)
Bácilos gram negativos facultativos aerobios		
E. Coli	147	132
Enterobacter spp	8	12
Klebsiella spp	26	26
Acinetobacter spp	7	7
P. aeruginosa	25	26
Proteus spp	12	5
Otros	10	23
Anaerobios		
Clostridium spp	67	63
Eubacterium spp	42	29
Peptostreptococcus spp	36	26
Bacteroides fragilis	74	68
Otros Bacteroides spp	148	158
Fusobacterium spp	16	11
Bilophila spp	31	27
Prevotella spp	25	15
Otros	40	36
Cocos gram positivos aeróbicos		
Enterococcus no específicos	31	16
Enterococcus faecalis	26	17
Enterococcus faecium	8	4
Staphylococcus aureus	5	3
Otros Staphylococcus spp	11	11
Streptococcus spp	40	49
Viridians Streptococcus	13	17

Solomkin J.S. (12)

cuado procedimiento operatorio inicial, referente al drenaje de colecciones purulentas, cierre de las perforaciones o la resección del intestino necrosado que no puede ser resuelto con antibioticoterapia, de allí que la actitud quirúrgica es fundamental para eliminar la fuente de la infección y resulta crítico cuando se trata de investigaciones clínicas de nuevos antibióticos en tanto que la calidad de la infección es una variable independiente para determinar el resultado final. (2,27,28)

*Dr. Eduardo Barboza B., FACS
Gregorio Escobedo 676 Ofic. 411 – Jesús
María – Lima 11- Perú
Teléfono: 614-1051
Fax: (511) 461-4779
E-Mail : edbarboza@qnet.com.pe*

Anexo 1.- GRUPO DE ESTUDIO 017:

Michael Aoun, MD, Brussels, Belgium	Jurandir Filho Ribas, MD, Curitiba-Paraná, Brazil
Jose Balibrea, MD, Madrid, Spain	Donald Fry, MD, Albuquerque, NM, USA
Paul Bankey, MD, Worcester, MA, USA	Saul Fuenzalida-Gonzalez, MD, México City, México
Eduardo Barboza, MD, Lima, Perú	Gerard Fulda, MD, Newark, DE, USA
Philip Barie, MD, New York, NY, USA	David Gilbert, MD, Portland, OR, USA
J. Eric Bauwens, MD, Phoenix, AZ, USA	Javier Gonzalez, MD, Barcelona, Spain
Robert Bennion, MD, Sylmar, CA, USA	Paul Harrison, MD, Wichita, KS, USA
Julian Betancurt, MD, Calle, Colombia	James Hassett, MD, Buffalo, NY, USA
Markus Buechler, MD, Berne, Switzerland	Abel Jasovich, MD, Febrero, Argentina
John Bohnen, MD, Toronto, Canadá	Patricio Lorente, MD, Madrid, Spain
Jacqueline Brown, MD, Soweto, South Africa	Mochen Lange, MD, St. Gallen, Switzerland
Nicholas Christou, MD, Montreal, Canadá	Luz Letelier, MD, Santiago, Chile
Larry Diebel, MD, Detroit, MI, USA	Jorge Garbino, MD, Geneva, Switzerland
Prof. Hipólito Donini, Ferrara, Italy	Christopher Lucasti, DO, Somerset, NJ, USA
Prof. Roelof Du Toit, Bloemfontein, South Africa	
Alvaro Fernandez, MD, Guatemala City, Guatemala	

BIBLIOGRAFIA

1. NICHOLS R. Intra-abdominal sepsis: Characterization and treatment. *J. Inf. Dis.* 1977;135:54.
2. BARBOZA E. Sepsis intra-abdominal. Tratado "Principios y Terapéutica Quirúrgica" 1ª. Edición 1999; 314-320.
3. BARTLETT JG, ONDERDONK AB, LOUIE T, et al : A review. Lessons from an animal model of intra-abdominal sepsis. *Arch Surg* 1978; 113:853-857.
4. GORBACH SL. Intra-abdominal infections. *Clinical Infectious Diseases* 1993; 17:961-967.
5. BARTLETT JG, MIAO PV, GORBACH SL. Empiric treatment with clindamycin and gentamicin of suspected sepsis due to anaerobic and aerobic bacteria. *J Infect Dis* 1977; 135(suppl):S80-5.
6. GUERRA JG. Selección de antibióticos en cirugía. Libro Principios y Terapéutica Quirúrgica de Barboza, 1ª. Edición, 1998; Cap II: 101-111.
7. SOLOMKIN JS, DELLINGER EP, CHRISTOU NV, et al. Results of a multicenter trial comparing imipenem/cilastatin to tobramycin/clindamycin for intra-abdominal infections. *Ann Surg* 1990;; 212:581-591.
8. BERNE TV, YELLIN AW, APPLEMAN MD, et al. Antibiotic management of surgically treated gangrenous or perforated appendicitis. Comparison of gentamicin and clindamycin versus cefamandole versus cefoperazone. *Am J Surg* 1982; 144:8-13.
9. BARBOZA E, CASTILLO M, YI A, GOTUZZO E. Clindamycin plus amikacin versus clindamycin plus aztreonam in established intra-abdominal infections. *Surgery* 1994; 116(1):28-35.
10. GOLDSTEIN EJ, CITRON DM, VRENI MC, et al. Comparative in vitro activities of ertapenem (MK-0826) against 1,001 anaerobes isolated from human intra-abdominal infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44:2389-2394.
11. FUCHS PC, BARRY AL, BROWN SD. In vitro activities of ertapenem (MK-0826) against clinical bacterial isolates from 11 North American medical centers. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45:1915-1918.
12. SOLOMKIN JS., YELLIN AE, ROTSTEIN OD, et al. Ertapenem versus Piperacillin/Tazobactam in the treatment of complicated intraabdominal infections. *Ann. Surg* 2003, 237(L2) 235-245.
13. WEINSTEIN WM, ONDERDONK AB, BARTLETT JG, LOUIE TJ, GORBACH SL. Antimicrobial therapy of experimental intra-abdominal sepsis. *J Infect Dis* 1975; 132:282-6.
14. BARTLETT, JG. Pocket Book of Infectious Diseases Therapy. 8a. edition, Baltimore:Williams&Wilkins, 1997.
15. GORBACH SL. Antibiotic treatment of anaerobic infections. *Clinical Infectious Diseases* 1994; 18(suppl4):305-310.
16. BARBOZA E, CASTILLO M, PALOMINO J, GUERRA J. Intramuscular imipenem/cilastatin in the treatment of moderate infections requiring surgical treatment. Third European Congress Anaerobic Bacteria and Infections. Munich, March 8-10,1989.
17. BARBOZA E, CASTILLO M, YIA, PALOMINO J. Sepsis intra-abdominal. Estudio comparativo de tres grupos de antibióticos. *Acta Med. Peruana* 1984; XI(3):28-33.
18. MCCLEAN, KL, SHEEHAN GJ, HARDING GKM. Intra-abdominal infection: A review. *Clinical Infectious Diseases* 1994; 19:100-116.
19. GUERRA J, CASALINO E, PALOMINO J, BARBOZA E. Imipenem/cilastatin vs. Gentamycin/clindamycin for the treatment of moderate to severe infections in hospitalized patients. *Rev. Inf. Dis* 1985; 7(3):S463-S470.
20. NICHOLS RL, MUZIK AC. Enterococcal infections in surgical patients: the mystery continues. *Clin Infect Dis* 1992; 15:72-76.
21. ALTEMEIER WA. The Bacterial flora of acute perforated appendicitis. *Ann Surg* 1938; 107:517.
22. BARBOZA E. Apendicitis aguda. *Rev. Diagnóstico* 1978; Vol 2:28.
23. ALTEMEIER WA, CULBERTSON WR, FULLEN WD, et al. Intra-abdominal abscesses. *Am J Surg* 1973;125:70-9.
24. ONDERDONK AB, BARTLETT JG, LOUIE TJ, SULLIVAN-SEIGLER N, GORBACH SL. Microbial synergy in experimental intra-abdominal abscess. *Infect Immun* 1976; 13:22-6.
25. HESELTINE PNR, YEELLIN AE, APPLEMAN MD, et al. Perforated and gangrenous appendicitis: an analysis of antibiotic failures. *J Infect Dis* 1983; 148:322-329.
26. SOLOMKIN JS, HEMSELL DL, SWEET R, et al. Evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of intra-abdominal infections. Infectious Diseases Society of America and the Food and Drug Administration. *Clin Infect Dis* 1992; 15 Suppl 1:S33-42.
27. BARBOZA E. Apendicitis aguda en la era de la Cirugía Laparoscópica. Editorial *Rev. Gastroenterología del Perú*; 2002: Vol 22 N°4.
28. WILSON SE, NORD CE. Clinical trials of extended spectrum penicillin/beta-lactamase inhibitors in the treatment of intra-abdominal infections. European and North American experience. *Am J Surg* 1995; 169:21S-26S.