

UNIVERSIDAD DE GRANADA

**C.S. VIRGEN DE LAS NIEVES
SERVICIO DE MICROBIOLOGIA**

**FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MICROBIOLOGIA**

**MODIFICACION DE LA MICROBIOTA FECAL
POR ACCION DE LOS ANTIMICROBIANOS**

**María Victoria García López
Granada, 1994**

UNIVERSIDAD DE GRANADA

**C.S. VIRGEN DE LAS NIEVES
SERVICIO DE MICROBIOLOGIA**

**FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MICROBIOLOGIA**

***MODIFICACION DE LA MICROBIOTA FECAL
POR ACCION DE LOS ANTIMICROBIANOS***

***María Victoria García López
Granada, 1994***

EL DR. D. VICTOR SALMERON MIRON, PROFESOR TITULAR DEL DEPARTAMENTO DE MICROBIOLOGIA Y PARASITOLOGIA DE LA FACULTAD DE FARMACIA DE LA UNIVERSIDAD DE GRANADA, EL DR. D. MANUEL DE LA ROSA FRAILE, JEFE DE SERVICIO DE MICROBIOLOGIA DE LA CIUDAD SANITARIA VIRGEN DE LAS NIEVES DE GRANADA Y EL DR. D. JOSE LLOSA DURA ADJUNTO DEL SERVICIO DE MICROBIOLOGIA DE LA CIUDAD SANITARIA VIRGEN DE LAS NIEVES DE GRANADA,

CERTIFICAN:

Que la Tesis Doctoral que presenta la Licenciada, Dña. M^a Victoria García López, " MODIFICACION DE LA MICROBIOTA FECAL POR ACCION DE LOS ANTIBIOTICOS", ha sido realizada bajo nuestra dirección en condiciones que la hacen acreedora del título de Doctor en Medicina.

Granada, 29 de diciembre de 1994

Fdo. Dr. V. Salmerón Mirón

Fdo. Dr. M. de la Rosa Fraile

Fdo. Dr. J. Llosá Durá

Deseo expresar mi más sincero agradecimiento a todos cuantos han hecho posible la realización de este trabajo:

Al Dr. D. Gonzalo Piedrola Angulo, Catedrático del Departamento Microbiología y Parasitología, Profesor de Microbiología y Parasitología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada, por iniciarme en el campo de la Microbiología Clínica durante mi formación universitaria.

Al Dr. D. Manuel de la Rosa Fraile, Jefe del Servicio de Microbiología de la Ciudad Sanitaria " Virgen de las Nieves" de Granada, Director de esta Tesis Doctoral, por iniciarme en la labor investigadora durante mis años de formación como residente brindándome la oportunidad y medios necesarios para su realización, por haberme sugerido el tema y por su inapreciable ayuda en la corrección de esta tesis.

Al Dr. D. José Llosá Durá, adjunto del Servicio de Microbiología de la Ciudad Sanitaria " Virgen de las Nieves", Director de la Tesis Doctoral, por la confianza prestada, así como por haber contado en todo momento con su inestimable interés y consejos que han facilitado mi labor en la realización de la misma.

Al Dr. D. Victor Salmerón Mirón, profesor titular del Departamento de Microbiología de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Granada, por la dirección de esta Tesis, ayuda y apoyo incondicionales.

Al Dr. D. Rafael Bañón Arias, Adjunto del Hospital " Infanta Margarita" de Cabra (Córdoba), por su colaboración en la parte informática.

Quisiera dar las gracias a todos mis compañeros: Adjuntos, Residentes y amigos, por su valiosa aportación de ideas y estímulo que siempre me han ofrecido. Al personal de enfermería, Técnico y Auxiliar de los Servicios de Microbiología, Hematología, Cirugía Cardíaca y Nefrología de la Ciudad Sanitaria "Virgen de las Nieves" que han colaborado de forma totalmente desinteresada en la obtención de las muestras.

No quisiera olvidarme de mis padres y al entorno familiar por la comprensión que me han demostrado en los momentos de desánimo.

*A mi hijo Rafael, por el tiempo que no le he
podido dedicar, y a mis padres.*

Indice

INDICE	1-7
INTRODUCCION	8-71
A.- Generalidades	8-9
B.- Microbiota intestinal (MBI)	10-11
B.1.- Interacción microorganismo-habitat	10-11
B.1.1.- a nivel del estómago	10
B.1.2.- a nivel del intestino delgado	10-11
B.1.3.- a nivel del intestino grueso	11
B.2.- Nutrición de la microbiota	11-12
B.3.- Composición y estructura de la comunidad microbiana	12-16
B.3.1.- Composición	12-14
B.3.1.1.- a nivel del estómago	12
B.3.1.2.- a nivel del intestino delgado	12-13
B.3.1.3.- a nivel del intestino grueso	13-14
B.3.2.- Estructura de la comunidad bacteriana	14-16
B.3.2.1.- Proceso de colonización	14-16
B.3.2.1.1.- comunidad pionera	14
B.3.2.1.2.- colonización oscilatoria	14
B.3.2.1.3.- comunidad climax	14-15
B.3.2.2.- Interacciones microbianas	15-16
B.4.- Funciones fisiológicas de la microbiota normal	16-21
B.4.1.- Efectos anatómicos	16
B.4.2.- Efectos sobre la nutrición y la digestión	16-17
B.4.3.- Efectos sobre la biotransformación	17
B.4.4.- Producción de nutrientes y vitaminas	17
B.4.5.- Efectos inmunológicos	17-18
B.4.6.- Efectos sobre el metabolismo de nutrientes y fármacos	18

B.4.7.- Efectos de protección contra infecciones y colonización	18-21
B.5.- Factores que modifican la microbiota normal	22-23
B.5.1.- Alteraciones en la anatomía del tubo digestivo	22
B.5.2.- Alteraciones en la mecánica peristáltica	22
B.5.3.- Situaciones de estrés	22
B.5.4.- Alteraciones en la absorción	22
B.5.5.- Cambios importantes en la alimentación	22
B.5.6.- Estados de malnutrición proteica y/o déficit inmunológico severo . . .	23
B.5.7.- Infecciones intestinales	23
B.5.8.- Administración de fármacos	23
B.5.9.- Administración de antibióticos o quimioterápicos	23
C.- Antimicrobianos	24-32
C.1.- Mecanismo de acción	24-27
C.1.1.- β - Lactámicos (Cefazolina, Cefotaxima, Ceftriaxona)	24-25
C.1.2.- Aminoglucósidos (Amikacina)	25
C.1.3.- Quinolonas (Ciprofloxacino)	25-26
C.1.4.- Combinaciones (Ceftazidima + Amikacina)	26-27
C.1.4.1.- Efecto aditivo	26
C.1.4.2.- Sinergismo	26-27
C.1.4.3.- Antagonismo	27
C.2.- Farmacocinética	27-28
C.2.1.- Cefazolina	27
C.2.2.- Cefotaxima	27
C.2.3.- Ceftazidima	27
C.2.4.- Amikacina	27
C.2.5.- Ciprofloxacino	27
C.3.- Espectro de acción y usos clínicos	28-32
C.3.1.- Cefalosporinas de primera generación (Cefazolina)	28-29
C.3.2.- Cefalosporinas de tercera generación (Cefotaxima y Ceftriaxona) .	29-30

C.3.3.- Aminoglucósidos (Amikacina)	30
C.3.4.- Quinolonas (Ciprofloxacino)	31-32
C.3.5.- Combinaciones (Ceftazidima + Amikacina)	32
D.- Efecto de los antimicrobianos sobre la microbiota intestinal	33-45
D.1.- Acción de los β-lactámicos en la microbiota intestinal	34-42
D.1.1.- Penicilinas	34-36
D.1.1.1.- Fenoximetilpenicilina	34
D.1.1.2.- Ampicilina	34
D.1.1.3.- Amoxicilina	34-35
D.1.1.4.- Talampicilina	35
D.1.1.5.- Bacampicilina	35
D.1.1.6.- Pivampicilina	35
D.1.1.7.- Pivmecilina	35
D.1.1.8.- Piperacilina	35-36
D.1.1.9.- Azlocilina	36
D.1.2.- Cefalosporinas	36-40
D.1.2.1.- Cefalosporinas de primera generación	36
D.1.2.1.1.- Cefazolina	36
D.1.2.1.2.- Cefaloridina	36
D.1.2.2.- Cefalosporinas de segunda generación	37-38
D.1.2.2.1.- Cefaclor	37
D.1.2.2.2.- Cefuroxima	37
D.1.2.2.3.- Cefoxitina	37-38
D.1.2.3.- Cefalosporinas de tercera generación	38-40
D.1.2.3.1.- Cefixime	38
D.1.2.3.2.- Cefotaxima	38-39
D.1.2.3.3.- Moxalactan	39
D.1.2.3.4.- Cefoperazona	39-40
D.1.2.3.5.- Ceftriaxona	40
D.1.2.3.6.- Ceftazidime	40

D.1.3.- Monobactámicos	40-41
D.1.3.1.- Aztreonan	40-41
D.1.4.- Carbapenems	41
D.1.4.1.- Imipenem/cilastina	41
D.1.5.- β -lactámicos + inhibidores enzimáticos	41-42
D.1.5.1.- Amoxicilina + clavulanico	41
D.1.5.2.- Ampicilina + sulbactan	41
D.1.5.3.- Piperacilina + tazobactam	42
D.2.- Quinolonas	42-44
D.2.1.- Ciprofloxacino	42-43
D.2.2.- Enoxloxacino	43
D.2.3.- Norfloxacino	43
D.2.4.- Ofloxacino	43
D.2.5.- Perfloxacino	43-44
D.3.- Macrólidos	44
D.4.- Tetraciclinas	44
D.5.- Nitroimidazoles	44
D.6.- Clindamicina	45
D.7.- Combinaciones (β-lactámico + aminoglucósido)	45
E.- Modificaciones de la microbiota intestinal secundarias al tratamiento antimicrobiano	46-62
E.1.- Disbacteriosis intestinal	46-51
E.1.1.- Alteración del ecosistema	46-48
E.1.2.- Antimicrobianos y grado de disbacteriosis	48-49
E.1.3.- Consecuencias de la disbacteriosis	49-51
E.1.3.1.- Diarrea	49-50
E.1.3.2.- Infecciones hospitalarias bacterianas y micóticas	50-51
E.2.- Colitis pseudomembranosa	51-54
E.3.- Translocación bacteriana	54-55
E.4.- Otras modificaciones producidas por los antimicrobianos	55

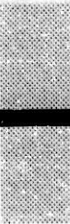
	Indice
F.- Quimioprofilaxis quirúrgica	56-62
F.1.- Utilización profiláctica de antibióticos en cirugía	56-58
F.2.- Riesgos de la utilización profiláctica de antibióticos	58-59
F.3.- Indicaciones específicas	60
F.3.1.- Cirugía biliar	61
F.3.2.- Cirugía cardiaca	62
G.- Descontaminación selectiva	62-65
H.- Resistencia a la colonización	65-71
H.1.- Generalidades	65-67
H.2.- Evaluación de la resistencia a la colonización	68
H.3.- Factores del huésped en la resistencia a la colonización	68-69
H.4.- La microbiota como factor de resistencia a la colonización	69-70
H.5.- Colonización fecal por bacilos como medida de resistencia a la colonización individual	70-71
H.6.- Consecuencias clínicas de la resistencia a la colonización	71-72
I. Colonización por <i>Streptococcus agalactiae</i> (grupo B) (EGB).	72-74
 OBJETIVOS	 75
 MATERIAL-METODOS	 76-98
 A.- Pacientes-antibiótico-tomas	 81-83
A.1.- Cefazolina	81
A.2.- Cefotaxima	81
A.3.- Ceftazidima + amikacina	82-83
A.4.- Ciprofloxacino	83
B.- Toma de las muestras	84
C.- Procesamiento de las muestras	84
D.- Estudio cuantitativo de la microbiota intestinal	85-96
D.1.- Diluciones de 1/2 muestra	85

F.- Quimioprofilaxis quirúrgica	56-62
F.1.- Utilización profiláctica de antibióticos en cirugía	56-58
F.2.- Riesgos de la utilización profiláctica de antibióticos	58-59
F.3.- Indicaciones específicas	60
F.3.1.- Cirugía biliar	61
F.3.2.- Cirugía cardiaca	62
G.- Descontaminación selectiva	62-65
H.- Resistencia a la colonización	65-71
H.1.- Generalidades	65-67
H.2.- Evaluación de la resistencia a la colonización	68
H.3.- Factores del huésped en la resistencia a la colonización	68-69
H.4.- La microbiota como factor de resistencia a la colonización	69-70
H.5.- Colonización fecal por bacilos como medida de resistencia a la colonización individual	70-71
H.6.- Consecuencias clínicas de la resistencia a la colonización	71-72
I. Colonización por <i>Streptococcus agalactiae</i> (grupo B) (EGB).	72-74
 OBJETIVOS	 75
 MATERIAL-METODOS	 76-98
 A.- Pacientes-antibiótico-tomas	 81-83
A.1.- Cefazolina	81
A.2.- Cefotaxima	81
A.3.- Ceftazidima + amikacina	82-83
A.4.- Ciprofloxacino	83
B.- Toma de las muestras	84
C.- Procesamiento de las muestras	84
D.- Estudio cuantitativo de la microbiota intestinal	85-96
D.1.- Diluciones de la muestra	85

	Indice
D.2.- Siembra	85-89
D.2.1.- Medios de cultivo empleados	85-89
D.3.- Incubación	89-91
D.4.- Lectura e identificación	92-96
D.4.1.- Placas aerobias	92-93
D.4.2.- Placas anaerobias	93-95
D.4.3.- Sistemas automáticos de identificación	95-96
D.4.3.1.- Sistema PASCO®	95
D.4.3.2.- AUTOMICROBIC SYSTEM® (VITEK)	95-96
D.4.3.3.- API SYSTEM®	96
F.- Expresión de los resultados	96-97
G.- Estudio estadístico	97
H.- Grupo de pacientes para investigación de portadores fecales de <i>Streptococcus agalactiae</i> (grupo B)	97-98
 RESULTADOS	 99-160
 A.- Estudio de la microbiota intestinal pretratamiento antibiótico	 99-100
B.- Modificaciones de la MBI con los distintos antibióticos	100-155
B.1.- Pacientes de cirugía cardíaca tratados con Cefazolina	100-114
B.2.- Profilaxis antibiótica en cirugía biliar con Cefotaxima	115-125
B.3.- Pacientes hematológicos tratados con Ceftazidima + Amikacina ..	126-141
B.4.- Modificación de la MBI en 10 pacientes con infecciones urinarias tratados con Ciprofloxacino	142-155
C.- Análisis comparativo de los distintos antibióticos estudiados sobre la MBI	156-159
D.- Colonización por bacilos-gram-negativos	159
E.- Colonización por <i>Clostridium difficile</i>	159-160
F.- Portadores fecales de <i>Streptococcus agalactiae</i> (grupo B)	160

	Indice
D.2.- Siembra	85-89
D.2.1.- Medios de cultivo empleados	86-89
D.3.- Incubación	89-91
D.4.- Lectura e identificación	92-96
D.4.1.- Placas aerobias	92-93
D.4.2.- Placas anaerobias	93-95
D.4.3.- Sistemas automáticos de identificación	95-96
D.4.3.1.- Sistema PASCO®	95
D.4.3.2.- AUTOMICROBIC SYSTEM® (VITEK)	95-96
D.4.3.3.- API SYSTEM®	96
F.- Expresión de los resultados	96-97
G.- Estudio estadístico	97
H.- Grupo de pacientes para investigación de portadores fecales de <i>Streptococcus agalactiae</i> (grupo B)	97-98
 RESULTADOS	 99-160
 A.- Estudio de la microbiota intestinal pretratamiento antibiótico	 99-100
B.- Modificaciones de la MBI con los distintos antibióticos	100-155
B.1.- Pacientes de cirugía cardíaca tratados con Cefazolina	100-114
B.2.- Profilaxis antibiótica en cirugía biliar con Cefotaxima	115-125
B.3.- Pacientes hematológicos tratados con Ceftazidima + Amikacina ..	126-141
B.4.- Modificación de la MBI en 10 pacientes con infecciones urinarias tratados con Ciprofloxacino	142-155
C.- Análisis comparativo de los distintos antibióticos estudiados sobre la MBI	156-159
D.- Colonización por bacilos-gram-negativos	159
E.- Colonización por <i>Clostridium difficile</i>	159-160
F.- Portadores fecales de <i>Streptococcus agalactiae</i> (grupo B)	160

DISCUSION	161-175
A.- Antibióticos en profilaxis.	161-164
A.1.- Cefalosporinas de primera generación (Cefazolina)	162-163
A.2.- Cefalosporinas de tercera generación (Cefotaxima)	163-164
B.- Descontaminación intestinal en pacientes leucémicos	164-169
B.1.- Ceftazidima + Amikacina	166-167
B.2.- Quinolonas (Ciprofloxacino)	168-169
C.- Colonización y resistencia a la colonización	169-172
D.- Modificación de los enterococos por los antibióticos	173-174
E.- Colonización por <i>Clostridium difficile</i>	174
F.- Portadores fecales de <i>Streptococcus agalactiae</i> (grupo B)	175
CONCLUSIONES	176-177
BIBLIOGRAFIA	178-209



Introducción

INTRODUCCION

A.- GENERALIDADES

El estudio de la microbiota (MB) normal incluye el análisis de un ecosistema de enorme complejidad, que aún está en sus comienzos. Se ha dicho que falta una " teoría general de la MB indígena del hombre". (Alexander, 1971; Atlas y Bartha, 1987; Bull y Slater, 1982; Skinner y Carr, 1974).

El cuerpo humano, en su superficie de contacto con el medio externo, presenta una variedad de zonas con características microecológicas muy variadas, en cuanto a temperatura, atmósfera, acidez, humedad, superficies de adherencia o concentración de nutrientes. Esto crea múltiples áreas colonizables por diferentes tipos de microbios, es decir, un **hábitat**. En su mayoría, la explotación microbiana de cada uno de estos hábitat se lleva a cabo por un conjunto o comunidad de microorganismos diferentes, cada uno de los cuales ocupa una función dentro del conjunto: es un **nicho ecológico**.

El primer grupo de microorganismos que entra en contacto con un hábitat vacío es la **comunidad pionera**. El concepto de comunidad implica cierto grado de interacción positiva entre las poblaciones existentes, de forma que cada una de ellas sería más estable, al menos por un tiempo, en presencia de las demás (Reissig, 1977). La **comunidad clímax** es la forma final de equilibrio entre los componentes microbianos del ecosistema.

Esta comunidad posee los requisitos de Broock para cualquier sistema ecológicamente integrado:

- a) homeóstasis: capacidad de regular su propia composición
- b) evolución: capacidad de adaptación
- c) mecanismos de defensa y reparación: dificultad para el ingreso de elementos no integrados en el sistema y capacidad de readquisición de elementos perdidos, y

d) reproducción: capacidad de reproducirse de un forma casi o completamente idéntica en un hábitat vacío de las mismas características (Brook, 1977).

La homeóstasis de las comunidades microbianas asociadas al hombre requiere el cumplimiento de la ecuación general de equilibrio de poblaciones: " **nacimientos más inmigrantes deben equivaler a muertos más emigrantes** ". Un incremento de cualquiera de los dos términos de la ecuación se reflejará en un aumento paralelo del otro miembro, un incremento en un miembro dentro de un término se traducirá en una reducción del otro miembro.

Desde un punto de vista biológico, la homeóstasis implica en la práctica, como en cualquier ecosistema, el establecimiento y mantenimiento de una red compleja de interacciones entre los elementos del sistema. Si se simplifica el número o grado de interacciones, el sistema puede colapsarse. Por ello, la existencia de una compleja diversidad microbiana se convierte en una de las claves del mantenimiento de la estabilidad biológica de la MB. La simplificación de esta diversidad (p.ej., por acción de un antibiótico) pone en peligro el equilibrio global.

Esta diversidad podría mantenerse mediante un sistema de regulación negativa, como han propuesto De Freitas y Fredericksom (1978), en el que cada población controlaría el tamaño de las demás mediante inhibidores adecuados.

En realidad, el modelo exige cierto autocontrol del propio tamaño; "el éxito ecológico" no es dominar sino persistir y, para ello, se requiere la integridad del conjunto.

Posiblemente, los mediadores producidos por las poblaciones bacterianas con efecto heteroinhibitorio pero también, aunque en menor grado, autoinhibitorio, como colicinas o microcinas, podrían servir como efectores químicos de estas interacciones negativas que aseguran la diversidad del ecosistema.

B.- MICROBIOTA INTESTINAL (MBI)

De las distintas MB asociadas a los territorios colonizados del hombre podemos analizar varios aspectos:

- B.1.- Interacción microorganismo-hábitat.
- B.2.- Nutrición de la MBI
- B.3.- Composición y estructura de la comunidad microbiana normal.
- B.4.- Funciones fisiológicas de la MBI normal
- B.5.- Alteraciones patológicas de la MBI normal, tanto en sus alteraciones internas como en los procesos patológicos en los que está implicada.

B. 1.- Interacción microorganismo-hábitat

El intestino es extremadamente variable en sus condiciones ecológicas, de forma que las interacciones microorganismo-hábitat podrían considerarse en cada uno de sus tramos como correspondientes a ecosistemas diferentes (Bergogne-Berezin, 1989; Clarke, 1977; Drasar y Barrow, 1985; Ducluzeau y Raiband, 1979; Hentges, 1983).

El **estómago** tiene, en condiciones fisiológicas, un pH de 2, lo que explica su función de barrera a la colonización. El efecto del ácido clorhídrico es ampliado por la presencia local de ácidos láctico y acético. Sin embargo, este efecto barrera disminuye significativamente durante la neutralización que ocurre con la ingestión de alimentos; es incluso posible que se produzca una multiplicación bacteriana en el estómago cuando se ingiere comida copiosa, rica en lípidos, que retardan el vaciamiento gástrico.

La función de los péptidos antibióticos producidos por la pared del estómago podría ser la de ejercer un efecto antibacteriano en condiciones de pH no limitante (Baquero, 1991).

El **intestino delgado**, como área de mayor importancia en los procesos de absorción y digestión, tiende a controlar su carga microbiana en límites cualitativamente

bajos, por los siguientes mecanismos (Rolfe, 1984; Guerrant, 1990):

- a) mantenimiento de un pH bajo,
- b) peristalsis activa (arrastrando poblaciones microbianas). (Schrager, 1970)
- c) emisión de líquidos (unos 5 litros al día), algunos con actividad antimicrobiana, como la bilis,
- d) acción antibacteriana de péptidos de la pared, lisozima e IgA.

El **intestino grueso**, constituye el mayor contenedor de microorganismos en el cuerpo humano. El 40 % del peso de las heces humanas corresponde a microorganismos (Baquero, 1991). Este reúne una serie de condiciones para ser fácilmente colonizado:

- a) relativa deshidratación, con disminución del efecto lavado;
- b) baja peristalsis
- c) pH próximo a la neutralidad, y
- d) gran eliminación de moco, con capacidad adhesiva y nutritiva para las bacterias.

Desde el punto de vista de la bacteria, la mecánica de adhesión se produce a través de las fimbrias bacterianas, p. ej., los antígenos de *Escherichia coli* (Klemm, 1979; Korhonen, 1981; Czirok, 1982), también por ácidos teicóicos en gram positivos (Carruthers y Kabat, 1983), microfibrillas o lipopolisacáridos en algunas enterobacterias, o fimbriosomas (estructuras que parecen aumentar la eficacia adhesiva de las fimbrias).

Por parte de las células de la mucosa intestinal, los receptores deben ser extremadamente variados. Se ha sugerido que algunas infecciones víricas podrían permitir la expresión sobre las superficies celulares de nuevos receptores para la colonización, variando así la MBI (Van der Waaij, 1988).

B. 2.- Nutrición de la microbiota

Es curioso que la dieta del huésped influya muy escasamente no sólo en el volumen de la MBI sino también en su composición. Los estudios realizados sobre

vegetarianos, poblaciones alimentadas con dieta oriental, europea y americana han dado resultados muy similares en cantidad y calidad.

Es muy posible que una parte significativa de los nutrientes de la MBI se origine en las propias bacterias muertas, aunque es difícil estimarla. Es seguro que la MBI obtiene nutrientes del propio material biológico del huésped: degradación de enzimas, ácidos biliares conjugados, esteroides, polisacáridos de la saliva, moco y sobre todo la propia descamación de los epitelios intestinales, estimada en 50 y 200 g/día. La importancia de estos nutrientes se deduce del hecho de que el ayuno apenas reduce la MBI humana, mientras que lo hace de forma categórica en el caso de los rumiantes.

B. 3.- Composición y estructura de la comunidad microbiana

B. 3. 1.- Composición

B. 3. 1. 1.- Estómago. En condiciones normales, debido al bajo pH del jugo gástrico, la MBI del estómago es mínima o apenas existe ($0-10^3$ UFC/g). Después de tomar alimentos la subida del pH, hace que aumente el número de bacterias, correspondiendo habitualmente a MBI oral y orofaríngea deglutidas: *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Lactobacillus*, *Peptoestreptococcus*, levaduras y enterobacterias de los propios alimentos.

En las personas enfermas, con tumores, úlceras gastrointestinal, hipo o aclorhidria, disminución de las globulinas gamma e IgA o simplemente disminución de la acidez, la MBI se parece mucho más a la de la boca, con la posibilidad de mayor número de otros géneros, como *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Clostridium*, *Citrobacter*, etc.. e incluso *Helicobacter* (Warren, 1983; Rollason, 1984).

Si pudiera considerarse la existencia de MBI residente del estómago (la mayor parte de lo que se aísla es MB oral u orofaríngea deglutida), estaría constituida por microorganismos acidófilos (ciertos *Streptococcus* o *Sarcina ventriculi* en vegetarianos) o aquellos con sistema de protección especial (como *Helicobacter pylori*, con poderosas ureasas amoniogénicas) y, en todo caso, protegidos en el espesor del moco.

B. 3. 1. 2.- Intestino delgado. Cuando las bacterias llegan al intestino delgado son sometidas a la acción de los jugos intestinales, pancreáticos y biliar, al peristaltismo y otros factores que tienen un evidente poder antibacteriano; por esta razón el número total de bacterias en este lugar es habitualmente escaso.

La parte proximal del intestino delgado contiene, en condiciones normales, un número muy limitado de bacterias, que en el ángulo de Treiz no debe de exceder (en países desarrollados) de 10^3 - 10^4 UFC/ml. En muchos casos los cultivos a este nivel son estériles y, si se aíslan bacterias, éstas suelen corresponder, como en el caso del estómago, a las ingeridas. Normalmente deben estar ausentes enterobacterias y *Bacteroides*.

La cantidad de bacterias aumenta gradualmente, aunque de forma escasa (alrededor del 50% de los individuos sanos presentan cultivos estériles), a lo largo del íleon. En personas normales se pueden obtener recuentos entre 10^4 - 10^7 UFC/ml, con una composición más cercana a la de la MB cólica (aparición de enterobacterias, *Enterococcus* y, aún en escasa cantidad, *Bacteroides*), hasta alcanzar el íleon terminal, donde los recuentos son de 10^6 - 10^8 UFC/ml, y en cuya composición existe un claro predominio de MBI anaerobia (Baquero, 1991; Gobernado y Santos, 1991).

B. 3. 1. 3.- Intestino grueso. La válvula ileocecal es en la práctica la frontera que delimita el mayor ecosistema microbiano integrado en el hombre: la MB del intestino grueso.

Los recuentos bacterianos en el colon transversal oscilan entre 10^7 - 10^9 UFC/ml; esta cifra aumenta progresivamente hasta el recto, donde se alcanza la cifra máxima de 10^{11} UFC/ml (Hentges, 1983).

Se ha estimado por métodos estadísticos que la MB normal del intestino grueso debe contener al menos 500 especies bacterianas diferentes (Moore y Holdeman, 1974; Noble, 1975). La mayor parte de ellas son anaerobias estrictas; *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Eubacterium*, *Peptostreptococcus* y *Peptococcus*, junto con algunas facultativas, que están constituidas en especial por *E. coli*, otras enterobacterias, enterococos y

estreptococos en proporción 1000/1 (Hentges, 1983). Respecto a las bacterias anaerobias, son estas el factor más importante en el mantenimiento de la "resistencia a la colonización" (Van der Waaij, 1972).

B. 3. 2.- Estructura de la comunidad bacteriana

B. 3. 2. 1.- Proceso de colonización. La colonización intestinal es un proceso bien controlado, probablemente con una secuencia bien establecida para evitar la entrada de patógenos. Es imposible colonizar el intestino de un animal axénico (libre de gérmenes) con *Eubacterium* o *Bifidobacterium*, si no se precoloniza con anaerobios facultativos.

La **comunidad pionera**, procedente de la vagina (¿intestino?) materna parece constituida preferentemente por *E. coli* y *Enterococcus*, consigue sólo en unas horas densidades de 10^{10-11} UFC/g. Escaso tiempo después, habiéndose consumido el oxígeno de la luz intestinal, aparece *Clostridium perfringens*.

En caso de lactancia materna se selecciona de manera muy rápida una comunidad muy estable dominada por el anaerobio *Bifidobacterium* (en particular *B. bifidum* y *B. longum*) reduciéndose unas 1000 veces la densidad de los microorganismos de la comunidad pionera. Por el contrario, si el niño es alimentado de forma artificial, se produce un estado de irrupción continuada de distintas enterobacterias que se van desplazando entre sí (**colonización oscilatoria**) (Sarkany y Gaylarde, 1986; Noble, 1981; Long y Swenson, 1977).

Progresivamente el número y diversidad de los microorganismos residentes aumenta, con disminución de las fluctuaciones, que llegan a ser escasas a partir de la colonización masiva con MB anaerobia gram-negativa (*Bacteroides*) y gram-positiva (*Bifidobacterium*, *Eubacterium* y *Clostridium*), que va reemplazando a la MB de enterobacterias y *Enterococcus*, hasta constituir la MB definitiva (**comunidad clímax**) (Long y Swenson, 1977).

En el niño alimentado a pecho, la eliminación o la disminución significativa del aporte de leche materna provoca un colapso de la MB predominante de *Bifidobacterium*,

iniciándose un proceso de recolonización análogo al descrito, situación que a veces se acompaña de alteraciones en la función intestinal (**diarrea del destete**), hasta que se llega a obtener una comunidad clímax, esta comunidad es extremadamente estable.

La MBI del niño de un año de edad es casi idéntica a la del adulto, aunque se ha descrito una ligera disminución de bifidobacterias con la edad, aumentando la proporción de enterobacterias y levaduras.

La influencia de la dieta del huésped influye muy poco en la composición de la MB; los vegetarianos parecen tener menos *C. perfringens* y una cantidad algo mayor de *Actinomyces*.

B. 3. 2. 2.- Interacciones microbianas. En palabras de Rofl Freter "los mecanismos principales que controlan la composición de la MBI indígena del intestino son una consecuencia de las interacciones de las numerosas especies presentes" (Freter, 1988). Estas interacciones tienen a menudo un carácter positivo (simbiosis, protocooperación), de forma que determinados microorganismos son inviables en ausencia de otros, ésta es una de las limitaciones del estudio de la MBI, debido a la imposibilidad de aislar todos los microorganismos "en estado puro".

El recambio celular constante de la mucosa implica que, con la descamación celular a la luz intestinal, se pierden constantemente bacterias adheridas y se exponen en forma continua nuevas células de superficie colonizable, de modo que existe una competencia de las distintas poblaciones bacterianas por la adhesión.

Por otra parte, la enorme densidad microbiana y la limitación de los nutrientes accesibles provoca un estado de competición entre microorganismos. Obviamente, la competición será mayor entre poblaciones que tienden a ocupar el mismo nicho o nichos ecológicos análogos, puesto que tendrán similares requerimientos.

Por esto, los inhibidores bacterianos hasta ahora conocidos, como bacteriocinas o microcinas, suelen tener un efecto antibiótico sobre las poblaciones constituidas por bacterias de la misma especie o de especies próximas a la productora (Tagg, 1976). En realidad, el sistema asegura la supervivencia de la población productora. Sin embargo, a menudo, como en el caso de las microcinas, la población productora es "ligeramente

sensible" al propio antibiótico producido, lo que podría tener el sentido de una autorregulación de la población (Drasar, 1985).

El efecto global es el mantenimiento de la diversidad a través de mecanismos de autoinhibición y heteroinhibición. Es pues la diversidad un factor importante en la estabilidad del sistema (Baquero, 1988; Hopwood y Chater, 1989; Reissig, 1977).

B. 4.- Funciones fisiológicas de la MB normal (tabla I, pag. 21)

Ya en 1907 Metchnikoff postuló la importancia de la MBI en el estado fisiológico del huésped (Baquero, 1991).

B. 4. 1.- Efectos anatómicos. La MBI interviene de forma decisiva en el establecimiento de una arquitectura normal de las vellosidades y microvellosidades, las cuales son mucho más atróficas e inferiores en número, particularmente en la zona distal del íleon, en animales axénicos (Thompson y Trexler, 1971). Asimismo, la estimulación de las células de Paneth, la tasa de recambio celular y, probablemente, el proceso de diferenciación del enterocito parecen dependientes de la presencia de la MBI (Abrams, 1963).

B. 4. 2.- Efectos sobre la nutrición y la digestión. Es probable que la MB bacteriana represente una contribución positiva a la fisiología digestiva (Hentges, 1983). La presencia de microorganismos afecta el volumen y consistencia del bolo alimentario y de la masa fecal e influye en la velocidad de tránsito.

No es bien conocida la participación de la MBI en la nutrición humana, aunque se supone que no contribuiría en más del 2 % a los requerimientos energéticos del huésped.

En el colon, las células epiteliales son capaces de utilizar metabolitos de la MBI como fuente principal de energía. Además, más del 20 % de la hemicelulosa y otros polisacáridos son degradados por poblaciones microbianas de la MBI cólica.

Por otra parte, la MBI puede competir con el huésped por la asimilación de

nutrientes. Es conocida la práctica de añadir antibióticos a los piensos para aumentar el peso de pollos y cerdos.

En relación con la actividad enzimática intestinal, la MBI bacteriana parece disminuir la cantidad de enzimas digestivas y absorptivas como las disacaridasas del epitelio del intestino delgado, fosfatasa alcalina, α -glucosidasa y la vida media de la tripsina (Whitt y Savage, 1981). La competencia de la MBI y el huésped por alimentos es notable en los síndromes de malnutrición, donde se dan fenómenos de sobrecrecimiento microbiano que, a su vez, agravan la pérdida de nutrientes.

B. 4. 3.- Efectos sobre la biotransformación. La MBI transforma los ácidos biliares y el colesterol en una gran cantidad de metabolitos. Los procesos de desconjugación de ácidos biliares, desulfatación de ácidos biliares y colesterol, la epimerización de los grupos hidroxilo de ácidos biliares y su 7-deshidroxilación, así como la biotransformación reductora del colesterol, son procesos desarrollados por la MBI que forman parte de la fisiología del huésped (Hentges, 1983).

La MBI desempeña un papel clave en la biotransformación de los esteroides en general. Tratamientos con antibióticos (rifampicina, aminopenicilinas, tetraciclinas, cloranfenicol y probablemente otros) llevan a la reducción en la MB desconjugante de esteroides, interfiriendo en la eficacia de los anticonceptivos orales.

B. 4. 4.- Producción de nutrientes y vitaminas. La MBI puede sintetizar biotina, ácido fólico, complejo vitamínico B, incluyendo la vitamina B₁₂, y vitaminas K y E (Mickelsen, 1956); pero no hay evidencia absoluta del requerimiento de MBI para cubrir las necesidades vitamínicas del hombre.

B. 4. 5.- Efectos inmunológicos. La MBI incrementa el número de células productoras de IgA y contribuye de manera decisiva al fenómeno de la inmunotolerancia (Fubara y Freter, 1972). De hecho, la MBI normal es el estímulo inmunogénico de mayor importancia.

El número de linfocitos asociados al epitelio, el de folículos linfáticos

(incluyendo las placas de Peyer) y células plasmáticas, es muy superior en los animales no axénicos (Freter, 1974). En un estudio realizado por Abrams y Bishop (1965), sugieren que la MBI normal facilita la movilización de leucocitos polimorfonucleares neutrófilos y los macrófagos circulantes.

La respuesta inmune del huésped a ciertos antígenos puede ampliarse por estímulos de la diferenciación celular y las funciones de los linfocitos T cooperadores.

B. 4. 6.- Efectos sobre el metabolismo de nutrientes y fármacos. Al colon llega un conjunto de sustancias químicas indigeribles por el hombre (nutrientes), que incluyen restos vegetales, aditivos alimentarios, sustancias químicas contaminantes o medicamentos. Una parte de estas sustancias son absorbidas, neutralizadas químicamente en el hígado (detoxicación) y eliminadas por bilis como conjugados, en general glucurónidos.

La MBI (*E. coli*, *Bacteroides* y muchos otros) puede hidrolizar estos conjugados y liberar el tóxico (o el medicamento), que puede ser reabsorbido, dando lugar a la llamada circulación enterohepática. Este efecto se produce por ejemplo con estilbestrol, cloranfenicol, morfina, indometacina y fenolftaleína.

En otras ocasiones, el fármaco es activado o inactivado por la MBI. La salazopirina, debe su acción a su rotura microbiana en dos moléculas biológicamente activas. La sulfonpirazona, se activa por reducción microbiana de su grupo sulfóxido. Por el contrario, la digoxina se inactiva por la MBI (particularmente por *Eubacterium lentum*) a compuestos inactivos; es posible también que metabolitos del cloranfenicol y del metronidazol producidos por acción de bacterias intestinales estén relacionados con la toxicidad de estos fármacos antimicrobianos.

B. 4. 6.- Efecto de protección contra infecciones y colonización. Es probable que el mecanismo esencial utilizado por la MBI para proteger al huésped de la colonización (y en definitiva de la infección) por microorganismos potencialmente patógenos sea su propia estructura como comunidad muy variada pero altamente integrada (Hentges, 1987; Ushijima y Ozaki, 1986).

Cuando un nuevo microorganismo accede al intestino se encuentra en una situación en la que prácticamente la totalidad de los nichos dentro del ecosistema se hallan ya ocupados por MB residente. La alteración de la MB normal (p. ej., tras la administración de altas dosis de antibióticos) aumenta la susceptibilidad a la infección por *Shigella*, *Salmonella*, *Pseudomonas* o *Vibrio*.

En el período neonatal, el efecto protector de la MBI constituida por *Bifidobacterium*, no es sólo frente a las enterobacterias sino también frente a *Clostridium difficile* o *Clostridium botulinum* (Rotini y Duerden, 1981; Stark y Lee, 1982). En 1986 Ushijima y Ozaki demostraron mediante técnicas in vitro, un antagonismo potente entre *E. coli*, *Bacteroides*, *Fusobacterium* y *Enterococcus*, solos o asociados, sobre *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*, *Vibrio* o *Staphylococcus*.

A la protección de la MBI en su forma de comunidad clímax frente a los colonizadores exógenos potenciales se le ha definido como antagonismo bacteriano (Freter, 1956), interferencia bacteriana (Dubos, 1963) efecto barrera o resistencia a la colonización (RC) (Van der Waaij, 1971).

Se ha afirmado que la RC depende sobre todo de la integridad de la MBI anaerobia. Esta conclusión es sólo cierta en la medida que dicha MBI es la predominante en condiciones fisiológicas. Probablemente es la integridad del conjunto el factor más importante. La reducción de esta integridad, medida a través de la caída en los índices de diversidad, se correlaciona bien con la adquisición de microorganismos exógenos (Hentges, 1987; Hopwood y Charter, 1989).

Existen sustancias "antibióticas" producidas por la MB normal que impiden de forma directa la proliferación de microorganismos exógenos. Parece que *Bifidobacterium* se mantiene como especie predominante en el intestino neonatal a expensas de la eliminación de un ácido graso volátil (acetato). De igual forma, se han implicado los ácidos grasos de cadena corta (acético, propiónico, butírico, valérico) producidos por la MB normal en la detención del crecimiento de algunos patógenos, como *Salmonella enteritidis*, *Pseudomonas aeruginosa* o *C. difficile*.

La producción de **bacteriocinas**, verdaderos antibióticos de acción específica, podría contribuir a una mejor modulación de la acción defensiva de la MBI; sin embargo, como son proteínas de alto peso molecular sensibles a proteasas intestinales, no es segura la función ecológica en el intestino. Tienen mayor probabilidad de convertirse en mediadores microecológicos con efecto de barrera otro grupo de antibióticos producidos por bacterias de MB entérica, las **microcinas**, péptidos de bajo peso molecular, menor de 1000, descritos en Enterobacterias, distintas a las **colicinas**, del mismo *E. coli* o, a la **piocina** de *Pseudomonas*, o a las **bacteriocinas** de *Streptococcus*, en muchos casos resistentes a proteasas intestinales y al calor, estables en el medio intestinal, capaces de destruir, con distintos grados de intensidad, a las bacterias filogenéticamente afines, en teoría a toda la familia *Enterobacteriaceae* (Baquero y Moreno, 1984).

La bacteria diana ha de tener unos receptores especiales en su membrana para absorber estas sustancias, y las bacterias microcinogenéticas tienden a prosperar, sobre las no microcinogenéticas, en un ambiente de competición vital. Las microcinas juegan un papel importante en la interrelación bacteriana y el mantenimiento de su equilibrio. Estos antibióticos tienen un espectro de acción relativamente reducido.

Sustancias antibióticas de bajo peso molecular análogas a las microcinas se han descrito en *Bacteroides*, *Enterococcus* y *Lactobacillus* (reuterina, lactacina B).

TABLA I.- FUNCIONES FISIOLÓGICAS DE LA MICROBIOTA INTESTINAL

A. EFECTOS ANATÓMICOS

- * Establecimiento de una arquitectura normal de las vellosidades
- * Estimulación de las células de Paneth
- * Diferenciación del enterocito
- * Tasa de recambio celular

B. EFECTOS SOBRE LA NUTRICIÓN Y DIGESTIÓN

- * Volumen y consistencia del bolo alimenticio y masa fecal
- * Velocidad de tránsito
- * Requerimientos energéticos del huésped
- * Degradación de sustancias indigeribles
- * Competición con el huésped
- * Sobrecrecimiento bacteriano

C. EFECTOS SOBRE LA BIOTRANSFORMACIÓN

- * Transformación de ácidos biliares, colesterol, esteroides..etc.

D. PRODUCCIÓN DE NUTRIENTES Y VITAMINAS

- * Síntesis de: biotina, ácido fólico, vitaminas B, K y E

F. EFECTOS INMUNOLÓGICOS

- * Aumenta el nº de células productoras de IgA → inmunotolerancia
- * Aumenta el nº de linfocitos, folículos linfáticos y la movilización de PMN.

F. EFECTOS SOBRE FÁRMACOS

- * Hidrólisis de conjugados
- * Activación de profármacos: salazopirina, sulfipirazona
- * Inactivación de fármacos: digoxina

G. PROTECCIÓN CONTRA INFECCIONES Y COLONIZACIÓN

- * Colonización
 - * Resistencia a la colonización
 - * Bacteriocinas
 - * Microcinas
-

De Baquero, 1991 modificada.

B. 5.- Factores que modifican la microbiota normal (tabla II, pag. 23)

La MBI, es en general muy estable, alterándose en ocasiones por alguna de las siguientes causas:

B. 5. 1.- Alteraciones en la anatomía del tubo digestivo:

B. 5. 1. 1.- Patológicas (divertículos, tumores, megacolon) o

B. 5. 1. 2.- Yatrogénicas (resecciones quirúrgicas);

B. 5. 2.- Alteraciones en la mecánica peristáltica (paresias, obstrucciones, esclerodermia, radioterapia);

B. 5. 3.- Situaciones de estrés

Estudios en cosmonautas, han demostrado un aumento de *Bacteroides thetaiotaomicrom*, *Escherichia coli* y otras enterobacterias, así como una disminución de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* (Holdeman, 1976).

B. 5. 4.- Alteraciones en la absorción (Síndrome de malabsorción)

B. 5. 5.- Cambios importantes en la alimentación

B. 5. 5. 1.- Aporte súbito de nutrientes no digeribles,

B. 5. 5. 2.- Alimentación enteral sin residuos

B. 5. 5. 3.- Alimentación parenteral prolongada

B. 5. 5. 4.- El mayor consumo de fibras vegetales determina un aumento del número de bacterias

B. 5. 5. 5.- La mayor ingesta de grasas produce una mayor producción de bilis, lo que favorece el crecimiento de *Bacteroides*,

- B. 5. 5. 6.- La mayor riqueza proteica incrementa las bacterias aerobias
B. 5. 5. 7.- Disminución de hidratos de carbono, lo que condiciona una disminución de *Lactobacillus* y diversos tipos de *Streptococcus* como *Streptococcus mutans*.

B. 5. 6.- Estados de malnutrición proteica y/o déficit inmunológico severo.

En los niños que sufren alergia alimentaria se puede observar cierto grado de disbacteriosis, con disminución de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*, acompañado de aumento de enterobacterias

B. 5. 7.- Infecciones intestinales

B. 5. 8.- Administración de fármacos con efectos sobre la motilidad, la absorción o secreción (antiácidos) o que alteran la tasa normal de recambio celular (antiblasticos)

B. 5. 9.- Administración de antibióticos o quimioterápicos.

TABLA II.- FACTORES QUE MODIFICAN LA MICROBIOTA NORMAL

-
- A.- ALTERACIONES EN LA ANATOMIA DEL TUBO DIGESTIVO (diverticulos, tumores..)
 - B.- ALTERACIONES EN LA MECANICA PERISTALTICA (paresias, obstrucciones..)
 - C.- ALTERACIONES EN LA ABSORCION (Sindrome de malabsorción)
 - D.- SITUACIONES DE ESTRES
 - E.- CAMBIOS IMPORTANTES EN LA ALIMENTACION * ↑ ingesta de grasas ↑ *Bacteroides*
* ↑ proteínas ↑ aerobios
* ↓ H.C. ↓ *Lactobacillus* y *Streptococcus*
 - F.- ESTADOS DE MALNUTRICION PROTEICA Y/O DEFICIT INMUNOLOGICO SEVERO (alergia)
 - G.- INFECCIONES INTESTINALES
 - H.- ADMINISTRACION DE FARMACOS (antiácidos, antiblasticos)
 - I.- ADMINISTRACION DE ANTIBIOTICOS O QUIMIOTERAPICOS
-

Baquero, 1991; Macrowiak, 1982

C.- ANTIMICROBIANOS ESTUDIADOS.

C. 1.- Mecanismo de acción.

C. 1. 1.- β -Lactámicos (Cefazolina, Cefotaxima, Ceftazidima).

La mayoría de los nuevos β -lactámicos introducidos en los últimos años para uso clínico son cefalosporinas.

En la actualidad el conocimiento acerca de los mecanismos específicos de la actividad antibacteriana de los β -lactámicos, incluyendo las cefalosporinas, continua siendo incompleto. Sin embargo, se han establecido algunos elementos básicos (Tomasz, 1979; Blumberg y Strominger, 1974). Estos agentes actúan por fijación a ciertos "blancos" o proteínas fijadoras de penicilina (PBP), enzimas importantes en la biosíntesis del peptidoglicano de la pared celular. Los β -lactámicos poseen diferentes afinidades de fijación a las diversas PBP. Así, el efecto de un antibiótico sobre una bacteria depende, en parte, de que PBP o combinación de PBP son fijadas e inactivadas (Spratt, 1977; Matsushashi, 1974).

Algunas PBP (PBP1A, 1BS, -2,-3) tienen una importancia crítica y su inactivación lleva a la muerte celular. Otras PBP (PBP2, -5, -6) no son esenciales para la supervivencia bacteriana y su inhibición no produce alteraciones letales (Waxman, 1983; Tomasz, 1986).

La lisis de una bacteria por un β -lactámico implica una inhibición de la síntesis proteica y la pérdida por parte de la célula de un inhibidor de una enzima que actúa como autolisina. Las células bacterianas que contienen autolisinas a menudo son lisadas por los β -lactámicos, en cambio las bacterias que no poseen autolisinas desarrollan formas anómalas y su crecimiento está sólo inhibido (Tomasz y Waks, 1975; Tomasz y Holtje, 1977). En este caso el β -lactámico tiene un efecto bacteriostático y no bactericida. Este fenómeno se denomina **tolerancia**.

Algunos de los nuevos conceptos acerca del mecanismo de acción de los

β -lactámicos tienen importancia clínica. Años atrás se pensaba que no existían razones para combinar los antibióticos β -lactámicos. Sin embargo, al tener en cuenta que estos agentes se unen a diferentes PBP es posible usar dos β -lactámicos para obtener un efecto sinérgico (Tomasz, 1982).

C. 1. 2.- Aminoglucósidos (Amikacina)

Aún no se ha aclarado totalmente el mecanismo preciso de acción de los aminoglucósidos (AG). La dificultad reside en la incapacidad de correlacionar los efectos bioquímicos conocidos de los AG con su acción letal. Los AG inhiben la síntesis de las proteínas bacterianas siendo un factor importante para su acción letal. Sin embargo esta inhibición no es explicación suficiente de su letalidad y resulta necesario un segundo "blanco" de acción (Hancock, 1981; Peska, 1977).

Los AG inhiben la síntesis proteica al reaccionar con uno o más sitios de unión ribosomales. Estas interacciones están localizadas específicamente en la interfase entre la unidad ribosomal más pequeña y la más grande, un área que incluye a las proteínas individuales de la subunidad más pequeña y por lo menos una proteína de la subunidad más grande.

El sitio de unión ribosomal varía para los distintos AG; existen por lo menos dos sitios diferentes de tipos de unión ribosomal, uno propio de la estreptomycinina y otro compartido con los demás AG, no existiendo competencia entre ambos.

C. 1. 3.- Quinolonas (Ciprofloxacino)

Se cree que la actividad antibacteriana primaria de las quinolonas depende de la inhibición de la girasa del DNA bacteriano (topoisomerasa II) (Gellert, 1976), enzima responsable de la introducción de los superenrollamientos negativos en el DNA bacteriano (Hooper, 1987; Kayser, 1986; Smith, 1984, 1986).

La girasa del DNA está compuesta por 2 subunidades A y 2 subunidades B. Se

postula que la subunidad A introduce incisiones de una sola cadena escalonada en el DNA del cromosoma bacteriano y después se unen de nuevo el DNA siguiendo la introducción de superenrollamientos negativos de dos cadenas de DNA por la subunidad B. Se cree que las quinolonas inhiben la liberación de la doble cadena de DNA por la subunidad A. Esto deja las cadenas simples de DNA expuestas a la degradación exonucleolítica. A concentraciones clínicamente alcanzables, las quinolonas no parecen inhibir la topoisomerasa II humana.

Las diferencias entre quinolonas en su capacidad de penetración en el interior de la bacteria es importante. Se ha sugerido que las quinolonas más potentes, como el ciprofloxacino, exhiben una actividad bactericida adicional (Lewin y Smith, 1986; Ratcliffe y Smith, 1984; Smith, 1984, 1986).

C. 1. 4.- Combinaciones (Ceftazidima + Amikacina)

Cuando se combinan dos agentes antimicrobianos, pueden presentar tres tipos de actividades contra un microorganismo dado in vitro:

C. 1. 4. 1.- efecto aditivo. Cuando la combinación es igual a la suma de las acciones de cada antibiótico por separado.

C. 1. 4. 2.- sinergismo. El efecto combinado de un par de antimicrobianos es mayor que la suma de sus actividades independientes.

Las aplicaciones clínicas de las combinaciones (p.e. β -lactámico + aminoglucosido: ceftazidima + amikacina; penicilina G + amikacina; amikacina + carbenicilina), pueden tener un efecto sinérgico al aumentar la eficacia del tratamiento en las infecciones debidas a microorganismos resistentes. También aumenta la actividad antimicrobiana en el tratamiento de infecciones debidas a microorganismos sensibles en pacientes con trastornos de las defensas. Lau (1977) y Klastersky (1976) encontraron un índice de supervivencia mayor, en pacientes con alteraciones de las defensas, cuando eran tratados con combinaciones sinérgicas contra los microorganismos infectantes. Sin

embargo, no existen pruebas definitivas de mayor efectividad de estas combinaciones frente a la monoterapia de amplio espectro (Moellering, 1978).

C. 1. 4. 3.- antagonismo. La actividad de la combinación será menor que la suma de sus efectos independientes.

C. 2.- Farmacocinética.

C. 2. 1.- Cefazolina. Se une un 78 % a proteínas plasmáticas presentando una hemivida de 2 horas, apenas sufre metabolización en el organismo siendo eliminada en un 93 % sin alterar por vía renal (Gerding, 1991).

C. 2. 2.- Cefotaxima. La unión a proteínas plasmáticas es de un 35-51 % (38 %). Se metaboliza en el hígado (15 %) produciendo un metabolito activo microbiológicamente, la desacetilcefotaxima que se excreta por bilis. Se elimina renalmente sin metabolizar un 40-60 % de la dosis y 25 % a 30 % como metabolito. Su concentración biliar puede superar 6 veces la concentración sérica (Gerding, 1991).

C. 2. 3.- Ceftazidima. Se une a proteínas plasmáticas en un 11 %. Su excreción biliar oscila entre 33 % y 86 % (Gerding, 1991), siempre menor que en suero. No sufre prácticamente ninguna metabolización en el organismo, por lo que es excretada de forma activa, no modificada.

C. 2. 4.- Amikacina. No se absorbe por vía oral y por vía intramuscular lo hace lentamente. Apenas se une a proteínas plasmáticas (< 2 %). Su vida media es de 2 horas y se excreta más del 90 % por filtración glomerular.

C. 2. 5.- Ciprofloxacino. La absorción tras su administración vía oral es buena (Beermann, 1986). La unión a proteínas plasmáticas es de un 40 %. Su vida media oscila entre 3 y 5 horas lo que permite que pueda administrarse a intervalos de 12 h. El 50-60 % se elimina vía renal mediante filtración glomerular y secreción tubular. El 40 %

restante se elimina por heces en forma de metabolitos en un 10 %.

TABLA III.- CARACTERISTICAS FARMACOCINETICAS DE LOS ANTIMICROBIANOS UTILIZADOS EN EL ESTUDIO.

	Dosis	UP (%)	t _{1/2} (h)	ER (%)	EF (%)	Suero µg/ml	Bilis/Suero (%)
Cefazolina	1 g/ iv	78	2	93		188	29/300
Cefotaxima	1 g/ iv	43	1	50		102	59
Ceftazidima	1 g/ iv	11	1.7	80		70-80	33
Amikacina	450 mg/ iv	< 2	2.5	>90	1-3	16	30
Ciprofloxacino	500 mg/ po	40	4.5	40	40	2.9	500-1000

UP % → Porcentaje de unión a proteínas plasmáticas: ER % → % de excreción renal: EF % → % de excreción fecal

* Norris, 1990; Gerding, 1991.

C. 3.- Espectro de acción y usos clínicos

C. 3. 1.- Cefalosporinas de primera generación (Cefazolina).

Las cefalosporinas de 1ª generación son las más activas frente a cocos grampositivos incluyendo *Staphylococcus aureus* y estreptococos (Moellering y Swartz, 1976). Dos excepciones importantes son los *Staphylococcus* resistentes a la metilina (SMR) y el *Streptococcus pneumoniae* resistente a la penicilina (Hartman y Tomasz, 1981).

Presentan una actividad moderada contra bacilos gram-negativos (BGN) aerobios facultativos, incluyendo *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Proteus* indol negativo.

La cefazolina, es algo más activa contra especies de *E. coli* y *Klebsiella* (Sabath, 1973) y más sensible a la penicilasa estafilocócica que la cefalotina (Regamey, 1975). Esta es una de las cefalosporinas de 1ª generación más usadas.

Se utilizan:

- en el tratamiento de infecciones debidas a *Staphylococcus* y *Streptococcus*
- son el **antibiótico de elección** en la **profilaxis** de la mayoría de los procedimientos quirúrgicos que incluyen **operaciones ortopédicas y cardiovasculares** (Cartwright, 1984; DiPiro, 1984; Norden, 1983). La más usada para este fin es la cefazolina, pues su vida media es más prolongada.
- infecciones por BGN aerobios sensibles.

C. 3. 2.- Cefalosporinas de tercera generación (Cefotaxima, Ceftazidima).

Las cefalosporinas de 3ª generación son las que presentan un espectro más amplio y mayor actividad frente a BGN (Thompson y Wright, 1983; Donowitz y Mandell, 1988). Son resistentes a muchas de las β -lactamasas producidas por las bacterias gramnegativas. Su actividad frente a los cocos gram-positivos (CGP) no agrega nada a los agentes de 1ª y 2ª generación. La actividad contra los anaerobios no es superior a la que proporciona la cefoxitima.

Se dividen en dos grupos, sobre la base de su actividad frente a *P. aeruginosa*. La cefotaxima es muy activa frente a BGN aerobios, aunque la mayoría de cepas *P. aeruginosa* son resistentes. *Peptoestreptococcus spp.* son usualmente sensibles a la cefotaxima.

La ceftazidima es la cefalosporina de 3ª generación con mayor actividad contra *P. aeruginosa* (Donowitz y Mandell, 1988; Neu y Labthavikul, 1982). La actividad frente a otros BGN es comparable a la cefotaxima. Es la cefalosporina de tercera generación menos activa contra *S. aureus* y presenta poca actividad contra anaerobios.

Se puede usar:

- en infecciones severas causadas por BGN aerobios
- en el tratamiento de las meningitis por *Haemophilus influenzae*, *S. pneumoniae*

y *Neisseria meningitidis*, así como en las meningitis de los adultos causadas por BGN aerobios.

→ infecciones nosocomiales (especialmente por BGN multirresistentes)

→ la ceftriaxona es uno de los tratamientos de elección para la gonorrea anorrectal, uretral y faríngea no complicada (Judson, 1983, 1986; Collier, 1984; Handsfield y Hook, 1987).

→ en **pacientes con fiebre y neutropenia** se emplea la ceftazidima como monoterapia o como monoterapia modificada (usada con un AG, 3 días), (Pizzo, 1986: EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group, 1987; Piccart, 1984). La ceftazidima sola es útil en la mayoría de las infecciones, pero su uso con un AG puede ser más efectivo en las bacteriemias por BGN comprobadas.

C. 3. 3.- Aminoglucósidos (Amikacina).

El espectro de actividad in vitro de los AG incluye principalmente los BGN aerobios y facultativos y *S. aureus*. En general, los AG no se emplean a menudo en las infecciones estafilocócicas. Se consideran excelentes opciones para infecciones severas por BGN aerobios o facultativos especialmente *P. aeruginosa*.

Clínicamente, en relación a la amikacina, no existen evidencias de su superioridad o inferioridad comparada con los demás AG. Si bien su potencia es inferior in vitro, las dosificaciones más elevadas compensan esta. Una clara ventaja de la amikacina reside en su perfil de resistencia. Muchas de las enzimas inactivadoras de otros AG no son capaces de inactivar a la amikacina. Por esta razón la amikacina es más conveniente para el tratamiento de infecciones causadas por microorganismos resistentes a otros AG y de infecciones nosocomiales en las cuales es mayor la probabilidad de encontrar microorganismos resistentes.

Los AG con frecuencia presentan **sinergismo** con otros antibióticos. Especialmente notable es el observado usualmente entre penicilina o vancomicina y estos agentes sobre los enterococos (Klastersky, 1972). El mecanismo de este sinergismo implica un

aumento de la captación de AG por las células cuyas paredes han sido dañadas por el inhibidor de la pared celular (Moellering, 1971).

C. 4.- Quinolonas (Ciprofloxacino)

Las primeras quinolonas (nalidixico, oxolínico, cinoxacino) poseen una mayor actividad contra BGN que contra bacterias grampositivas. Son activas contra la mayoría de enterobacterias, excepto la mayor parte de las cepas de *Serratia*, y *Pseudomonas spp.*

El norfloxacino es unas 100 veces más activo que los anteriores, su espectro incluye enterococos, estafilococos y también *Pseudomonas*. Es activa frente a la mayoría de BGN y bacterias gram-positivas que causan infecciones urinarias. También es activa frente a: *Haemophilus influenzae*, *Branhamella catarrhalis*.

El ciprofloxacino si bien posee una actividad similar a la del norfloxacino es más potente que este. Es activo frente a la mayoría de las cepas de BGN y bacterias gram-positivas que causan infección, en concentraciones que se alcanzan fácilmente en la mayoría de los tejidos y líquidos del organismo. Es más activo frente a anaerobios y bacterias gram-positivas. También es activa frente a *Gardnerella vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Legionella pneumophila*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Listeria monocytogenes* y *Chlamydia trachomatis* (Norris y Mandell, 1988; Phillips, 1988; Bauernfeind y Petermuller, 1983).

Usos clínicos:

- infecciones urinarias
- infecciones del tracto respiratorio
- infecciones gastrointestinales
- infecciones de piel y tejidos blandos
- osteomielitis
- enfermedades de transmisión sexual producidas por *Neisseria gonorrhoeae*

(Crider, 1984; Roddy, 1986) y *Chlamydia trachomatis* (Bauernfeind y Petermuller, 1983;

Norris y Mandell, 1988; Phillips, 1988)

→ pacientes **inmunocomprometidos**: se usan como agentes profilácticos en pacientes granulocitopénicos (Andriole, 1988; Winston y Champlin, 1987). La profilaxis se inicia 1-2 días antes del comienzo de la terapia citotóxica y se continúa hasta que el recuento de granulocitos llegue a más de 500 células/mm³. El **ciprofloxacino** previene, mientras que el **norfloxacino** reduce pero no previene, la colonización por BGN (Winston y Champlin, 1987).

→ infecciones del SNC

C. 3. 5.- Combinaciones (Ceftazidima + Amikacina)

Son varias las razones aducidas para justificar el uso de estas combinaciones:

- prevención en la aparición de microorganismos resistentes
- infecciones polimicrobianas (p.e. infecciones intraperitoneales y pélvicas debidas a MB mixta intestinal, abscesos cerebrales..etc.)
- terapia inicial. En los **pacientes neutropénicos** o en otros con infección de naturaleza incierta, es razonable iniciar el tratamiento con una cobertura de amplio espectro.
- disminución de la toxicidad
- sinergismo. En el tratamiento de las infecciones debidas a microorganismos resistentes o relativamente resistentes (p. e. en la endocarditis enterocócica). En caso de infecciones en pacientes inmunodeficientes el objetivo es incrementar la actividad antimicrobiana. Tanto Lau (1977) como Klustersly (1976), han encontrado un mayor índice de supervivencia en estos pacientes cuando eran tratados con combinaciones sinérgicas contra los microorganismos infectantes, en comparación con los no tratados con combinación sinérgica.

D.- EFECTOS DE LOS ANTIMICROBIANOS SOBRE LA MICROBIOTA INTESTINAL.

La composición de la MBI en el hombre es extraordinariamente estable, aunque hay variaciones interpersonales. Este ecosistema, sin embargo puede alterarse por factores como: tratamiento antibacteriano, dieta, condiciones patológicas y cirugía del tracto gastrointestinal (Macrowiak, 1982).

El efecto de los antibióticos sobre la MB, no solo depende de su espectro de acción, es mayor si tiene un efecto sobre anaerobios, o de su farmacología, es mayor si no son absorbidos total o parcialmente o si se eliminan por vía biliar, sino también de la dosis, la frecuencia y la duración de la administración, así como de la "experiencia" previa de la MB en relación con el agente en particular. Por otra parte, el tipo de huésped es importante: edad, estado fisiológico o patológico de la MB y cierta idiosincrasia individual a la alteración (Nord, 1984).

Las quinolonas, cotrimoxazol, cefalosporinas orales, cefuroxima, acetilcefuroxima, cefotaxima, ceftriaxona, aztreonam e imipenem reducen notablemente las enterobacterias y de forma muy leve los anaerobios. Con amoxicilina o bacampicilina se observa una reducción leve de enterobacterias y cocos anaerobios. El efecto es algo más pronunciado sobre los anaerobios con amoxicilina-ácido clavulánico, cefotaxima, cefotetan y ceftizoxima.

Hay que tener en cuenta que muchos antibióticos, en particular los β -lactámicos, se inactivan frecuentemente en el medio intestinal, quizá por el efecto de la hidrólisis por las β -lactamasas bacterianas.

El metronidazol y el tinidazol reducen el número de anaerobios gram negativos, sólo en tratamientos de varios días, con aumento de las enterobacterias y *Enterococcus*. La clindamicina y en menor grado los macrólidos, reducen los recuentos bacterianos, particularmente los anaerobios.

Algunos antibióticos producen efecto "rebote" tras la inhibición de poblaciones

microbianas. Al dejar de suministrar el fármaco, el crecimiento rápido de la MB sobre el "vacío ecológico" creado puede originar cierto grado de sobrecrecimiento, a veces acompañado de diarrea.

D. 1.- Acción de los β -lactámicos en la microbiota intestinal

D. 1. 1.- Penicilinas

D. 1. 1. 1.- Fenoximetilpenicilina

Heimdahl y Nord (1979) estudiaron los efectos de la fenoximetilpenicilina en la MBI en 10 individuos a los que se les administró 800 mg de fenoximetilpenicilina durante 7 días. No se observó cambio en la MB aerobia ni anaerobia durante este período.

D. 1. 1. 2.- Ampicilina. La administración oral de 1 a 3 g/ 5 días de ampicilina ha sido estudiada por Knothe y Wiedemann en 1966. Se apreció una significativa reducción en el número de *E. coli*, *Enterococcus*, bifidobacterias y BGN anaerobios, así como un aumento de microorganismos resistentes a ampicilina como *Citrobacter*, *Klebsiella* y *Proteus spp.*

Leigh (1979) investiga el impacto de la administración de 500 mg/ 5 días en 10 voluntarios. Se produjeron cambios en el número total de anaerobios y de *Candida spp.*, presentando diarrea 5 de ellos.

D. 1. 1. 3.- Amoxicilina. La modificación de la MBI con 2 g/ día/ 15 días en 8 pacientes con infecciones del tracto respiratorio fue estudiada por Gipponi (1985). Se observó una reducción de microorganismos en 4 pacientes, en tres pacientes aumentó el número de *Candida spp.* y en uno el de *Enterococcus*.

Diez voluntarios sanos recibieron 250 mg/ 6 h/ 5 días, estudiándose su impacto en la MBI (Leigh, 1979). Cuatro mostraron cambios significativos en la MBI pero en

ningún caso se desarrolló diarrea.

En 11 voluntarios sanos se estudia la influencia de 500mg/ 8 h de amoxicilina (Vollaard, 1990), observando en ocho voluntarios aumentos significativos en la concentración fecal de BGN y levaduras.

D. 1. 1. 4.- Talampicilina. Leigh (1976) estudian en 10 voluntarios sanos el impacto de 250 mg/ 8 h/ 2 días de talampicilina. En 4 sujetos no hubo cambios en la MB aerobia y anaerobia, 5 presentaron un incremento considerable en el número de aerobios, en 4 casos debido a la presencia de cepas de enterobacterias ampicilina-resistentes y en dos sujetos apareció disminución en el número de anaerobios. Dos casos presentaron diarrea leve. Otro estudio realizado por el mismo autor en 1979 muestra resultados similares.

D. 1. 1. 5.- Bacampicilina. El efecto de la bacampicilina en la MB cólica fue investigado por Haimdahl (1979) y Gipponi (1985). Se administró 400 mg/ 8 h/ 7 días a 12 individuos y 1.6 g/ 15 días a 8 pacientes respectivamente, no observándose ningún cambio significativo en la MBI.

D. 1. 1. 6.- Pivampicilina. Knothe y Letabke (1973) investigaron el impacto de pivampicilina en dosis de 700 mg/ 6 h/ 3 días en la MBI de 10 voluntarios. Un aumento en el número de *E. coli* se observó en 7 de los 10 sujetos y un incremento en el número de *Candida* en 3.

D. 1. 1. 7.- Pivmecillinam. Knothe (1976) compara la influencia de 600 mg/ 4 v día/ ó 400 mg/ 3 v día/ 7 días en la MBI de dos grupos paralelos de 10 y 5 voluntarios respectivamente. Se observó una marcada reducción en el número de *E. coli*, *Lactobacillus* y *Bacteroides* y un aumento en el número de *Enterococcus*; estos cambios fueron más pronunciados con las dosis altas de pivmecillinam.

D. 1. 1. 8.- Piperacilina. Las modificaciones que sufre la MBI con la piperacilina fueron estudiadas por Kager (1983) en 20 pacientes que iban a someterse a cirugía colorrectal.

Se administró parenteralmente 4 g/ 8 h/ 2 días de piperacilina. Enterococos, estreptococos, y enterobacterias disminuyeron en una cuarta parte de los pacientes. Cocos gram positivos (CGP) y bacilos anaerobios, disminuyeron en dos tercios de los pacientes. Al dejar la piperacilina, la MBI retornó a su estado inicial. *Clostridium difficile* y su toxina se aisló en dos pacientes. En el posoperatorio aparecieron infecciones por *E. coli*, *Morganella morganii*, *Bacteroides fragilis* y CGP anaerobios en dos pacientes. Enterobacterias y *Bacteroides fragilis* presentaron resistencia a piperacilina.

D. 1. 1. 9.- Azlocilina. Nord (1986) investiga el efecto de azlocilina en 6 pacientes con infecciones de piel y tejidos blandos. Los pacientes recibieron 5 g/ iv/ 8 h/ 7-8 días. En dos pacientes el número de *E. coli*, enterococos, cocos anaerobios, *Lactobacillus*, *Clostridium* y *Bacteroides* disminuyeron marcadamente. Los cuatro restantes apenas sufrieron cambios. Una paciente fue colonizado por una cepa de *Enterobacter cloacae* resistente a azlocilina.

D. 1. 2.- Cefalosporinas.

D. 1. 2. 1.- Cefalosporinas de primera generación.

D. 1. 2. 1. 1.- Cefazolina. El impacto de la cefazolina en la MBI en 5 pacientes que recibieron 60-80 mg por Kg y día fue investigado por Vogel y Knothe (1985). No encontraron cambios en la MB aerobia excepto por la colonización con especies de *Pseudomonas*.

Cuando la cefazolina fue dada en dosis única de 1 g. a seis voluntarios, ningún cambio se produjo en la MBI aerobia ni anaerobia, excepto en un caso que fue colonizado por *Clostridium difficile* (Ambrose, 1985).

D. 1. 2. 1. 2.- Cefaloridina. Ambrose (1985) investiga el efecto de una sola dosis de cefaloridina en la MBI de seis sujetos, no encontrando cambio significativo alguno.

D. 1. 2. 2.- Cefalosporinas de segunda generación.

D. 1. 2. 2. 1.- Cefaclor. El impacto del cefaclor en la MBI después de recibir seis voluntarios 250 mg/ 8 h/ 14 días, lo estudió Finegold en 1987. Ninguna disminución de enterobacterias fue observada y pocas variaciones en el número de enterococos. Por otro lado se aíslan 13 nuevas cepas de enterobacterias y 2 de *S. aureus* durante el tratamiento. Tres pacientes fueron colonizados por *Clostridium difficile*.

En otro estudio realizado por Nord (1987), solo cabe resaltar las pequeñas modificaciones que se observaron en la MBI anaerobia, que revertieron a la normalidad una semana después del tratamiento.

D. 1. 2. 2. 2.- Cefuroxima. Seis voluntarios recibieron una sola dosis de 1.5 g de cefuroxima, Ambrose (1985) no observó cambio alguno, salvo que un sujeto fue colonizado por *Clostridium difficile*.

Leigh (1990) investigó el efecto de la axetil-cefuroxima en 10 voluntarios que recibieron 250 mg/ 12 h/ 4½ días. El mayor efecto encontrado consistió en una reducción en el número de anaerobios, una disminución o eliminación de cepas de enterobacterias y un incremento de enterococos. En seis voluntarios aumento en número de *Candida*.

D. 1. 2. 2. 3.- Cefoxitina. Kager en 1981 investigó el efecto de la profilaxis con cefoxitina en pacientes sometidos a cirugía colorrectal. Cefoxitina fue administrada en dosis de 2 g/ iv/ 6 h/ 2 días a 20 pacientes. Las bacterias cefoxitina sensibles *E. coli* y otras enterobacterias disminuyeron significativamente, y entre las cefoxitina-resistentes, enterococos, enterobacterias y *Pseudomonas* proliferaron. Los anaerobios: *Bacteroides fragilis* y *Fusobacterium* disminuyeron significativamente. En un paciente, en el postoperatorio se presentó una infección por una cepa de *P. aeruginosa* cefoxitina-resistente.

Mulligan (1984) evaluó el impacto de la cefoxitina en la MBI de seis pacientes a los que se les administró de 6 a 12 g. durante 23 días. El mayor cambio fue la

adquisición y proliferación de enterococos, *Staphylococcus* coagulasa-negativos, enterobacterias, *Pseudomonas spp.* y *Bacteroides fragilis*. En 5 pacientes se aisló *Clostridium difficile*.

Ambrose (1985) al estudiar el impacto en la MBI de una sola dosis de 2 g de cefoxitina no observó ninguna modificación.

D. 1. 2. 3.- Cefalosporinas de tercera generación.

D. 1. 2. 3. 1.- Cefixima. Finegold (1987) investiga los efectos que se producían con 400 mg día/ vo/ 14 días de cefixima en la MBI de 6 voluntarios. Se advirtió un significativo descenso en el número de *E. coli*, junto con un aumento de enterococos. En la MBI anaerobia, los cambios fueron más pronunciados; bifidobacterias desaparecieron en 2 de 5 casos, *Clostridium spp.* en 3 de 4 y *Bacteroides fragilis* en un sujeto. El crecimiento de *Clostridium difficile* fue detectado en cuatro pacientes.

Similares resultados encontraron Sawa (1985) y Nord (1988).

D. 1. 2. 3. 2.- Cefotaxima. Lambert-Zechovsky (1985) evaluaron el impacto de la cefotaxima en la MBI de 26 niños hospitalizados. Cefotaxima se administró en dosis de 100 mg/ Kg/ día/ iv para el tratamiento de enfermedades sistémicas. Solamente el 35% de cepas de *E. coli* persistieron, 5 de 10 cepas de *Klebsiella* y 6 de 9 de *Enterobacter* fueron eliminadas. Los enterococos aumentaron y diferentes especies de *Pseudomonas* colonizaron el intestino en 12 de los 26 niños. No se apreció cambio significativo en la MBI anaerobia.

Guggenbichler y Kofler (1984) investigan en 6 niños con distintos tipos de infecciones los cambios que produce la cefotaxima en la MBI aerobia. El número de bacterias aerobias disminuyó en 2 log₁₀ durante el tratamiento, no surgiendo cepas resistentes. No encontró cefotaxima en las muestras fecales.

Knothe (1985) administró 3 g/ día de cefotaxima a 8 voluntarios. No encontrando, al igual que Vogel (1985) cambios significativos en el número de enterococos, enterobacterias y bacterias anaerobias.

Ambrose (1985) da una sola dosis de 1.5 g de cefotaxima a seis voluntarios y comunica que ningún cambio ha sido observado en la MBI aerobia ni anaerobia. Dos sujetos fueron colonizados por *Clostridium difficile*. Resultados similares obtuvo Giuliano en 1987.

Vollaard (1990) investiga la influencia de 1 g/ iv de cefotaxima y la resistencia a la colonización en 6 adultos voluntarios, observando un aumento significativo en la concentración fecal de aerobios en 5 de 6 voluntarios.

D. 1. 2. 3. 3.- Moxalactan. El efecto de una sola dosis de moxalactan frente a tres dosis en la profilaxis de la cirugía colorrectal fue investigado por Kager (1984). *Streptococcus*, enterococos y enterobacterias fueron suprimidos durante el período de profilaxis. La MBI anaerobia disminuyó significativamente durante este período. No encontraron diferencias entre los que recibieron una dosis y tres dosis de moxalactan.

En 1985 Ambrose investiga el efecto de una sola dosis de moxalactan en la MB de seis voluntarios. Bacterias aerobias aumentaron debido al sobrecrecimiento de enterococos, a pesar de que el número de *E. coli* disminuyó. En cuanto a la MB anaerobia, ningún cambio significativo se observó, salvo que tres voluntarios fueron colonizados por *Clostridium difficile*.

D. 1. 2. 3. 4.- Cefoperazona. Alestig (1983) estudia el efecto de la cefoperazona en la MB fecal en 29 pacientes que recibieron 2 g/ iv/ 12 h/ 7-14 días. En general se observó una disminución en el número de bacterias aerobias. Dos pacientes fueron colonizados por *Pseudomonas spp.* Los enterococos aumentaron en la mayoría de los pacientes durante y después del tratamiento. Los microorganismos anaerobios disminuyeron significativamente. En ocho pacientes se aisló *Clostridium difficile* y su citotoxina, 5 de estos desarrollaron diarrea.

Lambert-Zechovsky (1984); Guggenbichler y Kofler (1984) investigan el impacto de la cefoperazona en la MBI en niños. Observando ambos una marcada reducción de *Streptococcus*, *Staphylococcus* y enterobacterias, y sobrecrecimiento de levaduras y enterococos.

En 1989 Silva evalúa la actividad de la cefoperazona sobre la MBI en la profilaxis de la cirugía de colon. Con cefoperazona iv el recuento total de bacterias bajó entre 3 y 4 \log_{10} , si se le añadía cefoperazona oral el recuento de bacterias caía entre 4 y 6 \log_{10} , si se administraban ambas a la vez (oral e iv) se suprimía la MBI con una sola dosis de antibiótico. *Clostridium difficile* se aisló 7-10 días después del tratamiento en 10 de los 16 voluntarios, pero en ningún caso fue detectada su toxina.

D. 1. 2. 3. 5.- Ceftriaxona. Su efecto sobre la MBI fue estudiado por Arvidsson (1982) en 5 voluntarios, observando una marcada supresión de la MBI aerobia y anaerobia cólica. Similares resultados obtienen Nilsson-Ehle (1985) y Léonard (1989), estudiando a 12 y 6 pacientes respectivamente.

Guggenbichler y Kofler (1984) analizan el efecto de la ceftriaxona en 9 niños, observando que tras dar una primera dosis de esta, se eliminan los BGN susceptibles y después de 48 h enterococos y *Candida albicans* dominan la MB aerobia durante el tratamiento.

Una sola dosis de 2 g de ceftriaxona dada a 6 voluntarios fue suficiente para producir una reducción en el número de *E. coli* y un aumento de enterococos según Ambrose (1985). Ningún cambio mayor fue notificado en la MBI anaerobia.

D. 1. 2. 3. 6.- Ceftazidime. Knothe (1985) administrando una dosis de 4 g a 8 voluntarios observa una disminución considerable de enterobacterias y lactobacilos y ningún efecto en el resto de los microorganismos.

D. 1. 3.- Monobactámicos

D. 1. 3. 1.- Aztreonam. Kager (1985) estudia el impacto del aztreonam en 20 pacientes sometidos a cirugía colorectal. Las enterobacterias fueron suprimidas durante el período de profilaxis, se constató un significativo aumento de *Staphylococcus* en 10 pacientes. Tres de estos desarrollaron posteriormente infecciones por *Staphylococcus*. Apreciándose pequeños cambios entre las bacterias anaerobias.

De Vries-Hospers (1984) observa que tras la administración oral de 60, 300 y 1500 mg día/ 5 días de aztreonam, las enterobacterias disminuyen con todas las pautas; los enterococos eran resistentes al aztreonam y al dar dosis altas incrementaba el número de enterococos y levaduras. La MBI anaerobia apenas se afectó. Un año más tarde van der Waaij obtiene los mismos resultados, pero al administrar dosis altas en 4 voluntarios aparece una leve supresión de anaerobios.

Cambios más variables en la MB anaerobia observó Jones (1984), pues la mayoría de las especies de *Bacteroides* persistieron y todas las cepas de *Bacteroides fragilis* fueron eliminadas. Ocho de las 12 cepas de *Clostridium* desaparecieron en los pacientes que recibieron dosis altas.

D. 1. 4.- Carbapenems

D. 1. 4. 1.- Imipenem/cilastina. Nord (1984) investigan el impacto de imipenem/cilastina en la MBI en 10 pacientes. Enterobacterias y enterococos disminuyeron levemente durante el tratamiento. La MBI anaerobia apenas se modificó. Similar resultado obtuvo Welkon en 1986.

D. 1. 5.- Asociación de β -lactámicos + inhibidores de β -lactamasas.

D. 1. 5. 1.- Amoxicilina/clavulánico. El efecto de la amoxicilina más clavulánico lo investigaron Mittermayer (1983); Lambert-Zechovsky (1984) y Brumfitt 1986. Todos observaron un aumento significativo en la selección de cepas de enterobacterias resistentes al amoxicilina/clavulánico. El número total de bacterias aerobias y anaerobias no se afectó en ningún caso.

D. 1. 5. 2.- Ampicilina + sulbactam. Kager (1982, 1983) administra ampicilina más sulbactam a pacientes que iban a someterse a cirugía colorectal. Una disminución significativa de bacterias anaerobias aportaron ambos trabajos, normalizándose a las 2 semanas del tratamiento.

D. 1. 5. 3.- Piperacilina/tazobactan. En 1992 Nord estudia el impacto en la MBI de la piperacilina (PI)/ tazobactan (TAZ) administrando 4 g de PI/ 500 mg TAZ/ 8 h durante 4-8 días a 20 pacientes con infecciones intraabdominales. Observando una disminución en el número de enterobacterias y enterococos así como bifidobacterias, eubacterias *Lactobacillus* y *Clostridium*.

D. 2.- Quinolonas

D. 2. 1.- Ciprofloxacino. Brumfitt (1984); Enzenberger (1985); Bergan (1986); van Saene (1988); Holt (1986); Reeves (1986); Pecquet (1990) y van der Wall (1992), estudian los efectos del ciprofloxacino sobre la MBI (5-10 días), observando marcados cambios en la MBI aerobia: las enterobacterias se eliminaron en todos los grupos, el número de estreptococos y estafilococos se reducía, solamente Holt observó en dos pacientes cepas resistentes a ciprofloxacino de *Staphylococcus-coagulasa-negativo* y *Corynebacterium*. La MBI anaerobia apenas sufrió modificaciones cuantitativas, Brumfitt observan cepas con resistencia a ciprofloxacino y Esposito detecta concentraciones mayores de *Bacteroides spp.* durante y después de la terapia. A la semana del tratamiento la MBI se recuperó.

Al aumentar el tiempo de administración de ciprofloxacino (45 días), Rozenberg-Arska (1985), observa una rápida eliminación de enterobacterias entre 3-5 días, *Bacteroides spp* y *Clostridium spp.* no se afectaron, pero el número de bacilos anaerobios no formadores de esporas y el de cocos disminuyeron. Nueve cepas de *Pseudomonas spp.* y *Acinetobacter* resistentes a ciprofloxacino se aislaron, pero sin colonización o infección.

Meijer-Severs (1990), observa que al dar 50 y 200 mg/ 12 h/ 5 días se eliminan los BGN aerobios manteniendo la MBI anaerobia, sin embargo si administran 100 mg/ 12 h/ 5 días la MBI anaerobia disminuye, por ello las primeras dosis las recomiendan para la descontaminación selectiva digestiva.

Por último Brismar (1990) da dosis altas en la profilaxis de la cirugía colorrectal.

Streptococcus, *Enterococcus* y enterobacterias disminuyeron marcadamente. BGP y BGN anaerobios fueron suprimidas los tres primeros días después del tratamiento. A las 2 semanas retornaron a valores normales.

D. 2. 2.- Enoxacino. Edlund (1977) estudia el efecto del enoxacino en 10 voluntarios sanos. Las enterobacterias disminuyeron durante el tratamiento, *Enterococcus*, *Streptococcus*, *Staphylococcus*, micrococos y *Bacillus* no se afectaron significativamente. A las dos semanas del tratamiento la MBI cólica volvió a recuperarse. La MB anaerobia apenas se afectó. No surgieron cepas resistentes.

D. 2. 3.- Norfloxacino. Leigh (1985); Edlund (1987), administrando 400 y 200 mg/ 8 h/ 5 días respectivamente de norfloxacino, observan una rápida bajada de BGN aerobios, más no se afectaron los anaerobios. A los 14 días después del tratamiento todo se restableció. No surgieron cepas resistentes a norfloxacino. Resultados similares obtienen Pecquet (1987) y Giuliano (1989).

En otro estudio, para la descontaminación digestiva selectiva realizado por de Vries-Hospers (1985), se evaluó el efecto de distintas dosis de norfloxacino: 100, 200 y 400 mg. Las tres dosis se mostraron igual de eficaces para la eliminación de BGN aerobios.

D. 2. 4.- Ofloxacino. Chida (1984); Pecquet (1987) y Leigh (1988) estudian el efecto del ofloxacino en la MBI cólica. Las enterobacterias disminuyeron marcadamente. Leigh observa que los enterococos descienden durante el tratamiento y aumentan después de este, sin embargo Chida observa un aumento de enterococos durante el tratamiento. No aparecieron cepas resistentes al antibiótico. En cuanto a la MBI anaerobia apenas sufrió modificaciones.

D. 2. 5.- Pefloxacino. van Saene en 1986, observa que a los tres días de la primera dosis con pefloxacino la MBI aerobia se ve libre de enterobacterias, el número de *Enterococcus faecalis* disminuye lentamente y *Candida* no se alteraran. La recoloniza-

ción se produjo 1 semana después del tratamiento. Similares resultados obtiene Janin (1987) y Volgaard (1992), este último informa de un aumento en la concentración de levaduras y Janin no encuentra modificación en los enterococos.

D. 3.- Macrólidos.

En 1982 Heimdahl y Nord estudiaron el efecto de la eritromicina en 10 voluntarios. Todos recibieron 500 mg/ 12h/ 7 días. Las enterobacterias disminuyen en todos los pacientes, enterococos y estreptococos se eliminaron en 3 sujetos. La MBI anaerobia: *Bacteroides spp.* se suprimieron en 4 pacientes y fusobacterias en tres. Nuevas cepas de *Clostridium* colonizaron a tres pacientes, todas resistentes a eritromicina.

D. 4.- Tetraciclinas.

El impacto de las tetraciclinas en la MBI lo estudió Bartlett (1975), comparando el efecto de la tetraciclina frente a doxiciclina en 30 voluntarios. No se produjo cambio mayor en la MBI aerobia ni anaerobia. En 9 sujetos aparecieron nuevas cepas; en el grupo que recibió tetraciclina se aislaron, enterococos, *Citrobacter freundii* y *Candida albicans* y el que recibió doxiciclina, *Staphylococcus aureus*, enterococos y *Candida albicans*.

Posteriormente en 1983 Heimdahl y Nord al administrar 100 mg/ 6 h/ 7 días de doxiciclina, observan una disminución de 2-3 log₁₀ en el número de enterococos, y estreptococos en 8 voluntarios y el número de enterobacterias también disminuyó 2-3 log₁₀ en 5 voluntarios. Tres sujetos fueron colonizados por microorganismos resistentes a la doxiciclina (*Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* y *Enterobacter cloacae*). En la MB anaerobia solamente *Fusobacterium* fue eliminada durante el tratamiento,

D. 5.- Nitroimidazoles.

El efecto del tinidazol fue investigado por Heimdahl (1980). Se administró 150

mg/ 12 h/ 7 días a 10 voluntarios. Ningún cambio en la MBI fue apreciado.

En 1981 Kager observa una proliferación de estafilococos y enterococos durante la profilaxis con tinidazol en pacientes sometidos a cirugía colorectal y una disminución significativa de bacterias anaerobias.

D. 6.- Clindamicina.

Kager (1981) estudia las modificaciones de la MBI cólica tras la administración de clindamicina a pacientes que iban a ser sometidos a cirugía colorectal. Enterococos y estreptococos disminuyeron durante los 2º días del postratamiento y aumentaron a partir del tercer día. No se observó cambio en el número de enterobacterias, sin embargo la MBI anaerobia si se afectó: cocos, BG positivos y BGN disminuyeron significativamente, normalizándose a las 2 semanas del tratamiento.

Otro estudio realizado por Nordenwall (1983) obtuvo idénticos resultados.

D. 7.- Combinaciones (β -lactámico + aminoglucósido)

Murdoch (1990) estudió en 34 pacientes los efectos de la ceftazidima (1 g/ iv/ 8 h) + gentamicina, esta se ajustó según los niveles séricos. Las enterobacterias que se encontraban presentes desaparecieron y los enterococos proliferaron. En cuanto a la MB anaerobia, *Bacteroides spp.* se afectó pobremente por la ceftazidima + amikacina, ninguno de los pacientes fue colonizado por *Clostridium difficile* o *Pseudomonas aeruginosa*. Estos resultados se encuentran en la línea de los obtenidos por O'Gorman en 1984.

E.- MODIFICACIONES DE LA MICROBIOTA SECUNDARIAS AL TRATAMIENTO ANTIBIOTICO

Aunque la importancia fisiológica de la MB gastrointestinal no está completamente entendida, es patente su importancia en el mantenimiento del estado normal de la MB indígena (van Der Waaij, 1971; Macrowiak, 1982; Nord, 1983).

La causa más común y significativa de disturbios en la MBI es la administración de antimicrobianos (Nord, 1984).

Durante el tratamiento antibiótico se reduce el número de bacterias de la MBI, disminuyendo la resistencia a la colonización y produciendo un aumento de efectos adversos. En primer lugar produce un sobrecrecimiento de microorganismos ya presentes con resistencia natural, como levaduras, que pueden causar infecciones sistémicas en enfermos inmunocomprometidos (Heimdahl y Nord, 1985), y *Clostridium difficile*, el cual puede producir diarrea y/o colitis. Una segunda consecuencia es el establecimiento de nuevas resistencias bacterianas, las cuales pueden colonizar otras áreas del huésped (Mayer, 1991). Un tercer efecto, es el hecho que el sobrecrecimiento bacteriano puede estimular y transferir factores de resistencia entre bacterias (Nord, 1989).

E. 1.- Disbacteriosis intestinal.

E. 1. 1.- Alteraciones del ecosistema

Paralelamente a la acción beneficiosa que ejercen los fármacos en el lugar donde asienta la infección, pueden llevar consigo modificaciones del resto de la MB considerada como normal y provocar alteraciones ecológicas con posteriores repercusiones clínico-epidemiológicas. Por eso, una de las causas más importantes de disbacteriosis, tanto en el intestino como en las mucosas, es la introducción de los antimicrobianos, hecho ya visto en 1946 por Lipman (Ref: Gobernado (1975), En: Disbacteriosis Intestinal p. 33) en un enfermo con fiebre reumática tratado con penicilina.

La MB normal que sufre más alteración, cuando considerables cantidades de antimicrobianos llegan a ella, es la intestinal.

Los antibióticos pueden llegar al intestino directamente cuando se administran por vía oral y no se absorben, a través de la eliminación biliar cuando se dan por vía parenteral, o a través de una doble vía: absorción intestinal y posterior eliminación biliar de forma activa. Cuanto mejor y mayor sea la absorción intestinal y menor la eliminación en forma activa, menor será, lógicamente, la provocación de disbacteriosis.

La rotura del equilibrio, pone en marcha reacciones en cadena que permiten el crecimiento masivo de posibles bacterias patógenas, a lo que ya en 1956 se llamó «biodesinhibición». Estas bacterias proceden del propio enfermo o del lugar donde se encuentra (como puede ser un hospital), son, generalmente, resistentes al antibiótico que las selecciona y van a ocupar el vacío originado.

Los individuos que toman antibióticos para prevenir las diarreas tienen más probabilidades de tenerlas que los que no los toman (Mentzing y Ringertz, 1968; Ryan, 1987). Por otra parte, se ha visto en algunos estudios que parte de las bacterias de la MBI de los enfermos que reciben antibióticos pueden tener más poder patógeno que las del grupo control (Polikarpov, 1986). Estos gérmenes, más patógenos y resistentes, al quedar predominantes y alterar el equilibrio, menoscaban las funciones defensivas y metabólicas que tiene la MBI y tienen más posibilidades de imponer su condición de patógenos y posteriormente transmitir su resistencia, cromosómica o plasmídica, a otras especies e incluso géneros microbianos diferentes (Mayer, 1991).

En general, las bacterias que se suelen seleccionar en los casos de disbacteriosis son los géneros *Staphylococcus*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Morganella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Klebsiella*, *Citrobacter*, *Acinetobacter*, *Aeromonas*, etc., y levaduras como *Candida*, que crecen a expensas de *Bacteroides*, *Escherichia*, *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*.

El hecho de que se seleccionen bacterias tras el uso de antibióticos se debe a que,

entre las personas normales, hay portadores de estas bacterias potencialmente patógenas. En un estudio realizado en personas sanas no hospitalizadas por Polikarpov (1986), se descubrió que un 45% eran portadoras de *Klebsiella pneumoniae*, 44% de *Citrobacter*, 17% de *Enterobacter aerogenes* y un 11% de *Enterobacter cloacae*, y en otro grupo de personas sanas pero que trabajaban en el medio hospitalario, el porcentaje de portadores fue mayor, hasta un 73%, pero los contajes no excedían de 10^4 UFC/g de heces; por el contrario, en los casos con disbacteriosis este contaje subió por encima de 10^6 - 10^8 UFC/g.

Se sabe también que un 15% de las personas sanas son portadoras en su colon de *P. aeruginosa*, que en el enfermo neutropénico o inmunocomprometido puede ser responsable de sepsis.

La selección de la MB anaerobia también es posible, facilitando las infecciones locales y generales cuando se dan antisépticos intestinales o aminoglucósidos por vía oral que no se absorben y tienen gran acción sobre la MB gram negativa aerobia y algunos cocos gram positivos. En este caso las bacterias responsables de la infección son *Bacteroides spp.*, *Fusobacterium*, *Peptostreptococcus* y *Clostridium*.

E. 1. 2.- Antimicrobianos y grado de disbacteriosis

Las alteraciones de la MBI, aunque pueden apreciarse antes, se suelen manifestar a partir del tercer día del tratamiento y son muy variadas, dependiendo de cada antibiótico en concreto o grupo de ellos. Un tema controvertido sobre este particular es si es preferible el uso de antibióticos de amplio o corto espectro.

Desde el punto de vista de la disbacteriosis, este aspecto no parece importante, puesto que antibióticos de corto espectro, como el ácido fusídico, pueden causar más alteraciones en la MBI que otros de espectro mucho más amplio, como la norfloxacin. En general está admitido que aquellos antibióticos que más respeten la MBI anaerobia, sobre todo *Bacteroides*, y los que menos concentración alcancen en heces, serán los menos perjudiciales.

Según estos criterios, clindamicina, moxalactam, lincomicina, cefoperazona y metronidazol estarían dentro del grupo que pueden producir alteraciones importantes, aunque el número de casos con repercusión clínico sea bajo; y cefradina, aminogluco-
sidos, polimixinas, vancomicina, anfotericina y aztreonam, en el grupo de alteraciones mínimas.

E. 1. 3.- Consecuencias de la disbacteriosis

E. 1. 3. 1.- Diarrea.

El aumento de los casos de diarrea en los individuos que toman o reciben antibióticos, fue, desde hace tiempo, una de las principales razones que indujeron al estudio de la acción de estos fármacos sobre la fisiología de la mucosa intestinal y sobre los microorganismos del intestino.

Las alteraciones se pueden producir, según algunos autores, hasta en un 100% de los casos, la mayoría de una forma subclínica; un 20-25% con manifestaciones menores, como puede ser una diarrea banal e irritabilidad cólica, y un pequeño porcentaje, que puede llegar hasta 5%, con alteraciones más graves, sobre todo en niños, por lo que cada uno de 5 requerirá hospitalización.

En un estudio realizado en el hospital de La Fé (Valencia) por Gobernando y Santos (1987), preferentemente con β -lactámicos (tabla IV, pag. 50), el porcentaje más alto de diarreas fue con cefoperazona (25%), seguido de ampicilina (8%), cefamandol (7%), amoxicilina (6%) y cefuroxima (5%), y los más bajos, con cefadrina (<1%), cefalotina (3%) y cefotaxima(1%).

En general, todos los antibióticos seleccionaron *Pseudomonas*, la mayor parte de las cefalosporinas *Enterococcus faecalis*, y *Candida albicans* si eran de segunda o tercera generación, al igual que la ampicilina. En estos casos, por pensar que las diarreas pueden ser de causa infecciosa, la administración de nuevos antimicrobianos lleva consigo el agravamiento del cuadro.

Muchos de los cuadros banales ocurren en enfermos que reciben antibióticos para el tratamiento de infecciones no relacionadas con el aparato digestivo, p.e. en las complicaciones infecciosas de procesos respiratorios crónicos, en el transcurso del tratamiento de una infección urinaria...etc.

ANTIBIOTICOS	DIARREAS	MICROORGANISMOS SELECCIONADOS
Ampicilina	8 %	<i>Pseudomonas, Klebsiella, Enterobacter, Levaduras</i>
Amoxicilina	6 %	<i>Pseudomonas, Klebsiella, Levaduras</i>
Cefalotina	3 %	<i>Pseudomonas, P. rettgerii, E. faecalis</i>
Cefamandol	7 %	<i>Enterobacter, Levaduras, Pseudomonas, P. rettgerii</i>
Cefuroxima	5 %	<i>Acinetobacter, Pseudomonas, Levaduras, E. faecalis</i>
Cefotaxima	1 %	<i>Acinetobacter, E. faecalis, Levaduras</i>
Cefadrina	< 1 %	<i>Pseudomonas</i>
Cefoxitina	6 %	<i>Pseudomonas, E. faecalis, P. rettgerii, Enterobacter</i>
Cefaperazona	25 %	<i>Pseudomonas, Acinetobacter</i>
Aztreonam	1 %	<i>E. faecalis, Clostridium</i>
Temocilina	< 1 %	<i>Pseudomonas, E. faecalis</i>
Imipenem	< 1 %	<i>Pseudomonas, E. faecalis, Levaduras</i>

Gobernado y Santos (1987).

E. 1. 3. 2.- Infecciones hospitalarias bacterianas y micóticas

Son frecuentes las epidemias descritas en los hospitales como consecuencia de selección de enterobacterias resistentes después del uso de antibióticos. Muchas bacterias gram negativas han sido involucradas: *Proteus rettgerii, Serratia marcescens, Klebsiella pneumoniae, Enterobacter, P. aeruginosa*, etc. (Thomas, 1977).

El porcentaje de cepas resistentes de *E. coli* intestinal y *Staphylococcus aureus* nasal aumenta considerablemente en aquellos enfermos que han recibido el fármaco por

un corto periodo de tiempo. Es más frecuente el aumento del número de *Pseudomonas*, *Klebsiella* y *Serratia* en los enfermos hospitalizados que han recibido antibióticos que en los que no, con la correspondiente repercusión clínica posterior. *E. coli* y *Staphylococcus aureus* son menos afectados (O'Brien, 1975).

En una revisión sobre la etiología de la infección hospitalaria realizada por Gobernado en 1984 en el Hospital de La Fé, las bacterias de procedencia intestinal que habían recibido un impacto selectivo de los antimicrobianos, como *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Proteus*, *Providencia*, *Morganella* y *Pseudomonas* (tabla IV, pag. 50), fueron las responsables del 57% de las sepsis.

Entre los microorganismos que se seleccionan con el uso de algunos antibióticos, se encuentran las levaduras, concretamente el género *Candida*. Aunque existe la posibilidad de que lleguen al organismo desde el «macro-habitat», por vía exógena, como la sexual, a través de un catéter u otro medio, la mayor parte de las veces proceden de las propias mucosas del hombre, de su «macro-habitat», en donde, se puede aislar, en pequeñas cantidades, de la orofaringe, yeyuno, ileon y heces, hasta un porcentaje del 30-60% (Cohen, 1984), dependiendo de una serie de factores como humedad, grado de aireación, nutrientes, temperatura, tipo de mucosa, etc.

La administración de antibióticos destruye la MB normal, altera el ecosistema intestinal y aumenta el número de *Candida* en este reservorio, favoreciendo la posibilidad de una infección. La anormal proliferación de *Candida* se puede traducir en micosis intestinales (Eras, 1981), vaginales (Kaufman, 1986; Sobel 1986), anorrectales y orofaríngeas que en ocasiones, en el «huésped inmunocomprometido», pueden llegar a fungemias (Hawkins, 1984).

E. 2.- Colitis pseudomembranosa

Aunque los antibióticos son la causa más importante de colitis pseudomembranosa (CSM) es digno mencionar que esta enfermedad fue reconocida en la era preantibióti-

ca (Bartlett, 1979) y por consiguiente, hay otros factores importantes en su patogénesis.

Se atribuyeron a *Staphylococcus aureus* muchos casos pero, en retrospectiva, varios investigadores piensan que esta asociación pudo ser fortuita. Rara vez se diagnosticó CSM entre 1960-1970, pero fue diagnosticada a menudo, poco después, en pacientes tratados con lincomicina, clindamicina o antibióticos β -lactámicos de amplio espectro (tabla V), no pudiendo implicar a *Staphylococcus*, muchos murieron por no conocer su tratamiento.

TABLA V.- ANTIBIOTICOS ASOCIADOS A COLITIS PSEUDOMEMBRANOSA

Penicilina V	Cefazolina	Ciprofloxacino
Ampicilina	Cefalaxima	Metronidazol
Amoxicilina	Cefalotina	Trimetropima-Sulfametoxazol
Carbenicilina	Cefamandol	Cloranfenicol
Ticarcilina	Cefoxitina	Rifampicina
Cioxacilina	Cefalexima	
Imipenem-cilastina	Cefotaxima	
Clindamicina	Moxalactan	
Vancomicina	Cefoperazona	
Eritromicina	Ceftizocima	
Lincomicina	Ceftaxidima	
Tetraciclinas	Ceftriaxona	

★ Se han relacionado unos pocos casos con la administración oral de aminoglucósidos (Bartlett 1979 y Fekety 1981).

Fekety 1990; Gobernado y Santos, 1987;

Clostridium difficile, agente productor de la CSM, es un bacilo anaerobio obligado, esporulado y gram positivo, productor de al menos dos clases de toxinas: toxina A, que produce inflamación hemorrágica de la barrera intestinal, diarrea y pérdida de líquidos y electrolitos, y la toxina B, con poder citopático.

Es parte de la MBI normal de alrededor del 3% de los adultos sanos y en el 15% de pacientes hospitalizados sin diarrea. Fekety (1981) lo observó hasta en el 71% de los lactantes asintomáticos ingresados en su hospital. Los recién nacidos pueden ser colonizados por *C. difficile* hasta en un 50-60% (Batts, 1980; Welch y Marks, 1982). En

unos casos el medio pareció la fuente principal (Delmee, 1938), en otros la transmisión de un lactante a otro, por las manos del personal de enfermería (Fekety, 1990)

La colitis por *Clostridium difficile* se produce en todas las edades, pero es más frecuente en los pacientes ancianos, en los debilitados, mujeres, pacientes con cáncer o quemaduras, pacientes sometidos a cirugía (en especial cirugía abdominal) o internados en unidades de cuidados intensivos (Fekety, 1981).

Aun tratamientos cortos de antibióticos, permiten el sobrecrecimiento del microorganismo, la producción de toxinas y el desarrollo de colitis.

La alteración de la MBI es importante en la patogénesis de la colitis asociada a antibióticos (CAA), aunque no se conocen los componentes de la MBI normal que suprime la colonización, el sobrecrecimiento o la producción de toxina por *Clostridium difficile*, los sospechosos incluyen *E. coli*, enterococos, lactobacilos, *Bacteroides* y *Clostridium* (Ushijima y Ozaki, 1986). Es probable que los factores predisponentes a la colitis inhiban o eliminen a estos microorganismos competidores, pero los antibióticos también pueden estimular la producción de toxina de *Clostridium difficile*.

En un trabajo realizado por Larson (1978), permanecieron sanos los hámsteres normales inoculados oralmente con gran cantidad de *C. difficile*, mientras que los tratados con antibióticos, a quienes se les administró sólo dos UFC de *Clostridium difficile* desarrollaron una enterocolitis letal.

Pueden persistir por largos periodos los efectos de los antibióticos sobre la MBI, pudiendo producirse la adquisición y sobrecrecimiento de *C. difficile*, con producción de colitis, hasta seis semanas después de la suspensión del antibiótico.

Otros factores que pueden llegar a producir colitis pseudomembranosa son: cambios en la dieta, anestesia, uremia y varias medicaciones no antibióticas, como metotrexate o sales de oro (Peikin, 1980).

La colitis se origina por la producción de toxinas por el microorganismo en la luz intestinal. Los aislamientos de pacientes con colitis suelen producir dos toxinas, o tal vez más (Banno, 1981; Taylor, 1981).

El cuadro se caracteriza por presentar diarrea acuosa, calambres abdominales, de 4 a 9 días del tratamiento antibiótico, distensión abdominal, fiebre, deshidratación, gran alteración del estado general, heces sanguinolentas y observación, por endoscopia, de falsas membranas de fibrina inundadas de leucocitos en la mucosa del colon y recto.

Las pruebas de laboratorio utilizadas con mayor frecuencia para confirmar el diagnóstico son el cultivo en CCFA (cicloserina-cefoxitina-fructosa-agar) para *C. difficile* (George, 1979) y las pruebas de detección de sus toxinas (por lo general se emplean cultivos de monocapas de fibroblastos u otras líneas celulares, para detectar la toxina B) (Rifkin, 1977; Chang 1979).

El tratamiento consiste en la suspensión del antibiótico y reposición de líquidos y electrolitos. En cuanto al tratamiento antibiótico el fármaco de elección es la vancomicina (Silva, 1981; Tedesco, 1978; Keighley, 1978), como alternativa se puede usar metronidazol (Pashby, 1979) o bacitracina (Fekety, 1989).

E. 3.- Translocación bacteriana

Un proceso de gran importancia clínica, aún relativamente mal conocido en sus detalles, pese a los avances desarrollados por Berg y Owens en 1989, es el de la «translocación bacteriana» o capacidad para pasar del interior de la luz intestinal al compartimiento extraenteral (ganglios mesentéricos) y a la circulación general.

Este proceso, que seguramente se produce de forma constante en cierta medida, debe estar en la génesis de una parte importante de la patogenia de la sepsis de origen intestinal.

En casos de alteración de la MBI, con sobrecrecimiento de poblaciones

determinadas o en asociación con estrés, cirugía, irradiación o disminución de la defensa inmunológica (inmunodepresión, neutropenia) se produce una facilitación de la translocación bacteriana.

Es posible que un aumento de la absorción de endotoxinas bacterianas a partir de la MBI favorezca también este proceso. Es sabido que se requiere la adhesión a las células y que no todas las poblaciones presentan una capacidad de translocación de igual eficacia, más dificultad en los anaerobios estrictos (Berg y Owens, 1989).

E. 4.- Otras modificaciones producidas por los antimicrobianos

Los antibióticos pueden también producir otras alteraciones relacionadas con la disbacteriosis.

Se acepta que la ampicilina reduce los niveles de esteroides en la orina, al disminuir la MBI y reducir la desconjugación de las **hormonas esteroideas sexuales**.

También es conocido el **efecto antipíldora** de algunos antibióticos, como rifampicina (Baciewicz y Self, 1984), ampicilina y algunas sulfamidas. La neomicina actúa directamente sobre la mucosa del intestino delgado y produce malabsorción.

Ampicilina, tetraciclinas y clindamicina son responsables de un **descenso en la lactasa** con un cuadro de diarrea asociado.

Otros producen **alteraciones de la respuestas inmunitaria celular y humoral**. Se ha visto una acción represiva sobre parte del sistema inmunológico de defensa, como la disminución de proteínas y de β -1-globulina en animales tratados con tetraciclinas, o una disminución de la respuesta a los estímulos antigénicos en individuos que han sido tratados con penicilinas, tetraciclinas, estreptomycinina o cloranfenicol, o alteraciones de la fagocitosis.

La destrucción de microorganismos, que son fuentes productoras de diversas sustancias, lleva indirectamente a una **hipovitaminosis**, sobre todo del grupo B, agravada porque determinados antibióticos inhiben la fosforilización y favorecen la eliminación, de este grupo de vitaminas.

F.- QUIMIOPROFILAXIS QUIRURGICA

La finalidad principal del uso profiláctico de antibióticos es prevenir la morbilidad y mortalidad infecciosa postoperatoria. Otro objetivo relacionado es la reducción de la duración de la hospitalización y su costo. Estos objetivos se alcanzan con la profilaxis especialmente en las intervenciones quirúrgicas en las que el riesgo de infección es alto, como operaciones que afectan mucosas con MB abundante: operaciones colorrectales, cirugía biliar, perforaciones viscerales, resecciones de cabeza y cuello entre otras.

La mayoría de las operaciones limpias tienen un bajo riesgo de infección, por lo que la profilaxis antibiótica no está en general indicada. Sin embargo, en ciertas intervenciones "limpias", como las que suponen la implantación de injertos vasculares o dispositivos protésicos, está indicada la profilaxis, a pesar de la baja incidencia de complicaciones infecciosas, dadas su graves consecuencias en estos casos (Kaiser, 1987; Kaiser, 1990; Slama, 1986).

F. 1.- Utilización profiláctica de antibióticos en cirugía

Existen una serie de principios que se deben seguir en la utilización profiláctica de antimicrobianos (Kaiser, 1990; Gorbach, 1992;):

1°. La operación debe entrañar un riesgo significativo de contaminación o infección postquirúrgica (Gorbach, 1992). García (1991) observó como la quimioprofilaxis en caso de colecistectomía se reduce la infección de las herida de un 11.78% a un 2 %.

2°. Deben considerarse los posibles patógenos infecciosos y elegir antibióticos activos sobre ellos (Twum-Danso, 1992).

3°. Los antibióticos elegidos deben encontrarse a concentraciones eficaces en los tejidos en el momento de realizar la incisión.

En 1946, Howes observó una correlación entre la mejoría de la infección y el lapso entre la contaminación de las incisiones y la administración de antibióticos. Estudios experimentales posteriores realizados por Burke (1961), demostraron el fenómeno "ventana" de la eficacia profiláctica. Burke observó que si se administraban los antibióticos poco después o en el momento de la inoculación bacteriana, se producía una notable disminución de la infección, cosa que no sucedía si se demoraba la administración del antibiótico 3 ó 4 horas.

Una forma práctica es la administración por parte de los anesthesiólogos justo antes de la inducción anestésica (Claseen, 1992).

4°. El antimicrobiano se debe administrar durante un corto período de tiempo e intraoperatoriamente. El fundamento de su utilización es conseguir una protección durante la intervención y el posoperatorio inmediato. Prolongar la utilización del antimicrobiano incrementa el riesgo de infección y no reduce las complicaciones sépticas subsecuentes.

Estudios comparando cursos largos y cortos de profilaxis antimicrobiana, no han mostrado un aumento de la tasa de infecciones en pacientes tratados con cursos cortos.

En un estudio comparativo de cesáreas se detectó una incidencia significativamente mayor de endometriosis en pacientes asignadas al azar para recibir un curso corto (18 horas) vs, un curso prolongado (3 días) de profilaxis con ampicilina (Elliott, 1982). Gatell (1987), observa una tasa de infecciones significativamente más alta en reparaciones articulares de pacientes que habían recibido 1 dosis de cefamandol frente a los que habían recibido 3 dosis.

Los cirujanos han justificado la continuación de antibióticos postoperatorios durante 2 ó 3 días en operaciones mayores, sobre la base de que puede ocurrir una siembra hematógena de la incisión quirúrgica.

5°. No se deben utilizar como profilaxis antibióticos potentes que habitualmente se utilizan para tratar bacterias resistentes.

El amplio uso de antibióticos aumenta la resistencia de la MB bacteriana hospitalaria. Son preferible los antibióticos de corto espectro, reservando los de amplio espectro para las infecciones graves. Así los aminoglucósidos no deben utilizarse, mientras que las penicilinas y cefalosporinas son las adecuadas.

Sobre la base de su espectro antibacteriano y la baja incidencia de alergia y efectos colaterales, las cefalosporinas han surgido como fármacos de elección en la mayoría de los procedimientos quirúrgicos. La cefazolina ha sido la elección dominante para procedimientos limpios (Kaiser, 1986). Incluso en procedimientos limpios-contaminados como una histerectomía o una colecistectomía en los que a menudo se aconseja cefalosporinas con mayor actividad frente a bacterias anaerobias, estudios clínicos indican que la cefazolina es equivalente en cuanto a eficacia profiláctica (Kaiser, 1988).

6°. Los beneficios de la profilaxis antibiótica deben ser superiores a los riesgos de su administración.

8°. Son preferibles los que producen un efecto bactericida.

F. 2.- Riesgos de la utilización profiláctica de antibióticos

Entre los desafíos más importantes en la prevención de las infecciones, está el problema de la **resistencia antimicrobiana**. Dado que las cefalosporinas han sido la base de la profilaxis durante más de una década, la preocupación se ha centrado sobre todo en microorganismos resistentes a estos antibióticos.

Cada vez se informan con más frecuencia infecciones por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA), *Staphylococcus coagulasa negativo* resistentes a cefalosporinas (MR-CNS), BGN resistentes a cefalosporinas y a gentamicina, y hongos,

en particular en aquellos procedimientos tradicionalmente considerados limpios (Karchmer, 1983; Houang, 1986).

Se cree que la colonización y la infección secundaria con bacterias resistentes a las cefalosporinas y gentamicina ocurren después de la exposición del paciente a la MB hospitalaria altamente resistente.

Estudios epidemiológicos indican que hay bacterias con múltiples resistencias en todo el ambiente hospitalario, que son transmitidas por las manos del personal. Se cree que el uso concomitante de antibióticos aumenta el proceso de colonización una vez ocurrida la exposición (Archer y Armstong, 1983).

Estudios mas recientes indican que muchos pacientes en realidad están colonizados con escasa cantidad de bacterias resistentes (p. ej., *Pseudomonas aeruginosa* resistente a gentamicina) cuando ingresan en el hospital (Kernodle, 1988; Olson, 1985). Después de la exposición a antibióticos profilácticos o terapéuticos, estos microorganismos proliferan en la piel y en el colon, dominando finalmente la MB colonizadora en un paciente dado.

Los lugares donde se producen cambios de la MB son en la orofaringe y el tracto gastrointestinal. Lo más frecuente es el sobrecrecimiento de bacilos gramnegativos resistentes: *Pseudomonas*, *Proteus* y *Serratia*, así como *Staphylococcus* y hongos.

Ya sea que la colonización con patógenos resistentes ocurra por la adquisición o por incremento, se ha demostrado que el uso de antibióticos y en especial de antibióticos profilácticos tiene un papel crítico en el proceso.

En vista de la mejoría de las tasas globales de infecciones de incisiones quirúrgicas en las dos últimas décadas, el consenso es que los antibióticos profilácticos claramente "valen" este potencial efecto colateral.

Si bien la aparición de bacterias resistentes ha sido una preocupación mayor en la evaluación de los efectos deletéreos de los antibióticos profilácticos, se ha informado cierto número de efectos colaterales. Se ha observado colitis pseudomembranosa, trastornos

hemorrágicos, hipoproteinemia, hipotensión, trastornos alérgicos y/o tóxicos entre otros.

Por último añadir, que el uso de antimicrobianos puede retrasar el diagnóstico de infecciones ocultas.

F. 3.-Indicaciones específicas

Sobre la base de estudios prospectivos de profilaxis antibiótica, puede aconsejarse regímenes profilácticos para una amplia variedad de procesos quirúrgicos, en la tabla VI podemos observar los más comunes:

TABLA VI.- QUIMIOPROFILAXIS EN PROCEDIMIENTOS QUIRURGICOS COMUNES.

Cirugía torácica	Cefazolina 1g
Cirugía cardíaca	Cefazolina 2g, como alternativas, cefamandol 2g, cefuroxima 2g, Vancomicina 1g si riesgo de SAMR. Mantener la profilaxis tres días si la operación es bypass o cirugía valvular, por riesgo de siembra hematógena e infección.
Cirugía biliar	Cefazolina 2g cefoxitina 2g, cefamandol 2g o cefuroxima 2 g.
Cirugía apendicular	Cefoxitina 2g
Cirugía gastroduodenal	Cefazolina 2g
Cirugía colorrectal	Pauta oral: purgante más tres dosis de neomicina o kanamicina, 1g más de eritromicina o metronidazol o ftalilsulfafatazol 1g. Pauta sistémica: Cefoxitina 2g o cefotetan 2g o cefmetazol 2g o ceftriaxona 1g

Gorbach, 1992; Kaiser, 1990;

A continuación analizamos algunas peculiaridades de la profilaxis en los dos tipos de cirugía utilizadas en nuestro estudio:

F. 3. 1.- Cirugía biliar

El mayor factor de riesgo de infección tras cirugía biliar es la contaminación de la bilis (bactobilia). Diversos estudios han demostrado que las cefalosporinas administradas preoperatoriamente reducen la tasa de sepsis posoperatorias (Lykkegaard, 1981; Kaufman, 1984; Kaiser 1988; Mascarenhas, 1991).

En un amplio ensayo realizado en 9 hospitales ingleses, con 416 pacientes que sufrieron colecistectomía electiva, se obtuvieron resultados similares con una sola dosis

de cefazolina, cefamandol o cefuroxima.

En otro estudio similar se demostró que una sola dosis de cefazolina conseguía resultados comparables con dosis múltiples administradas durante 5 días, 3 y 6% de infecciones respectivamente, y significativamente menores que en el grupo que recibió placebo (17%).

En otros trabajos se ha mostrado eficaz una sola dosis de cefuroxima, moxalactam, ceftriaxona, cefotaxima, cefotetán y cefmetazol.

Estos estudios demostraron que no proporciona ventaja alguna el empleo de más de una dosis de antibiótico en la profilaxis de la cirugía biliar.

La administración de antimicrobianos de espectro más amplio o con una vida media más prolongada no proporcionó ventajas significativas. Como consecuencia, parece ser eficaz la administración de una sola dosis de una cefalosporina de primera o segunda generación, reduciendo las complicaciones infecciosas en la cirugía biliar de alto riesgo (Kaiser, 1990; Classen, 1992).

F. 3. 2.- Cirugía cardíaca

La sustitución valvular y las intervenciones que requieren circulación extracorpórea tienen un riesgo de infección del 15% si no se les administra antibióticos. Si no se realiza by-pass cardio-pulmonar el riesgo de infección desciende al 5%.

Las especies bacterianas causantes de estas infecciones son generalmente estafilococos, sobre todo *Staphylococcus epidermidis*, bacilos gramnegativos, estreptococos, neumococos y difteroides.

Los antibióticos profilácticos parecen reducir el riesgo de infección. No obstante, aun realizando profilaxis, los bacilos gramnegativos pueden producir infecciones de la herida y endocarditis.

Una pauta recomendada consiste en la administración de una penicilina resistente a las penicilinasas, como cloxacilina o flucloxacilina, o una cefalosporina de primera

generación como cefalotina o cefazolina (Kini, 1978; Ghoneim, 1982).

Las dosis suelen ser de 1-2g administrados por vía parenteral, 1-2 h antes de la operación, prescribiendo 2 dosis posteriores (o un máximo de cinco dosis) con un intervalo de 6h (Slama, 1986; Kaiser 1987).

También merece mencionarse los fracasos recientes con la cefazolina en la cirugía cardíaca. Slama (1986) y Kaiser (1987) observaron una incidencia más alta de infecciones por *Staphylococcus* sensibles a la meticilina en pacientes que recibieron cefazolina en comparación con los que recibieron cefamandol y cefuroxima.

G.- DESCONTAMINACION SELECTIVA

Una nueva definición se ha establecido en la terminología médica: **Descontaminación selectiva digestiva (DSD)**. DSD significa eliminación de bacterias potencialmente patógenas y levaduras de la MB humana digestiva (Kurrle, 1986).

La idea base es, que las infecciones en el hospital son causadas por bacterias que pertenecen a la MB normal y que estas ocurren cuando por alguna razón los pacientes tienen disminuida la resistencia (van der Waaij, 1982). La eliminación de estos microorganismos potencialmente patógenos por agentes antibacterianos puede tener un importante valor profiláctico. Pacientes que reciben tratamiento citostático y sufren granulocitopenia, son tratados específicamente contra microorganismos gram negativos (BGN) aerobios que causan infección en estos pacientes (Sleijfer, 1980; de Vries-Hospers, 1981).

El uso de DSD ha sido muy popular especialmente en Holanda, lo que no es sorprendente ya que algunos de sus pioneros trabajan en este país (van der Waaij, 1971, 1972, 1979, 1982 y 1983).

Este método de tratamiento se ha extendido por otras ciudades de Holanda. Si embargo, esto es más controvertido en otras zonas del mundo.

Durante los últimos 15 años se ha demostrado que la administración oral de agentes antimicrobianos, que destruye la MBI, y que no se absorben reduce la ocación de infecciones en pacientes granulocitopénicos (Guiot, 1983; Wade, 1983). Sin embargo la probabilidad de supervivencia de pacientes que reciben DSD no es mayor que la supervivencia de los que no la recibieron (Verhoef, 1989).

En el mayor estudio clínico realizado a doble ciego hasta la fecha, por Gastine (1992), no se redujo la mortalidad; este trabajo ha sido muy criticado porque ha tenido en cuenta solo la mortalidad y no la morbilidad. También se le ha achacado que incluía principalmente a pacientes no quirúrgicos.

El problema con el uso de estos agentes no absorbibles es complicado. Para llevar a cabo una DSD adecuada hay que tener en cuenta que los pacientes han de tomar un largo número de tabletas cada día, lo cual no es fácil ya que pueden lesionar las mucosas; por otro lado puede encontrarse un tiempo libre de infección más prolongado en los pacientes tratados con DSD que en los no tratados. Este retraso en la aparición de la infección probablemente sea debido a un aumento de infecciones por microorganismos resistentes (Kern, 1994).

A pesar de ello el número de drogas disponibles para este propósito es limitado (tabla VII, pg. 65). Solamente Polimixina, Trimetoprima-sulfametoxazol y Ac. nalidixico en combinación con la anfotericina B o nistatina, han cumplido los estrictos requisitos para la supresión de BGN y levaduras sin alterar la MB intestinal anaerobia.

El uso de estas combinaciones ha sido comparado con monoterapias con cotrimoxazol y las nuevas quinolonas (Wells, 1987; Dekker, 1987). Cotrimoxazol y las quinolonas han tenido excelente actividad frente a BGN y microorganismos aerobios gram negativos han sido rápidamente eliminados del tracto digestivo. En todos los estudios el cotrimoxazol y quinolonas han alcanzado mejores resultados que las drogas que no pueden ser absorbidas (Ledingham, 1988)

Una importante cuestión que se presenta como efecto positivo de cotrimoxazol

y las quinolonas es justo su resultado en DSD: Cotrimoxazol y quinolonas son rápidamente absorbidas encontrándose en concentraciones relativamente altas en los tejidos. Esto conlleva, una eliminación de bacterias de los ganglios linfáticos regionales del tracto digestivo (Verhoef, 1991), que las drogas no absorbibles no eliminan.

Por consiguiente, las drogas no absorbibles no eliminan estas bacterias, lo que demuestra que DSD sola, no es realmente la solución al problema de la frecuencia de infecciones en estos pacientes.

A pesar de los buenos resultados conseguidos con cotrimoxazol, los médicos son muy cuidadosos a la hora de prescribir rutinariamente esta droga en pacientes que sufren granulocitopenia; microorganismos resistentes son rápidamente generados e infecciones causadas por bacterias multirresistentes son ahora relativamente frecuentes en pacientes tratados profilácticamente con cotrimoxazol (Wells, 1987).

El uso de quinolonas ha causado un aumento de infecciones por bacterias gram positivas como *Staphylococcus epidermidis* o *Streptococcus* grupo *viridans* (Dekker, 1987). Aunque las infecciones causadas por estas bacterias son usualmente menos serias que las causadas por BGN, y no demuestra si la frecuencia total de infecciones ha sido significativamente más baja. Esto último tiene sus reservas, pues ya se han comunicado bacteriemias por cepas de *E. coli* resistentes a fluoroquinolonas (Kern, 1994).

A pesar de todo hace falta realizar estudios en paralelo en pacientes granulocitopénicos comparando quinolonas y placebo. Este estudio puede ser solamente posible en centros que no usen régimen profiláctico.

Otro grupo de pacientes no neutropénicos, p. e. , pacientes en unidades de cuidados intensivos (UCI) han sido tratados con estos regímenes de DSD (Stoutenbeek y Van Saene, 1984, 1987). En las publicaciones de datos, el tratamiento, siempre es referido como DSD, a pesar de que incluye agentes que son absorbidos en los tejidos (Stoutenbeek, 1984; Ledingham, 1988; Kerver, 1988). Cefalosporinas han sido

administradas parenteralmente y agentes no absorbibles que eliminan BGN se han dado oralmente. A pesar que el uso de las cefalosporinas se suspende después de 5 días, una significativa concentración de la droga en los tejidos no puede ser ignorada. En este caso, es mejor hablar de simple profilaxis antibiótica antes que DSD.

TABLA VII.- DISTINTOS REGIMENES USADOS EN LA DESCONTAMINACION SELECTIVA DIGESTIVA (DSD), EN PACIENTES GRANULOCITOPENICOS.			
AUTOR	AÑO	REGIMEN DSD	Nº DE ENFERMOS
Storring et al.	1977	N/CO/NY	117
Hahn et al.	1978	G/V/NY	87
Sleijfer et al.	1980	NLX/SXT/P/	58
de Vries-Hospers et al.	1981	NLX NLX/SXT/P NLX/SXT/A	53
Wade et al.	1983	SXT/NY NLX/NY	62
Rozenberg-Arska et al.	1985	C	15
Dekker et al.	1987	C ó SXT/CO	56
Karp et al.	1987	NOR	35
Speekenbrink et al. *	1987	P/T/A	65
Ledingham et al.	1988	P/T/A	163
van Saene et al.	1988	OFX/C	15
Meijer-Severs et al.	1990	C	10

N: Neomicina; CO: Colistina; NY: Nistatina; G: Gentamicina; V: Vancomicina; NLX: Nalidixico; SXT: Trimetoprina-sulfametoxazol; P: Polimixina; A: Anfotericina; C: Ciprofloxacino; NOR: Norfloxacino; T: Tobramicina; CTX: Cefotaxima; OFX: Ofloxacino;

* Se añadió Cefotaxima sistémica.

⊗ Elaboración propia.

H.- RESISTENCIA A LA COLONIZACION

H. 1.- Generalidades

Una de las principales ventajas de mantener el ecosistema en el hombre es la

prevención de superinfecciones. Está demostrado que la MBI normal y sobre todo las bacterias anaerobias, como *Bacteroides* (van der Waaij, 1977), son las responsables de lo que ha dado en llamarse en los últimos años « resistencia a la colonización » (RC).

RC implica resistencia a microorganismos de origen externo, con facultades para iniciar una colonización de una de las tres cavidades con comunicación al exterior: digestiva, respiratoria y renal. El modelo de colonización del tracto digestivo puede ser una clave importante en las respiratoria y urinaria, pues las infecciones por microorganismos potencialmente patógenos encuentran su fuente en el tracto digestivo (Eickhooff, 1979; Lincoln, 1970).

La RC del tracto digestivo, es el resultado de una cooperación entre el huésped y su MB autóctona (van der Waaij, 1982). Esta RC puede ser importante en pacientes hospitalizados, los cuales pueden adquirir microorganismos nosocomiales más patógenos y más resistentes a los antibióticos que los que se encuentran en la comunidad.

La MB endógena representa un potente mecanismo frente a la RC, en la prevención de la colonización del tracto digestivo por especies potencialmente patógenas. Esta debe ser mantenida en orden, para prevenir la adquisición y sobrecrecimiento de organismos potencialmente patógenos resistentes a antibióticos (van der Waaij, 1971; van der Waaij, 1982). Esto es muy importante, sobre todo en pacientes neutropénicos donde la adquisición y sobrecrecimiento de MB nosocomial patógena en el tracto digestivo puede llevar hacia una vida amenazada de infecciones.

La pérdida de la MB normal o un desequilibrio en su balance, producido por los antibióticos, suele resultar en su reemplazo por microorganismos como *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Clostridium* y *Candida*. Instalados estos elementos pueden causar graves infecciones sistémicas, en especial en el marco hospitalario.

Hay numerosos ejemplos de aumento de la susceptibilidad a la infección de

pacientes con MB bacteriana reducida (Price y Sleight, 1970; Mentzing, 1968). Varias infecciones entéricas, como el botulismo infantil, la salmonelosis hospitalaria y las producidas por *E. coli* enteropatógena, se producen con creciente frecuencia en recién nacidos, que no han adquirido una MB entérica normal.

Bohnhoff (1964), estudió las bases de la RC suministrada por la MB normal en el tracto gastrointestinal, demostrando que la dosis infecciosa de *Salmonella typhimurium* se redujo más de 100.000 veces. Esta resistencia reducida se correlacionó con la reducción de la MB colónica normal y sus productos tóxicos ácidos. La RC se recuperó con el retorno de la MB entérica normal (en especial *Bacteroides*), por inoculación o en forma natural.

Van Der Waaij (1971) y Quit (1986), demostraron la importancia de un pH reducido y de los ácidos grasos volátiles de la MB anaerobia en la RC.

Se ha demostrado que microorganismos autóctonos, como *Lactobacillus*, *Bacteroides* y especies de *Clostridium* se adhieren a la superficie del epitelio intestinal y actúan, en forma sinérgica, con la inmunidad del huésped, para interferir con la infección experimental de *Salmonella typhimurium* (Tannock y Savage, 1976). También actúan sinérgicamente las bacterias entéricas, incluyendo *Proteus*, *Enterobacter* y *E. coli* (Schrank y Verwey, 1976).

Se ha documentado el papel protector de la MB entérica bacteriana normal en humanos por el aumento de la frecuencia de salmonelosis entre turistas suecos sometidos a la profilaxis antibiótica en comparación con otros que no tomaron agentes antibacterianos (Mentzing y Ringertz, 1968). Tampoco hay que olvidar el brote de Salmonelosis ocurrido en Illinois en la primavera de 1985, que afectó a 20.000 personas, presentando una asociación significativa de la enfermedad con la administración de agentes antimicrobianos. Hubo una quintuplicación de casos entre las personas que tomaron antibióticos el mes previo al brote (Ryan, 1987).

H. 2.- Evaluación de la resistencia a la colonización

La evaluación de la RC se puede realizar:

1.) Determinando la concentración de β -aspartylglycina (dipéptido protéico) excretado continuamente dentro del tubo digestivo, por la fermentación de anaerobios no esporulados. Los antibióticos que modifican la RC debido a la afectación de la MB anaerobia disminuyen la producción de β -aspartylglycina. Consecuentemente una baja concentración de β -aspartylglycina esta asociada con una disminución de la RC (van der Waaij, 1977; Welling, 1978).

2.) Contaje de *Enterococcus faecalis*.

3.) Contaje de *Candida albicans*.

Un aumento en la concentración de *Enterococcus* y/o especies de *Candida*, esta asociado con una disminución de RC.

↓ en la concentración de β -aspartylglycina (↓ *Bacteroides*)

↑ *Enterococcus*

↑ *Candida*

} ↓RC

H. 3.- Factores del huésped en la resistencia a la colonización

Al analizar el papel de la MB normal como factor de RC, con frecuencia, pasamos por alto las defensas del huésped. Para un buen conocimiento de la contribución del huésped en la RC, la información de varios mecanismos para el control de la colonización en la vejiga urinaria pueden ser de ayuda. El potencial patógeno de los microorganismos en la colonización de la vejiga urinaria, depende:

a) de que la vejiga se encuentre llena.

b) Si las bacterias alcanzan la vejiga desde fuera, la colonización por microorganismos potencialmente patógenos se produce al adherirse estos a las capas mucosa de la vejiga. Para dificultar esta colonización la capa de mucina convierte a la mucosa en

resbaladiza y secundariamente, se origina una producción de anticuerpos específicos del tipo IgA.

c) Células de descamación, que al igual que la mucina dificultan la colonización de la vejiga.

Estos mismos mecanismos de RC están presentes en el tracto respiratorio y digestivo. En la boca, además, la saliva puede o no mezclarse con la IgA, lo que limita la adherencia, posteriormente la deglución actúa como mecanismo de lavado y finalmente descamación elimina las bacterias que se adhieren a la mucosa.

En el intestino, van der Waaij (1983) ha encontrado cuatro mecanismos de RC:

- la mucina,
- la IgA,
- las células de descamación
- y el peristaltismo.

H. 4.- La microbiota como factor de resistencia a la colonización

La MB como factor de RC la estudió van de Vaaij en 1972b, observando que si a los ratones axénicos se les administraban bacterias como *E. coli*, los cuatro factores, comentados anteriormente, que controlan la RC del tracto respiratorio y urinario, no son suficientes para controlar la situación. Estos microorganismos potencialmente patógenos pueden crecer a concentraciones anormalmente altas, no solamente en la boca sino también en el resto del tracto digestivo, permitiendo la adherencia en suficiente número a la mucosa para su colonización. Después de la adherencia, pueden penetrar en la mucosa y transferir a los ganglios linfáticos regionales (cervical y mesentérico), el bazo, el hígado y a la circulación general (**translocación**).

Esto puede, no necesariamente causar infección (respuesta inflamatoria), influyen las condiciones clínicas del huésped. Sin embargo, si un individuo colonizado tiene disminuida la resistencia a la infección, esto puede causar serios problemas (van der Waaij, 1979).

También observó van der Waaij, que si se administran oralmente altas dosis de

microorganismos potencialmente patógenos, $\geq 10^6$ bacterias, a ratones con MB convencional, estos microorganismos podrían colonizar y excretarse por tiempo prolongado. Esta concentración era mucho menor en animales axénicos y animales y hombre tratados con antibióticos, de forma que si los antibióticos se encontraban en el lumen digestivo en suficiente concentración, la dosis oral de microorganismos potencialmente patógenos que se requieren para la colonización puede ser más bajo, $<$ de 100 células en animales axénicos (van der Waaij, 1974).

La RC también se encontraba disminuida en ratones sometidos a irradiación subletal (van der Waaij, 1974).

Las dosis orales contaminante pueden ser muy similares en humanos, dependiendo si ha recibido o no tratamiento antibiótico (Cooke, 1972).

H. 5.- Colonización fecal por bacilos como medida de resistencia a la colonización individual

Puesto que los estudios experimentales en pacientes no son éticos, van der Waaij en 1982 decidió estudiar la población de BGN potencialmente patógenos tanto en el hombre como en los animales (ratones).

Estudió las heces de 14 voluntarios (trabajadores del laboratorio y personal hospitalizado) por un periodo de 4 semanas, a la vez que el efecto de la quimioterapia antitumor en pacientes con leucemia.

Paralelamente realizó un estudio con 12 ratones inmunodeprimidos (dosis subletales de irradiación) y 12 ratones aislados cuya fuente de BGN era la comida.

Las observaciones en el hombre y en los animales indicaron:

1° la RC puede diferir de un individuo a otro, esta permanece constante, en cada individuo, si la MB permanece intacta.

2° la RC disminuye lentamente en pacientes con leucemia y / ó quimioterapia al igual que los ratones que recibieron irradiación subletal. La RC disminuida es más evidente en individuos con un bajo número de biotipos.

3°. la RC esta significativamente disminuida en ratones con tratamiento antibiótico con bacitracina y en los que presentan biotipos de Enterobacterias diferentes a las originales.

H. 6.- Consecuencias clínicas de la resistencia a la colonización.

En una mesa de trabajo sobre RC del tracto digestivo y la terapia antimicrobiana en 1979 en Utrecht, se sugirió clasificar a los antibióticos de acuerdo al efecto sobre la RC como (van der Waaij, 1979b):

→ Antibióticos que no disminuyen la RC a cualquier dosis clínicamente aplicable (**grupo 1**).

→ Antibióticos que disminuyen solamente la RC cuando se administran a dosis clínicamente altas (**grupo 2**).

→ Antibióticos que afectaban a la MB alterando la RC con dosis clínicamente bajas (**grupo 3**);

Particularmente en pacientes inmunocomprometidos, los cuales tienen disminuida la RC del tracto digestivo o de otros tramos, como resultado de la enfermedad o del tratamiento, deben de administrarse preferentemente los antibióticos del grupo 1, llamados « **antibióticos verdes** » (antibióticos ecológicos).

Los antibióticos del grupo 2 se les llamó « **antibióticos amarillos** » y a los del grupo 3 « **antibióticos rojos** » (relacionándolos con los colores de las luces de tráfico).

En un hospital deben utilizarse los **antibióticos verdes**, desde el punto de vista epidemiológico, porque mantienen la dosis umbral a la colonización tan alta como antes del tratamiento (van der Waaij, 1983). Estos antibióticos reducen la expansión de bacterias resistentes por 2 motivos: primero porque mantienen el número de bacterias resistentes excretadas por individuo dentro del rango normal (hasta 10^3 UFC/g durante la terapia antibiótica), y segundo elevan el umbral de contaminación que produce colonización (**supra-normal**).

Cuando los antibióticos verdes son administrados oralmente por períodos de tiempo prolongados, p.e. en la DSD (Van der Waaij, 1974), los microorganismos potencialmente susceptibles desaparecen del tracto digestivo, disminuyendo las infecciones por estos microorganismos, por esta razón esta recomendada la profilaxis de infecciones en pacientes inmunocomprometidos (Sleijfer, 1981).

Si por alguna razón se requiere el uso de antibióticos rojos, hay que tener en cuenta que: 1° se pueden seleccionar microorganismos endógenos resistentes a los antibióticos y 2° que estos microorganismos potencialmente patógenos pueden circular libremente por la sala pudiendo producirse infecciones por microorganismos multiresistentes.

I. COLONIZACION POR *STREPTOCOCCUS AGALACTIAE* (grupo B) (EGB).

Streptococcus agalactiae coloniza las mucosas de distintas localizaciones, pudiendo encontrarse como parte de la MB normal en el tracto respiratorio superior, tracto gastrointestinal, perineo y tracto genital (Easmon y Hastings, 1985; Ross, 1984).

Durante algún tiempo se consideró el tracto genital femenino como el principal reservorio de EGB, a partir del cual se produciría la contaminación a otras zonas próximas, sin embargo, Franciosi, (1973), Badri (1977), Dillon (1982), encontraron un mayor porcentaje de colonización rectal respecto a la vaginal, sugiriendo que era el tracto gastrointestinal el reservorio primario de EGB y que éste tenía un papel importante en la contaminación del tracto genital y por consiguiente en la transmisión al neonato.

El considerar el tracto gastrointestinal como lugar primario de colonización explica los siguientes hechos:

- colonización vaginal intermitente en mujeres embarazadas (Badri, 1977 ; Anthony, 1978; Dillon, 1982; Boyer, 1983a; Easmon, 1985; Yow, 1980).
- fallo en la terapéutica con penicilina para erradicar la colonización vaginal,

incluso tratando a la pareja simultáneamente (Gardner, 1979; Easmon, 1986; Dillon, 1987; Anthony, 1982).

- mayor tasa de colonización anorectal respecto a la vaginal (relación 2:1) y mayor persistencia de colonización vaginal cuando los cultivos rectales son positivos (Francoise, 1973; Badri, 1977; Dillon, 1982; Boyer 1983b).

- su importancia como patógeno urinario en mujeres embarazadas (Mead y Harris 1978; Edwards y Baker 1990; Wood y Dillon 1981).

Las tasas de colonización urogenital varían de unos estudios a otros, habiéndose descrito rangos del 4,6% al 40% (Baker, 1974; Anthony, 1982; Baker, 1980; Anthony y Okada, 1977). Estas variaciones dependen no solo de la diferencia intrínseca de la población estudiada (edad, paridad, estado socioeconómico, localización geográfica) sino también de los medios y técnicas de cultivo empleados, lugar investigado, número de muestras y frecuencia de muestreo (Franciosi, 1973; Baker y Barret, 1973; Pass, 1979; Anthony, 1978; Mason, 1976; Yow, 1980; Anthony, 1981; Edwards y Baker, 1990).

El área genital investigada influye de forma importante en la tasa de colonización, habiéndose descrito mayores tasas de colonización en vagina, uretra y área periuretral que en muestras cervicales, por lo que parece existir una disminución progresiva de la densidad bacteriana a medida que el lugar muestreado se aleja del área perianal (Badri, 1977; Rosa, 1992). Por otro lado, hay que considerar que la tasa de colonización es mayor con el uso de dispositivos intrauterinos y en mujeres sexualmente activas (Baker, 1976). Este último hecho junto con el aislamiento uretral en prácticamente la mitad de los compañeros sexuales de mujeres colonizadas, sugiere que EGB sea uno de los distintos agentes de transmisión sexual (Wallin y Forsgren, 1975; Anthony, 1985).

La presencia de EGB en el tracto genital materno, constituye en el momento del parto, un riesgo para el desarrollo de la infección en el neonato, ya sea infección asintomática o sintomática (Baker y Barrett, 1973; Anthony, 1978; Ancona, 1980).

Es posible también, la colonización de vías urinarias, tanto en varones como

en mujeres, habiéndose descrito la importancia de la bacteriuria asintomática e infecciones urinaria por EGB como una complicaciones del embarazo (Easmon y Hasting, 1985; Wood y Diilon 1981; Mead y Harris 1978; Edwards, 1990).

La prevalencia de colonización orofaríngea es muy baja en adultos (aproximadamente un 5%) pero puede incrementarse en homosexuales (20%) (Edwards y Baker, 1990; Baker y Barrett, 1973a; Christensen, 1978). La colonización faríngea puede ocasionalmente tener importancia como fuente de transmisión nosocomial (Easmon, 1983).



Objetivos

OBJETIVOS

Nos planteamos analizar como se modifica la microbiota intestinal en sus componentes tanto aerobios como anaerobios, por el uso de algunos antimicrobianos.

El estudio lo enfocamos desde varias perspectivas:

1.- Evaluación del impacto de los antibióticos en la MBI:

1.1.- Cefalosporinas de primera generación: cefazolina en profilaxis de cirugía cardíaca.

1.2.- Cefalosporinas de tercera generación: cefotaxima una sola dosis preoperatoria en cirugía digestiva y sus efectos sobre los microorganismos anaerobios.


1.3.- Quinolonas de amplio espectro, como el ciprofloxacino en pacientes con infecciones del tracto urinario.

1.4.- Asociación de un β -lactámico (ceftazidima) + aminoglucósido (amikacina) en la profilaxis de pacientes granulocitopénicos con episodios febriles.

2.- Aparición de cepas resistentes en todos los grupos estudiados.

3.- Colonización por *Clostridium difficile* en todos los grupos, así como el porcentaje de portadores antes, durante y después del tratamiento antibiótico y la presencia de cepas toxicógenas.

4.- Porcentaje de portadores fecales de *Streptococcus agalactiae* en todos los grupos.



Material y Métodos

MATERIAL-METODOS

El estudio se ha llevado a cabo en el Servicio de Microbiología del Hospital "Virgen de las Nieves" (Granada), durante el período de Enero de 1990 a Julio de 1992 en colaboración con los Servicios de: Hematología, Cirugía cardíaca, Cirugía general y Nefrología.

Hemos estudiado en un total de 51 pacientes, 22 varones (43.1%) y 29 mujeres (56.9%), como se modifica la microbiota intestinal por el uso de antibióticos.

La distribución por Servicios, sexo y antibióticos se observa en la tabla VIII.

TABLA VIII.- DISTRIBUCION DE PACIENTES POR SERVICIO, SEXO Y ANTIBIOTICO

Pacientes (n°)	Servicio	Sexo (♂/♀)	Antibiótico
14 (27,5%)	Cirugía-cardíaca	8/6	Cefazolina
16 (31,4%)	Hematología	8/8	Ceftazidima + Amikacina
10 (19,6%)	Cirugía-general	4/6	Cefotaxima
8 (15,7%)	Nefrología	0/8	Ciprofloxacino
2 (3,9%)	Hematología	2/0	Ciprofloxacino
1 (1,9)	Microbiología	0/1	Ciprofloxacino

En todos los pacientes las muestras estudiadas han sido las heces, y el número de tomas ha dependido del grupo de enfermos y del antibiótico a estudiar.

Una condición indispensable en todos los grupos fue el no haber recibido antibióticos previamente, al menos 30 días antes de comenzar el estudio.

Los pacientes estudiados, número, edad, sexo, patología previa al tratamiento, tipo de intervención, tratamiento citostático, servicio de procedencia y grupo en el que han sido incluidos, se pueden ver en las tablas IX y X pg. 77-80.

TABLA IX.- PACIENTES ESTUDIADOS EN EL PERIODO ENERO 1990 A JULIO 1992.

Nº de paciente	Edad/ Sexo	Servicio de procedencia	Enfermedad previa	Tipo de intervención	Tratamiento antibiótico
1	49/♀	C. Cardíaca	Valvulopatía aórtica	Sustitución valvular	Cefazolina 2g iv dosis inicial + 1 g iv / 6h / 3 dias
2	61/♂	C. Cardíaca	Cardiopatía isquémica	Bay-pass	Cefazolina 2g iv dosis inicial + 1 g iv / 6h / 3 dias
3	62/♀	C. Cardíaca	Cardiopatía isquémica	Bay-pass	Cefazolina 2g iv dosis inicial + 1 g iv / 6h / 3 dias
4	32/♀	C. Cardíaca	Valvulopatía mitral	Dilatación valvular	Cefazolina 2g iv dosis inicial + 1 g iv / 6h / 3 dias
5	62/♂	C. Cardíaca	Valvulopatía mitral	Sustitución valvular	Cefazolina 2g iv dosis inicial + 1 g iv / 6h / 3 dias
6	55/♂	C. Cardíaca	Cardiopatía isquémica	Bay-pass	Cefazolina 2g iv dosis inicial + 1 g iv / 6h / 3 dias
7	44/♂	C. Cardíaca	Valvulopatía mitral	Sustitución valvular	Cefazolina 2g iv dosis inicial + 1 g iv / 6h / 3 dias
8	68/♂	C. Cardíaca	Cardiopatía isquémica	Bay-pass	Cefazolina 2g iv dosis inicial + 1 g iv / 6h / 3 dias
9	50/♀	C. Cardíaca	Cardiopatía isquémica	Bay-pass	Cefazolina 2g iv dosis inicial + 1 g iv / 6h / 3 dias
10	64/♂	C. Cardíaca	Valvulopatía aórtica	Sustitución valvular	Cefazolina 2g iv dosis inicial + 1 g iv / 6h / 3 dias
11	52/♀	C. Cardíaca	Valvuiopatía mitral	Sustitución valvular	Cefazolina 2g iv dosis inicial + 1 g iv / 6h / 3 dias
12	42/♀	C. Cardíaca	Valvulopatía aórtica	Sustitución valvular	Cefazolina 2g iv dosis inicial + 1 g iv / 6h / 3 dias
13	55/♂	C. Cardíaca	Valvulopatía aórtica	Sustitución valvular	Cefazolina 2g iv dosis inicial + 1 g iv / 6h / 3 dias
14	46/♂	C. Cardíaca	CIA	Cirugía	Cefazolina 2g iv dosis inicial + 1 g iv / 6h / 3 dias

♂ → varón; ♀ → mujer; CIA → comunicación aurículo-ventricular

TABLA IX (continuación).- PACIENTES ESTUDIADOS EN EL PERIODO ENERO 1990 A JULIO 1992.

Nº de paciente	Edad/ Sexo	Servicio de procedencia	Enfermedad previa	Tipo de intervención	Tratamiento antibiótico
15	53/♂	C. General	Litiasis biliar	Colecistectomía	Cefotaxima 2g iv dosis única
16	57/♀	C. General	Litiasis biliar	Colecistectomía	Cefotaxima 2g iv dosis única
17	64/♀	C. General	Litiasis biliar	Colecistectomía	Cefotaxima 2g iv dosis única
18	60/♀	C. General	Litiasis biliar	Colecistectomía	Cefotaxima 2g iv dosis única
19	68/♂	C. General	Litiasis biliar	Colecistectomía	Cefotaxima 2g iv dosis única
20	39/♀	C. General	Litiasis biliar	Colecistectomía	Cefotaxima 2g iv dosis única
21	56/♀	C. General	Litiasis biliar	Colecistectomía	Cefotaxima 2g iv dosis única
22	62/♀	C. General	Litiasis biliar	Colecistectomía	Cefotaxima 2g iv dosis única
23	73/♂	C. General	Litiasis biliar	Colecistectomía	Cefotaxima 2g iv dosis única
24	41/♀	C. General	Litiasis biliar	Colecistectomía	Cefotaxima 2g iv dosis única

♂ → varón; ♀ → mujer

TABLA X.- PACIENTES ESTUDIADOS EN EL PERIODO ENERO 1990 A JULIO 1992

Nº de paciente	Edad/ Sexo	Servicio de procedencia	Enfermedad previa	Tratamiento citostático	Tratamiento antibiótico
25	71/♀	Hematología	Linfoma	si	Ceftazidima 6 g / día + Amikacina 1 g / día
26	56/♂	Hematología	Leucemia linfoide crónica	no	Ceftazidima 6 g / día + Amikacina 1 g / día
27	54/♀	Hematología	Leucemia aguda	si	Ceftazidima 6 g / día + Amikacina 1 g / día
28	26/♀	Hematología	Linfoma de Hodgkin	si	Ceftazidima 6 g / día + Amikacina 1 g / día
29	59/♂	Hematología	Leucemia linfoide crónica	no	Ceftazidima 6 g / día + Amikacina 1 g / día
30	40/♂	Hematología	Leucemia aguda	no	Ceftazidima 6 g / día + Amikacina 1 g / día
31	54/♂	Hematología	Estudio	no	Ceftazidima 6 g / día + Amikacina 1 g / día
32	30/♂	Hematología	Leucemia aguda	si	Ceftazidima 6 g / día + Amikacina 1 g / día
33	71/♀	Hematología	Leucemia aguda indiferenciada	si	Ceftazidima 6 g / día + Amikacina 1 g / día
34	70/♂	Hematología	Linfoma	si	Ceftazidima 6 g / día + Amikacina 1 g / día
35	67/♀	Hematología	Leucemia aguda	no	Ceftazidima 6 g / día + Amikacina 1 g / día
36	20/♂	Hematología	Leucemia aguda mieloide	si	Ceftazidima 6 g / día + Amikacina 1 g / día
37	55/♀	Hematología	Mieloma	no	Ceftazidima 6 g / día + Amikacina 1 g / día
38	19/♀	Hematología	Aplasia medular	no	Ceftazidima 6 g / día + Amikacina 1 g / día
39	71/♂	Hematología	Macroglobulinemia de Waldenström	si	Ceftazidima 6 g / día + Amikacina 1 g / día
40	70/♀	Hematología	Leucosis	no	Ceftazidima 6 g / día + Amikacina 1 g / día

TABLA X (continuación). - PACIENTES ESTUDIADOS EN EL PERIODO ENERO 1990 A JULIO 1992

Nº de paciente	Edad/ Sexo	Servicio de procedencia	Enfermedad previa	Tratamiento antibiótico
41	30/♀	Microbiología	sujeto sano	Ciprofloxacino 1 g / 3 días
42	42/♀	Nefrología	Infección del tracto urinario	Ciprofloxacino 1 g / día / 10 días
43	63/♀	Nefrología	Infección del tracto urinario	Ciprofloxacino 1 g / día / 10 días
44	75/♀	Nefrología	Infección del tracto urinario	Ciprofloxacino 1 g / día / 10 días
45	72/♀	Nefrología	Infección del tracto urinario	Ciprofloxacino 1 g / día / 10 días
46	65/♂	Hematología	Síndrome mielodisplásico + fiebre	Ciprofloxacino 1 g / día / 10 días
47	59/♀	Nefrología	Infección del tracto urinario	Ciprofloxacino 1 g / día / 10 días
48	73/♀	Nefrología	Infección del tracto urinario	Ciprofloxacino 1 g / día / 10 días
49	65/♂	Hematología	Leucemia aguda no linfocítica	Ciprofloxacino 1 g / día / 10 días
50	57/♀	Nefrología	Infección del tracto urinario	Ciprofloxacino 1 g / día / 10 días
51	62/♀	Nefrología	Infección del tracto urinario	Ciprofloxacino 1 g / día / 10 días

♂ → varón; ♀ → mujer

A.- PACIENTES-ANTIBIOTICO-MUESTRAS (Tabla XI, pg. 84)

A. 1.- Cefazolina

A. 1. 1.- Pacientes. El estudio lo iniciaron veinticuatro pacientes (18 varones y 6 mujeres), desde Enero 1991 a Julio de 1991, que ingresaron en el hospital para ser intervenidos en el Servicio de Cirugía cardíaca (bay-pass, sustitución valvular...).

Excluimos 8 pacientes: tres por enviar solo 1 muestra, dos por la toma previa de antibióticos, dos por complicaciones postoperatorias y uno por óbito. El estudio lo finalizaron 14 enfermos (8 varones y 6 mujeres), con edades comprendidas entre 32-64 años.

A. 1. 2.- Antibiótico. Se les administró 2 g/ iv de cefazolina en la inducción de la anestesia y 1 g / iv/ 6 h mientras permanecían en la U.V.I. (una media de 3 días). Al subir a la planta se suspendía el tratamiento.

A. 1. 3.- Muestras. A todos los enfermos se les realizó una muestra de heces previa al tratamiento antibiótico como control, una segunda, consistente en la primera emisión de heces una vez en planta, a las 48 h de la supresión del tratamiento.

En los enfermos que estudiamos una tercera toma, esta última se realizó a los 5 días de la 2ª, esto es a la semana de finalizar el tratamiento, para ver como se recuperaba la MBI.

A. 2.- Cefotaxima

A. 2. 1.- Pacientes. Durante Marzo a Julio de 1992, estudiamos a 15 pacientes del Servicio de Cirugía general. El estudio lo finalizaron diez enfermos (6 mujeres y 4 varones), las razones de exclusión fueron: alta voluntaria 1, tratamiento antibiótico postoperatorio 2 y por enviar una sola muestra otros 2. Las edades estaban comprendidas

entre 39-68 años, y todos presentaban un cuadro de colelitiasis e ingresaron para ser intervenidos de una Colectectomía programada.

A. 2. 2.- Antibiótico. Se les administró, una dosis única de 2 g/ iv de cefotaxima en la inducción de la anestesia.

A. 2. 3.- Muestras. Se realizó una toma de heces previa al tratamiento antibiótico, una segunda, la primera deposición postcirugía (a las 24-72 h.) y la tercera a la semana de la intervención como control.

A. 3.- Ceftazidima-amikacina

A. 3. 1.- Pacientes. El estudio se llevo a cabo en colaboración con el Servicio de Hematología durante el período Enero a Diciembre de 1990. Lo iniciaron 33 pacientes que presentaban fiebre mayor de 38°C y granulocitopenia (< 1000 polimorfonucleares/mm³) y de forma profiláctica se les administraba tratamiento empírico con ceftazidima + amikacina para disminuir el riesgo de infección. El estudio lo finalizaron solamente 16 (8 mujeres y 8 hombres); el resto no se pudo incluir: 6 por mandar solo una muestra, 5 por cambio en el tratamiento antibiótico, 4 por óbito y por alta hospitalaria antes de suspender el tratamiento 2.

La edades oscilaban entre 26-71 años y todos ellos presentaban cuadros hematológicos: Leucemia aguda (4), Linfoma no Hodking (2), Leucemia linfoide crónica (2), Linfoma Hodking (1), Leucemia aguda mieloide (1), Leucemia aguda indiferenciada (1), Mieloma múltiple (1), Leucosis aguda (1), Macroglobulinemia de Waldenström (1), Aplasia medular (1) y en estudio (1).

A. 3. 2.- Antibiótico. Ceftazidima a dosis de 6 g/ día y Amikacina 1 g/ día se administró de forma profiláctica cuando el enfermo presentaba fiebre mayor de 38°C y granulocitopenia, durante 14 días.

A. 3. 3.- Muestras. La primera toma de heces se realizó previa al tratamiento antibiótico, durante el tratamiento las tomas se efectuaron los días 3, 7, 1^o y un quinta a la semana del tratamiento como control de recolonización.

A. 4.- Ciprofloxacino

A. 4. 1.- Pacientes. En el período Septiembre 1990 a Febrero de 1991 se estudiaron 20 pacientes, 15 pertenecían al de Servicio de Nefrología, 4 al de Hematología y 1 un sujeto sano del Servicio de Microbiología. Todos acudían a la consulta por presentar una infección urinaria. Solamente pudimos incluir en el estudio a 11 pacientes, el resto lo excluimos por: falta de muestras (5), no finalizar el tratamiento (2) y cambio en el tratamiento (2).

La edades estaban comprendidas entre 30-72 años, en cuanto al sexo 2 eran varones y 9 mujeres.

A. 4. 2.- Antibiótico. A los pacientes se les pautó 500 mg / 12 h/ 10 días de Ciprofloxacino.

A. 4. 3.- Muestras. La primera toma de heces se recogió antes de iniciar el tratamiento y las 2^a, 3^a, y 4^a a los 3, 7, y 10^o días de comenzar el tratamiento, la última se realizó a los 7 días de finalizar el tratamiento, para estudio del restablecimiento de la MBI.

TABLA XI.- ANTIBIOTICOS-MUESTRAS-PERIODO DE ESTUDIO

Antibiótico	enfermos	Dosis	tiempo	n° de tomas	Período de estudio
Cefazolina	1-14	2 g/iv + 1 g/iv	dosis única + 3 días	3	1/1/91-31/7/91
Cefotaxima	15-24	2 g/iv	dosis única	3	1/3/92-10/7/92
Ceftazidima +	25-40	6 g/día +	14 días	5	1/1/90-31/12/90
Amikacina		1g/ día			
Ciprofloxacino	41-51	0.5 g/12 h.	10 días	4	1/9/91-31/2/92

B.- TOMA DE LAS MUESTRAS.

La muestra analizada siempre han sido las heces. Se recogían por la mañana, en un contenedor estéril y rápidamente se mandaba al laboratorio de Microbiología.

C.- PROCESAMIENTO DE LAS MUESTRAS

Una vez la muestra en el laboratorio y registrados los datos demográficos según la rutina habitual, se tomaba 1 g de heces y se diluían en 9 ml de Brain Heart Infusion (BHI), dilución 10^{-1} . Posteriormente se homogeneizaban con un agitador durante 5 minutos (Stomaker) y se pasaba a la siembra (Tabla XII, pg. 90; Fig. 1, pg. 91). Parte de la muestra (2 ml), se congelaba en un medio de Stock a -80°C (pg. 89), por si se necesitaba volver a sembrar ó contrastar algún resultado.



MICROCOPY RESOLUTION TEST CHART
NATIONAL BUREAU OF STANDARDS
STANDARD REFERENCE MATERIAL 1010a
(ANSI and ISO TEST CHART No. 2)

TABLA XI.- ANTIBIOTICOS-MUESTRAS-PERIDO DE ESTUDIO

Antibiótico	enfermos	Dosis	tiempo	nº de tomas	Período de estudio
Cefazolina	1-14	2 g/iv + 1 g/iv	dosis única + 3 días	3	1/1/91-31/7/91
Cefotaxima	15-24	2 g/iv	dosis única	3	1/3/92-10/7/92
Ceftazidima	25-40	6 g/día +	14 días	5	1/1/90-31/12/90
+ Amikacina		1g/ día			
Ciprofloxacino	41-51	0.5 g/12 h.	10 días	4	1/9/91-31/2/92

B.-TOMA DE LAS MUESTRAS.

La muestra analizada siempre han sido las heces. Se recogían por la mañana, en un contenedor estéril y rápidamente se mandaba al laboratorio de Microbiología.

C.- PROCESAMIENTO DE LAS MUESTRAS

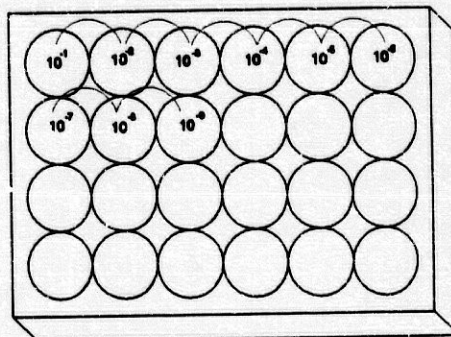
Una vez la muestra en el laboratorio y registrados los datos demográficos según la rutina habitual, se tomaba 1 g de heces y se diluían en 9 ml de Brain Heart Infusion (BHI), dilución 10^{-1} . Posteriormente se homogeneizaban con un agitador durante 5 minutos (Stomaker) y se pasaba a la siembra (Tabla XII, pg. 90; Fig. 1, pg. 91). Parte de la muestra (2 ml), se congelaba en un medio de Stock a -80° C (pg. 89), por si se necesitaba volver a sembrar ó contrastar algún resultado.

D.- ESTUDIO CUANTITATIVO DE LA MICROBIOTA FECAL (Fig. 1, pg. 91)

D. 1.- Diluciones de la muestra

Se realizaron a partir de la dilución 10^{-1} inicial colocada en el primer pocillo de una placa de propileno rígido, estéril, desechable y con tapa, de 4 x 6 pocillos, cada pocillo con una capacidad

máxima de 2 ml. En cada pocillo se puso 900 μ l de BHI y 100 μ l de la dilución del pocillo anterior, realizando diluciones decimales seriadas hasta 10^{-9} .

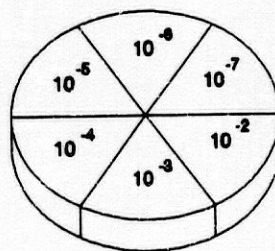


D. 2.- Siembra.

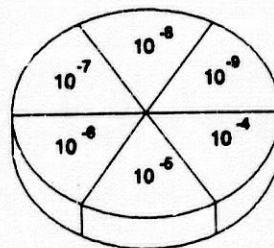
Hechas las diluciones, se dividían las placas en seis partes iguales, en cada una se depositaba con punta de pipeta estéril, 20 μ l de cada dilución de la muestra, empezando por la más baja, para evitar problemas de arrastre. A continuación se extendían las gotas depositadas, con asas desechables, en cada una de las diluciones. Las siembras se realizaban por duplicado para minimizar los posibles errores en la siembra.

Posteriormente se sembraron en los medios seleccionados siguientes: Agar sangre, MacConkey, Sabouraud, Manitol salado, Agar sangre lisada con amikacina y menadiona, Naegler, Agar fructosa cycloserina cefoxitina, Granada, AS nalidixico.

MEDIOS AEROBIOS



MEDIOS ANAEROBIOS



D. 2. 1.- Medios de cultivo empleados.

La selección se realizó de acuerdo con lo recomendado por: Sutter (1985), Finegol (1989) y Balows (1991) (Tabla XII, pg. 90; Fig. 1 pg. 91).

D. 2. 1. 1.- Agar sangre (AS)

Agar Columbia base (DIFCO 0792-01-1) adicionado del 5% de sangre de caballo (Llorente 098,4) o de carnero (Llorente, 100,3).

Se ha empleado como medio de contaje y aislamiento primario.

D. 2. 1. 2.- Agar sangre nalidixico. (AS Nlx). Se adiciona 40 mg/ml de ácido nalidixico (Diagnostic Pasteur 64531) al agar sangre base.

Empleado como medio selectivo al inhibir el crecimiento de la mayoría de bacilos gram negativos.

D. 2. 1. 3.- Agar fructosa Cycloserina Cefoxitina (C.C.F.A.)

Agar base para *Clostridium difficile* (OXOID CM-601)

- Proteosa peptona	40,0 g
- HPO ₄ Na ₂	5,0 g
- PO ₄ KH ₂	1,0 g
- ClNa	2,0 g
- SO ₄ Mg	0,1 g
- Fructosa	6,0 g
- Agar	15,0 g
- Agua destilada c.s.p.	1000,0 ml

Ajustar pH = 7.4 ± 0.2

Suplemento selectivo (OXOID SR-096E)

- Cycloserina	500 mg
- Cefoxitina	16 mg

Esterilizar a 121° durante 15 minutos. Enfriar hasta 50° y añadir el suplemento

Se ha empleado como medio selectivo para aislamiento primario de *Clostridium difficile*.

D. 2. 1. 4.- Granada (Gr). Composición para 1 l. de medio:

- Proteosa peptona nº3 (DIFCO 0122-01)	25,0 g
- Almidón soluble (MERCK 1252)	20,0 g
- MOPS SAL HEMISODICA (SIGMA M-9027)	11,0 g
- Na ₂ HPO ₄ (MERCK 6586)	8,5 g
- Glucosa	2,5 g
- Piruvato sodico (MERCK 6619)	1,0 g
- MgSO ₄ (SIGMA M-7505)	0,2 g
- Methotrexate sal sódica (Lederle)	0,006 g
- Colistina sulfato	0,005 g
- Cristal violeta (MERCK 15940)	0,0002 g
- Metronidazol (SIGMA)	0,010 g
- Agar bacteriológico (OXOID)	10,0 g
- Suero de caballo (OXOID SR-35)	50 ml
- Agua destilada c.s.p.	1000 ml

Se ha utilizado como medio de aislamiento primario, para el reconocimiento rápido de *Streptococcus agalactiae* (grupo B) (de la Rosa, 1983 y 1993)

D. 2. 1. 5.- Agar sangre lisada con amikacina y menadiona (LK)

- Extracto de levadura (DIFCO 0127-01).
- Columbia agar base (OXOID CM-331).
- Hemina Sigma 1 g (H-2250).
- Menadiona (Konakion Roche 10 mg/ml).
- Amikacina (Biclin Bristol Myers 500mg/ml).
- Sangre de caballo (OXOID SR-25).

Preparación de la solución stock de hemina

-Hemina	50 mg
-NaOH 1N	1 ml
-Agua dest. csp.	100 ml

Para su uso añadir 10 ml a 1 litro de medio.

Sangre lisa estéril.- Congelar y descongelar un frasco de sangre de caballo al menos dos veces.

Agar base

-Columbia agar base	39 g.
-Extracto de levadura	5 g.
-Agua destilada csp	1000 ml.

Una vez preparado el agar base, se añade la solución de stock de hemina, la Menadiona y Amikacina. Se esteriliza y se añade la sangre lisada al 5% (50 ml).

Se ha usado como medio selectivo para el aislamiento de *Bacteroides* grupo *fragilis*.

D. 2. 1. 6.- Muller-Hinton agar. (MH) (DIFCO 0252-01-4)

Medio para realizar antibiogramas.

D. 2. 1. 7.- Manitol salado (Mn) (DIFCO 0306-01-0)

Se ha empleado como medio diferencial y selectivo para *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis*.

D. 2. 1. 8.- MacConkey agar. (Mc) (DIFCO 0075-01-9)

Medio diferencial para bacilos gram negativos fermentadores de la lactosa.

D. 2. 1. 9.- Brain heart infusion (BHI). (DIFCO 0037-02-5)

Se ha empleado como medio de dilución.

D. 2. 1. 10.- Sabouraud (Sab) (DIFCO 0110-01-6)

Se ha empleado de forma selectiva para el crecimiento de levaduras.

D. 2. 1. 11.- Medio de Stock

- Glicerina (Merck 4094) 15 ml
- Brucella-Broth al 2.8% (Difco 0495-01) 150 ml
- Suero de caballo estéril 15 ml

Autoclavar a 121° C durante 15 minutos y añadir 15 ml de suero de caballo estéril.

Se utilizó como medio de conservación en frío, a temperatura de -80°C

D. 2. 1. 12.- NAEGLER (Nag)

- Columbia agar base (OXOID CM-331) 3.9 g.
- Agua destilada csp. 100 ml.
- Yema de huevo.

Disolver calentando hasta la ebullición, esterilizar 15 minutos; enfriar hasta unos 50°C y añadir la yema de huevo en condiciones estériles hasta una concentración final del 5%.

Se ha usado como medio diferencial para bacterias productoras de lecitinasa (*Clostridium perfringens*).

D. 2. 1. 13.- Cultivo celular. Se utilizó tubos Shell-vial con monocapa confluyente de fibroblastos pulmonares diploides humanos, para la investigación del efecto citopático, y su posterior neutralización con la antitoxina de *Clostridium difficile*.

D. 3.- Incubación.

Después de sembradas las placas, se procedía a su incubación. Tres de las seis placas de AS se incubaban a 36°C en una estufa con un 5% de CO₂, Mn y Mck se incubaban a 37° C y Sab a Tª ambiente. Se obtenía incubación anaerobia, con una mezcla de H₂ al 10%, CO₂ al 5% y N₂ al 85% mediante la técnica de evacuación / reemplazo, para los medios AS, Gr, LK, Nag y C.C.F.A. (Tabla XII, pg. 90).

Dos, de las seis placas de AS, las utilizábamos para realizar una siembra de la

dilución 10^{-3} , incubándose una en atmósfera CO_2 y otra en anaerobiosis, y poder así comparar el tipo de MB que presentaba cada paciente en su conjunto.

TABLA XII.- MEDIOS EMPLEADOS, TIEMPO Y CONDICIONES DE INCUBACION, NUMERO DE PLACAS Y DILUCIONES UTILIZADAS.

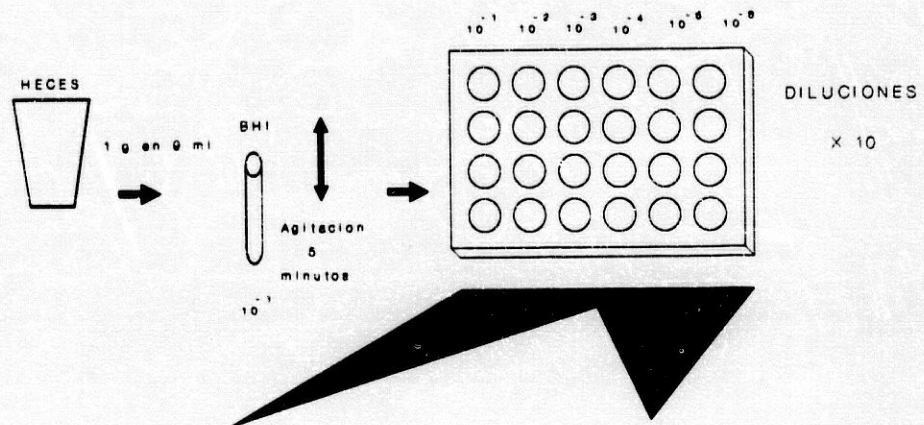
MEDIOS AEROBIOS

Medios	INCUBACION		Dilución	Nº de placas
	Tiempo	Tipo		
Agar-Sangre (AS)	48 h.	CO_2	10^{-2} - 10^{-7}	2
AS	48 h.	CO_2	10^{-3}	1
Mac-Conkey (Mck)	24 h.	37°C	10^{-2} - 10^{-7}	2
Sabouraud (Sb)	48 h.	T ^a ambiente	10^{-1} - 10^{-6}	2
Manitol salado (Mn)	48 h.	37°C	10^{-1} - 10^{-6}	2

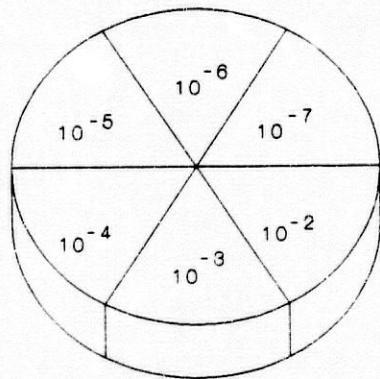
MEDIOS ANAEROBIOS

AS	48 h.	Anaerobiosis	10^{-4} - 10^{-9}	2
AS	48 h.	Anaerobiosis	10^{-3}	1
LK	48 h.	Anaerobiosis	10^{-4} - 10^{-9}	2
Naegler	48 h.	Anaerobiosis	10^{-4} - 10^{-9}	2
Granada	48 h.	Anaerobiosis	10^{-1} - 10^{-6}	1
C.C.F.A.	48 h.	Anaerobiosis	10^{-1}	1
AS nalidixico	48 h.	Anaerobiosis	10^{-2} - 10^{-7}	2

FIG.1.- ESQUEMA DE TRABAJO

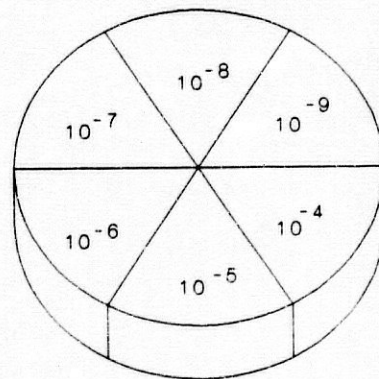


MEDIOS AEROBIOS



- AGAR SANGRE CO₂
- McCONKEY 37°
- MANITOL SALADO 37°
- SABOURAUD T°Amb

MEDIOS ANAEROBIOS



- AGAR SANGRE AN
- AGAR LK
- AGAR CCF
- NAEGLER
- GRANADA

AISLAMIENTO E IDENTIFICACION

D. 4.- Lectura e Identificación. Para ello hemos utilizado los criterios expuestos en: Sutter, 1985; Finegol, 1989; Balows, 1991; Proceeding A,M.S., 1991.

D. 4. 1.- Placas aerobias

Tras 24 horas de incubación se procedía a la lectura de las placas. A cada una de las colonias se le realizaba una tinción de Gram. Si se observaban cocos gram positivos (CGP), el siguiente paso era realizar la prueba de la catalasa, y a las colonias catalasa positivas la de coagulasa en porta. Si la coagulasa era positiva lo identificábamos como *Staphylococcus aureus* y si era negativa como *Staphylococcus coagulasa negativo* (fig. 2, pg. 93).

A los CGP catalasa negativos les realizábamos las pruebas de crecimiento en bilis y en cloruro sódico al 6.5%, si eran ambas positivas se identificaba como *Enterococcus spp.*, y si solamente daban la primera prueba positiva como *Streptococcus* grupo D.

Si en el Gram se veían bacilos gram negativos (BGN), se les realizaba la prueba rápida de producción de indol (Kovacs), y si era positiva se pasaba a realizar la batería: urea, movilidad e indol, identificándose como *E. coli* las colonias U -, M +, I +. Los demás BGN fermentadores aislados se identificaban por el sistema automatizado PASCO (fig. 2, pg. 93).

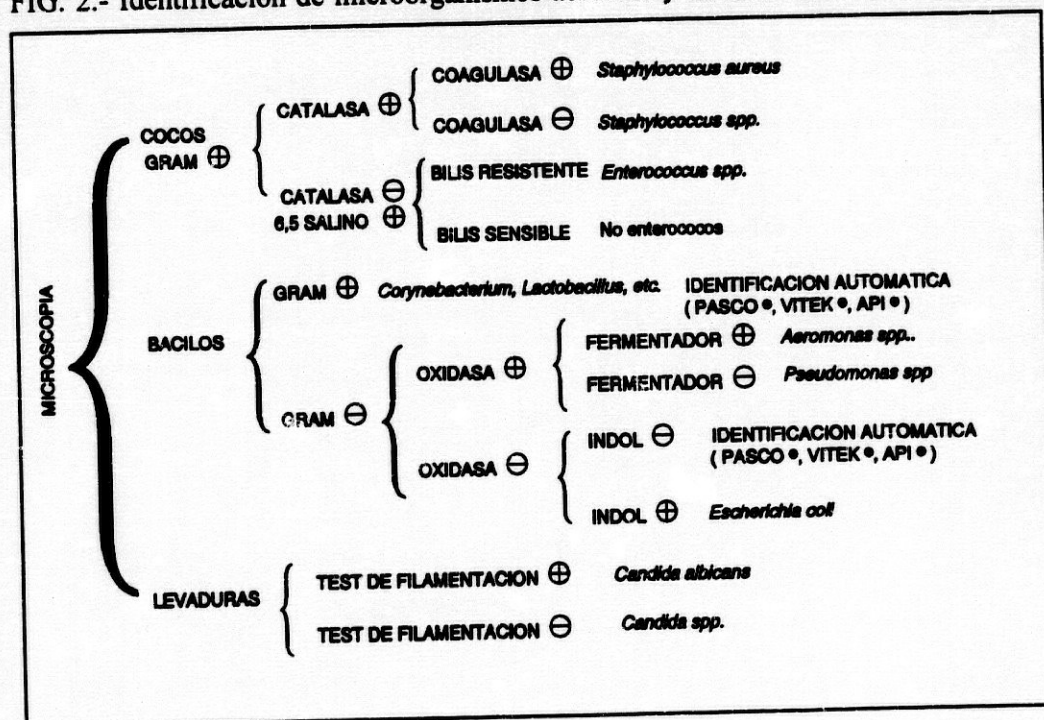
En el caso de sospechar *Pseudomonas*, se realizaba una oxidasa y si era positiva, con morfología, color, olor y fluorescencia típicos, se aceptaba como *Pseudomonas aeruginosa* ó si era oxidasa positiva pero sin las características de *P. aeruginosa* se pasaba a identificar por algún sistema comercial como: API de no fermentadores o por el sistema Vitek.

En cuanto a los BG positivos: las corynebacterias se identificaban presuntivamente, por su morfología en la tinción de gram, así como la prueba de la catalasa positiva y los lactobacilos por el gram, catalasa, y el sistema automatizado Vitek.

La identificación de levaduras se iniciaba con una observación en fresco de su morfología, y un test de filamentación positivo para darlas como *Candida albicans* o *Candida spp.* si era negativa.

En el medio Granada observábamos la pigmentación anaranjada que produce el *Streptococcus agalactiae* (grupo B)

FIG. 2.- Identificación de microorganismos aerobios y microaerófilos.



Finegol, 1985; Balows, 1991; A.S.M., 1991.

D. 4. 2.- Placas anaerobias

Si las placas estaban crecidas, la lectura de ellas se comenzaba a las 48 h, si por en contrario no observábamos crecimiento en alguna placas, habiéndose llevado a cabo

las condiciones de anaerobiosis, se volvían a incubar otras 48 horas, al igual que si no veíamos crecimiento de CGP anaerobio o de *Fusobacterium*. (Sutter, 1995)

En primer lugar confirmábamos que realmente era un microorganismo anaerobio intentando un reislamiento en aerobiosis (A) y anaerobiosis (AN) de todas las colonias sospechosas, y observando que crecían solamente en anaerobiosis (A/AN → - / +). Simultáneamente realizábamos un gram para ver si eran bacilos o cocos, y pasar a poner los discos de preidentificación en las placas incubadas en anaerobiosis (Sutter, 1985; Balows, 1991).

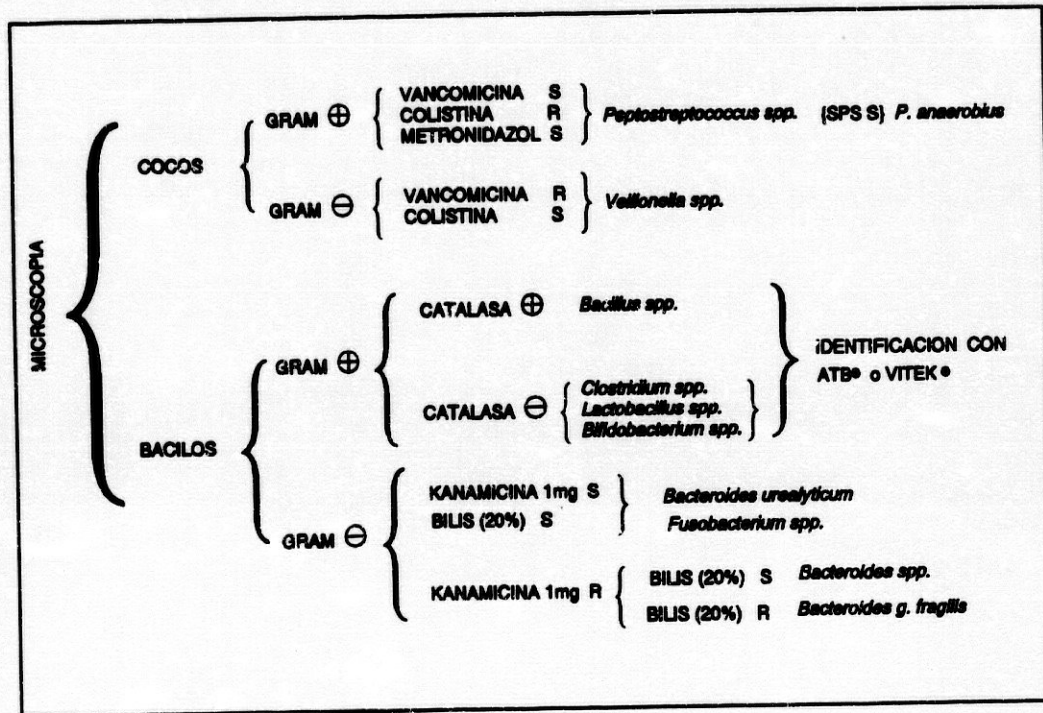
Si veíamos cocos se colocaban la serie de discos: vancomicina de 5 µg (VA), colistina de 10 µg (CL), polianetol sulfonato sódico 1 mg (SPS), y metronidazol 80µg (MET) (Sutter, 1985).

Si eran BGN anaerobios, se ponían dos discos: Bilis al 20%, y otro de Kanamicina 1 mg (K). En general los *Bacteroides* son resistentes a la K y los *Fusobacterium* sensibles (Fig. 3, pg.95).

Posteriormente se intentaba completar su identificación utilizando normalmente el sistema VITEK y a veces el ATB (AN).

En cuanto a los BGP se les realizaba en primer lugar una prueba de catalasa y si era negativa se pasaba a realizar la identificación por los sistemas automáticos anteriormente comentados.

FIG. 3.- Identificación de microorganismos anaerobios



Sutter, 1985; Finegol, 1989; Balows, 1991; A.M.S., 1991.

D. 4. 3. Sistemas automáticos de identificación

D. 4. 3. 1. Sistema PASCO® (PASCO Laboratoires, Wheatridge, Colorado)

Los paneles constan de 104 pocillos, donde se depositan los sustratos de pruebas bioquímicas o bien, antibióticos microdiluidos en caldo para realizar la concentración inhibitoria mínima (CMI).

Permite realizar identificación y antibiograma (CMI) al mismo tiempo. Los paneles utilizados han sido: el panel 4F, que se ha usado para la identificación y antibiograma de BGN aerobios; el panel 1S, para susceptibilidad e identificación de cocos gram positivos y el 2S para antibiograma de BGN.

D. 4. 3. 2.- AUTOMICROBIC SYSTEM® (VITEK SYSTEMS McDonnell Douglas)

Health Systems Company, Hazelwood, Missouri).

Consiste en una tira descartable de 30 concavidades que contienen los sustratos para 28 pruebas bioquímicas, la lectura se lleva a cabo por ambos en la densidad óptica. La identificación se encuentra disponible en 4-15 horas.

Hemos utilizado la tarjeta de identificación para gram positivos (GPI), para gram negativos (GNI) y para anaerobios (ANI).

D. 4. 3. 3.- API® (API SYSTEM -La Balme les Grottes- Montalieu Vercieu, France).

Se presenta como una galería de 20 microcúpulas que contiene sustratos deshidratados para poner de manifiesto enzimas o fermentación de azúcares.

Hemos utilizado: → API-20E (para enterobacterias y BGN)

→ API-20 NE (para no fermentadores)

→ API 20 STREP (para estreptococos)

→ ATB-AN (identificación de anaerobios).

F.- Expresión de los resultados

Los resultados del recuento de colonias han sido obtenidos como UFC/ gramo de heces.

De un gramo de heces se obtienen suspensiones (peso/volumen) mediante diluciones decimales seriadas (10^{-4}):

$$\frac{1 \text{ g heces}}{10^d \text{ ml suspensión}} \quad (P/V)$$

de las que se siembran 20 μl (ó 1 ml/50) equivalentes a una cantidad de heces:

$$\frac{1 \text{ g heces}}{10^d \text{ ml suspensión}} \times \frac{1 \text{ ml}}{50} = \frac{1}{10^d 50} \text{ g heces}$$

el número de UFC por gramo es directamente proporcional al recuento colonial "n" e inversamente proporcional a la cantidad sembrada, esto es:

$$N \frac{UFC}{g \text{ heces}} = \frac{n}{10^d \times 50} = n \times 10^d \times 50$$

y aplicando logaritmos

$$\log N \frac{UFC}{g \text{ heces}} = \log (n \times 10^d \times 50) = \log n + \log 10^d + \log 50$$

y

$$\log N \frac{UFC}{g \text{ heces}} = \log n + d + 1,7$$

En todas las tablas se expresa la media de los logaritmos de recuentos viables de UFC/g de heces.

G.- Estudio estadístico.

Dado que no se ha usado una escala de medida lineal y no se conoce la naturaleza de la distribución subyacente (Siegel, 1980), hemos escogido un test no paramétrico para comparación de medias en muestras pequeñas: test de Kolmogorov-Smirnov (Domenech, 1977).

H.- Grupo de pacientes estudiados para investigación de *Streptococcus agalactiae* (grupo B).

En este grupo hemos incluido un total de 92 pacientes, pertenecientes a dos grupos (Tabla XIII, pg. 98):

A).- Todos los pacientes estudiados con los distintos antibióticos analizados, un total de 51.

B).- Todos los pacientes excluidos de los grupos estudiados y que teníamos una

muestra sin tratamiento antibiótico el mes previo a la toma de la muestra, un total de 41.

Tabla XIII. PACIENTES INCLUIDOS EN EL ESTUDIO DE PORTADORES FECALES DE *Streptococcus agalactiae* (grupo b)

Antibiótico	Grupo de estudio	Pacientes (n°)
Cefazolina	C. cardíaca	24
Ceftazidima + Amikacina	Hematología	33
Ciprofloxacino	Neurología	20
Cefotaxima	C. general	15

Resultados

RESULTADOS

A.- ESTUDIO DE LA MICROBIOTA INTESTINAL PRETRATAMIENTO ANTIBIOTICO.

Al analizar la microbiota fecal aerobia en todos los grupos de pacientes estudiados, en total 51, antes de comenzar el tratamiento antibiótico, observamos que estaba formada mayoritariamente por enterobacterias, *Enterococcus* y levaduras. Dentro de las primeras, *E. coli* fue la más frecuente aislada (90%), seguida de *Klebsiella pneumoniae* (19.2%), *Proteus spp.* (13.7%) (*P. mirabilis* 5.8% y *P. vulgaris* 7.8%) *Enterobacter aerogenes* (5.8%), *Citrobacter freundii* (1.9%) *Klebsiella oxytoca* (3.9%) (Tabla XIV).

TABLA XIV.- FRECUENCIA DE AISLAMIENTO DE ENTEROBACTERIAS, PRETRATAMIENTO ANTIBIOTICO, EN 51 PACIENTES.

MICROORGANISMO	AISLAMIENTOS (%)
<i>Escherichia coli</i>	46 (90%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	10 (19.6%)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	2 (3.9%)
<i>Proteus mirabilis</i>	4 (7.8%)
<i>Proteus vulgaris</i>	3 (5.8%)
<i>Enterobacter aerogenes</i>	3 (5.8%)
<i>Citrobacter freundii</i>	1 (1.9%)

De los 5 pacientes que no aislamos *E. coli* antes de comenzar el tratamiento, 4 pertenecían al Servicio de Hematología, 3 al grupo con ceftazidima + amikacina (pacientes, 32, 33, 34; Fig. 70, 72, 74; pp. 136-137) habiendo recibido los días previos tratamiento citostático. Dos presentaban leucemia aguda y habían recibido Vincrisul + Daunoblastina + Prednisona uno, y Citarabina + Daunoblastina el otro. El tercero tenía un Linfoma y había recibido Adriamicina + Etopósido (VP-16) + Iofosfamida y Prednisona. El cuarto pertenecía al grupo tratado con ciprofloxacino y también había recibido los días previos al tratamiento antibiótico Citarabina + Daunoblastina (paciente 49; Fig. 106; p. 153). El quinto estaba incluido en el grupo de la cefazolina y la enterobacteria que tenía en su MBI era *K. pneumoniae*, no habiendo recibido el mes

anterior tratamiento antibiotico (Fig. 12; paciente 5; p. 109).

Acinetobacter anitratus estuvo presente en un paciente (2%) (paciente 9; fig. 20) y *Aeromonas spp.* en 3 (6%) (pacientes 25, 35 y 36; Fig. 56, 76 y 78; pag. 133 y 138).

Los *Enterococcus* estuvieron presentes en todos los pacientes.

Por último *Staphylococcus spp.* lo presentaron 9 pacientes (17%) y *Candida spp.* 7 (13.5%).

En cuanto a la microbiota anaerobia todos los pacientes presentaron *Bacteroides spp.* siendo el grupo *B. fragilis* el más frecuente (92%) y dentro de este, *Bacteriodes thetaiotaomicrom* en primer lugar, le seguían en frecuencia *B. ovatus*, *B. uniformis* y *B. vulgatus* del grupo no fragilis, que estuvo presente en el 70% de los pacientes, *Bacteroides eggertii* fue el más común; le seguían por orden de frecuencia, *Clostridium spp.*, (94.1%), *Bifidobacterium spp.* (56.8%), Cocos gram positivos (35,3%), *Eubacterium spp.* (25.5%) y *Fusobacterium spp.* (9.8%) (Tabla XV).

TABLA XV.- FRECUENCIA DE AISLAMIENTO DE MICROORGANISMOS ANAEROBIOS ANTES DEL TRATAMIENTO ANTIBIOTICO, EN 51 PACIENTES

MICROORGANISMOS	AISLAMIENTOS (%)
<i>Bacteroides spp.</i>	51 (100%)
<i>Clostridium spp.</i>	48 (94.1%)
<i>Bifidobacterium spp.</i>	29 (56.8%)
Cocos gram positivos	18 (35.3%)
<i>Eubacterium spp.</i>	13 (25.5%)
<i>Fusobacterium spp.</i>	5 (9.8%)

B.- MODIFICACIONES DE LA MBI POR LOS DISTINTOS ANTIBIOTICOS ESTUDIADOS

B. 1.- Pacientes de cirugía cardíaca tratados con cefazolina.

En el estudio realizado en el Servicio de Cirugía Cardíaca con los pacientes

tratados con 2g/ iv/ dosis inicial + 1 g/ iv/ 6h/ 3 días la microbiota intestinal aerobia (MBIA) antes de comenzar el tratamiento, estaba compuesta mayoritariamente por enterobacterias y enterococos; dentro de las primeras, la especie más frecuente aislada fue *E. coli* (92%), seguida de *Klebsiella pneumoniae* (42.8%), *Enterobacter aerogenes* (21.4%) y *Proteus mirabilis* (14.2%). En el paciente que no formaba parte *E. coli* de su MBIA, esta estaba compuesta por *K. pneumoniae* (paciente 5; Fig 12). En cuanto a otros bacilos gram negativos (BGN) no fermentadores, *Acinetobacter anitratus* se aisló en el 7.1 %.

Después de administrar 1 g/ iv/ 6 h de cefazolina durante 3 días, en los pacientes que se realizaron dos tomas, la media de las modificaciones de los BGN aerobios, expresada en \log_{10} (UFC/ g de heces) se pueden observar en la Tabla XVI.

TABLA XVI.- RECUENTOS DE LAS DIFERENTES ENTEROBACTERIAS EN 14 PACIENTES, CON DOS TOMAS, ANTES Y DESPUES DEL TRATAMIENTO CON CEFAZOLINA (1g/ iv/ 6h/ 3 días).

	\bar{x} log (ufc/g)	
	Pretratamiento	Postratamiento (2 días)
<i>E. coli</i>	7.5	6.9
<i>K. pneumoniae</i>	7.1	6.9
<i>E. aerogenes</i>	4.6	4.0
<i>P. mirabilis</i>	7.0	3.0

En ningún caso se eliminaron ni disminuyeron los BGN más de 2 log, como máximo, cambios que no resultaron estadísticamente significativos. Si se observan las Fig. 6 y 18 (p. 107, 110), podemos apreciar como *E. coli* en el primer caso disminuye 1 log (paciente 2) y en el segundo 2 log (paciente 8). *K. pneumoniae* disminuyó 2 log, en el paciente 2 (Fig. 6; p. 107) y en el 8 (Fig. 18; p. 110) desapareció. Los demás BGN no se afectaron ni tan siquiera en 1 log.

A los enfermos que se les realizó una tercera toma, la población de BGN

tampoco sufrió cambios estadísticamente significativos, las modificaciones observadas se exponen en la Tabla XVII.

TABLA XVII. RECUENTOS DE LAS DIFERENTES ENTEROBACTERIAS EN 6 PACIENTES, CON TRES TOMAS, ANTES Y DESPUES DEL TRATAMIENTO CON CEFAZOLINA (1g/ iv/ 6h/ 3 días).

	\bar{x} log (ufc/g)		
	Pretratamiento	Postratamiento	
		2 días	1 semana
<i>E. coli</i>	7.8	6.0	6.92
<i>K. pneumoniae</i>	3.9	5.3	5.0
<i>A. anitratus</i>	5.0	3.0	5.3
<i>P. mirabilis</i>	2.0	ND	ND

ND → No detectado

La disminución de 2 log en *A. anitratus*, al igual que la desaparición de *P. mirabilis*, ocurrió en el mismo paciente (Fig. 22, p. 111).

Tanto el enfermo en el que desapareció *K. pneumoniae* (Fig. 18, p. 110), como en el que lo hizo *P. mirabilis* (Fig. 16, p. 110), se comprobó que ambas cepas eran sensibles a la cefazolina por antibiograma disco-placa.

En cuanto a los enterococos, los pacientes 3, 4, 8 y 11 (Tabla XVIII, XIX y Fig. 8, 10, 18 y 24; p. 108, 110 y 112) se observa una proliferación de enterococos de 6.4, 2.8, 6.1 y 4,3 log respectivamente, cambios que analizados en su conjunto no fueron estadísticamente significativos, y que como se observa en las Tablas XVIII y XIX (pag. 103) pasan de 6.6 antes del tratamiento a 7.6 postratamiento en los pacientes que se les realizaron dos tomas, y de 6.5 a 7.4 y 6.1 log para los enfermos que se realizó una toma más.

TABLA XVIII.- MODIFICACION DE LA MICROBIOTA INTESTINAL POR EL TRATAMIENTO CON CEFAZOLINA, A LOS 8 PACIENTES QUE SE LES TOMARON DOS MUESTRAS.

Paciente	<i>E. coli</i> [log (ufc/g)]		Enterococos [log (ufc/g)]		Otras Enterobacterias [log (ufc/g)]	
	A	B	A	B	A	B
1	7.8	8.3	7.8	7.4	5.1	5.7
2	7.8	6.7	7.6	7.9	7.6	5.6
3	7.8	7.3	2.3	8.7	ND	ND
4	4.4	4.7	5.6	8.4	5.2	6.6
5	ND	ND	7.6	7.5	4.6	7.3
6	7.8	7.7	8.1	7.5	ND	2.6
7	8.3	7.6	7.6	7.8	ND	ND
8	8.4	6.0	ND	6.1	7.8	3.0
\bar{x} log	7.5	6.9	6.6	7.6	6.0	5.1

TABLA XIX.- MODIFICACION DE LA MICROBIOTA INTESTINAL POR EL TRATAMIENTO CON CEFAZOLINA, A LOS 6 PACIENTES QUE SE LES TOMARON TRES MUESTRAS.

Pacientes	<i>E. coli</i> [log (ufc/g)]			Enterococos [log (ufc/g)]			Otras Enterobacterias [log (ufc/g)]		
	A	B	C	A	B	C	A	B	C
9	8.0	6.0	7.6	8.4	7.6	5.3	5.0	3.0	5.3
10	6.4	6.3	5.6	5.4	9.7	5.2	ND	ND	ND
11	2.8	2.9	2.6	8.9	8.8	7.8	ND	ND	ND
12	8.4	6.1	6.9	5.2	6.2	7.0	ND	ND	ND
13	5.3	6.3	6.7	4.7	5.0	5.3	3.9	5.3	5.0
14	4.9	3.3	6.7	ND	ND	ND	ND	ND	4.0
\bar{x} log	6.0	5.1	6.0	6.5	7.4	6.1	4.4	4.1	4.7

A → Pretratamiento; B → 1ª muestra, después de 48 h sin tratamiento (cefazolina 1 g / iv / 6 h / 3 días)
 C → 2ª muestra, a la semana del tratamiento;
 ND → No detectado; \bar{x} log → media de los log.

En 5 enfermos se aislaron levaduras (pacientes 2, 4, 9, 13, 14), 3 no sufrieron cambio alguno (Fig. 6, 20, y 28, p. 107, 111 y 113), pero en los otros 2 pacientes se observó un incremento de 2 y 4.6 log (Fig. 10 y 30, p. 108 y 113).

Por último, *Staphylococcus coagulasa* negativos lo presentaron 4 pacientes (fig. 8, 16, 18 y 20, p. 108, 110 y 111), apareciendo en dos de ellos a las 48 h del tratamiento (Fig. 16 y 18) y en el tercero a la semana del tratamiento (Fig. 20).

La microbiota intestinal anaerobia (MBIAN) de la mayoría de los pacientes, antes de comenzar la terapia antibiótica, presentaban al menos 2 especies distintas de *Bacteroides*: *Bacteroides* grupo *fragilis* se encontró en todos los pacientes, *Bacteroides thetaiotaomicron* el más frecuente, seguido de *Bacteriodes ovatus* y el 80% presentaban además alguna otra especie de *Bacteroides* no perteneciente al grupo *fragilis*, *Bacteroides eggertii* el más frecuente; *Clostridium spp.* estuvo presente en todos los pacientes; *Bifidobacterium spp.* en el 85%; Cocos gram positivos (CGP) anaerobios en el 50%; *Eubacterium spp* en el 42% y *Fusobacterium spp* solamente en el 7%.

Después del tratamiento con cefazolina, la MBIAN, no sufrió cambios estadísticamente significativos, ni al grupo de pacientes que se les realizaron dos tomas ni a los de 3 tomas.

La media obtenida en cada uno de los géneros, en los pacientes estudiados se muestra en la Tabla XX (p. 105).

TABLA XX.- RECUEENTOS DE DIFERENTES GENEROS DE ANAEROBIOS EN 14 PACIENTES, ANTES Y DESPUES DEL TRATAMIENTO CON CEFAZOLINA (1g/ iv/ 6h/ 3 días).

	\bar{x} log (ufc/g)		
	Pretratamiento	Postratamiento	
		2 días	1 semana
<i>Bacteroides spp.</i>	10.7	10.1	10.0
<i>Clostridium spp.</i>	9.6	8.7	9.9
Cocos anaerobios	8.7	8.6	7.8
<i>Bifidobacterium spp.</i>	10.3	9.9	9.3
<i>Eubacterium spp.</i>	8.5	8.3	9.3
<i>Fusobacterium spp.</i>	9.0	8.0	9.0

Si analizamos la MBIA y MBIAN en su conjunto, observamos que esta tampoco sufrió modificaciones estadísticamente significativas (Tabla XXI y XXII).

TABLA XXI.- MICROBIOTA AEROBIA Y ANAEROBIA EN HECES (UFC/ GRAMO), ANTES Y DESPUES DEL TRATAMIENTO CON CEFAZOLINA 1g/ iv / 6h (pacientes con dos tomas).

Paciente	Microbiota aerobia [log (ufc/g)]		Microbiota anaerobia [log (ufc/g)]	
	A ¹	B ²	A ¹	B ²
1	8.1	8.9	10.4	10.5
2	8.1	7.9	11.1	9.1
3	7.8	9.4	10.3	11.0
4	5.6	7.6	10.2	10.6
5	7.6	7.9	10.7	10.0
6	8.5	7.9	10.3	9.8
7	8.4	8.0	10.9	9.9
8	8.5	6.3	10.9	10.1
$\log \bar{x}$	7.8	7.9	10.6	10.1

¹ Pretratamiento; ² Después de 3 días de tratamiento con cefazolina;
 \bar{x} log → media de los log.

TABLA XXII.- MICROBIOTA AEROBIA Y ANAEROBIA EN HECES (UFC/GRAMO) DE HECES, ANTES Y DESPUES DEL TRATAMIENTO CON CEFAZOLINA (pacientes con tres tomas).

Paciente	Microbiota aerobia [log (ufc/g)]			Microbiota anaerobia [log (ufc/g)]		
	A ¹	B ²	C ³	A ¹	B ²	C ³
9	8.0	6.0	7.6	8.3	7.9	9.4
10	8.4	7.6	5.8	11.4	9.8	10.7
11	5.4	9.7	5.2	7.0	8.0	8.4
12	9.5	8.8	7.8	11.7	11.0	10.7
13	5.8	7.1	7.2	8.6	8.6	8.6
14	5.7	5.0	6.7	9.8	8.4	9.5
\bar{x} log	7.1	7.3	6.7	9.5	8.9	9.3

¹ Pretratamiento; ² Después de 3 días de tratamiento con 1g/ iv/ 6h de cefazolina; ³ A la semana del tratamiento;

\bar{x} log → media de los log.

Por último en cuanto a la colonización postratamiento, presencia de microorganismos que previamente no tenía el paciente y que no producen enfermedad clínica o subclínica, por BGN estuvo presente en tres pacientes, el primero fue colonizado por *E. aerogenes* (paciente 5; Fig. 12, p. 109), el segundo por *K. pneumoniae* (paciente 6; Fig. 14, p. 109), y el último por *A. anitratus* y *P. mirabilis* (paciente 14; Fig. 30, p. 113), comprobándose en todos los casos su resistencia a cefazolina por la técnica disco-placa.

En cuanto a la colonización por *Clostridium difficile*, no se aisló en ningún paciente ni antes ni después del tratamiento con cefazolina.

FIGURA 4.- MICROBIOTA FECAL AEROBIA EFECTO DE LA CEFAZOLINA. PACIENTE 1.

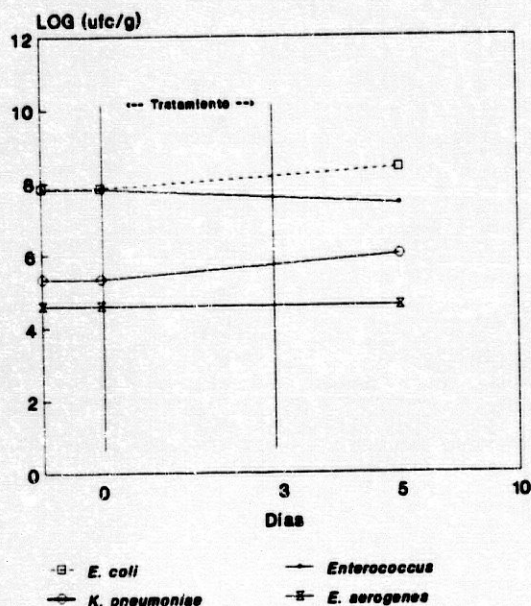


FIGURA 5.- MICROBIOTA FECAL ANAEROBIA EFECTO DE LA CEFAZOLINA. PACIENTE 1.

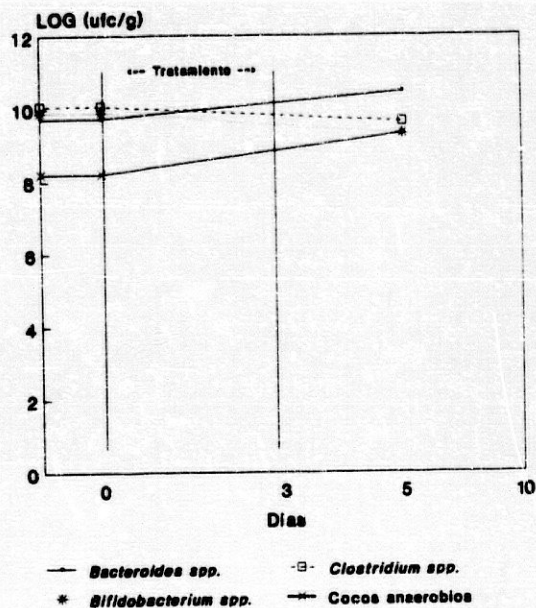


FIGURA 6.- MICROBIOTA FECAL AEROBIA EFECTO DE LA CEFAZOLINA. PACIENTE 2.

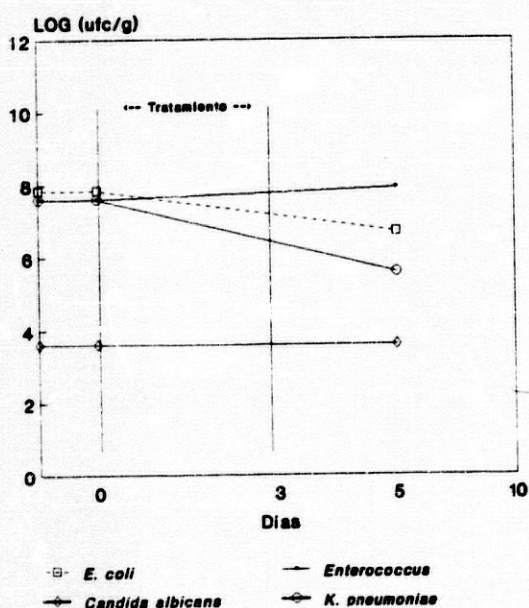


FIGURA 7.- MICROBIOTA FECAL ANAEROBIA EFECTO DE LA CEFAZOLINA. PACIENTE 2.

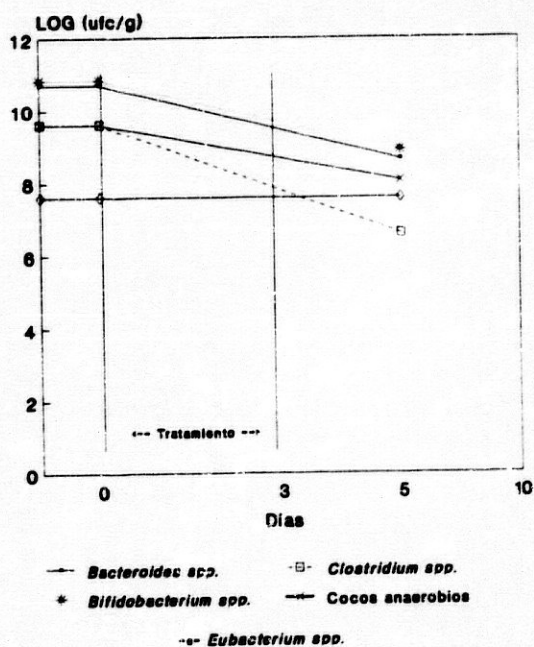


FIGURA 8.- MICROBIOTA FECAL AEROBIA EFECTO DE LA CEFAZOLINA. PACIENTE 3.

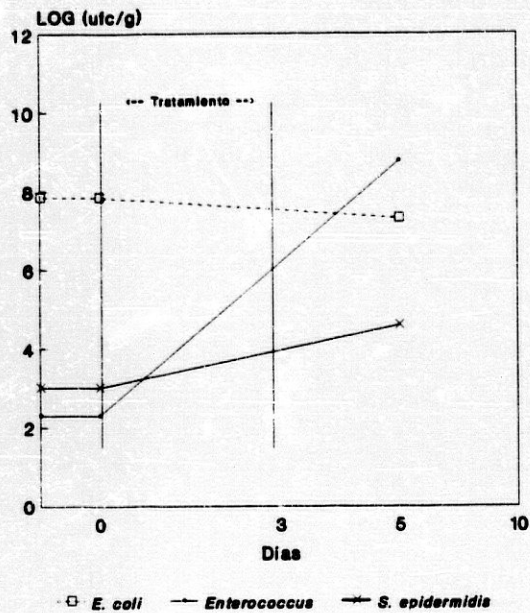


FIGURA 9.- MICROBIOTA FECAL ANAEROBIA EFECTO DE LA CEFAZOLINA. PACIENTE 3.

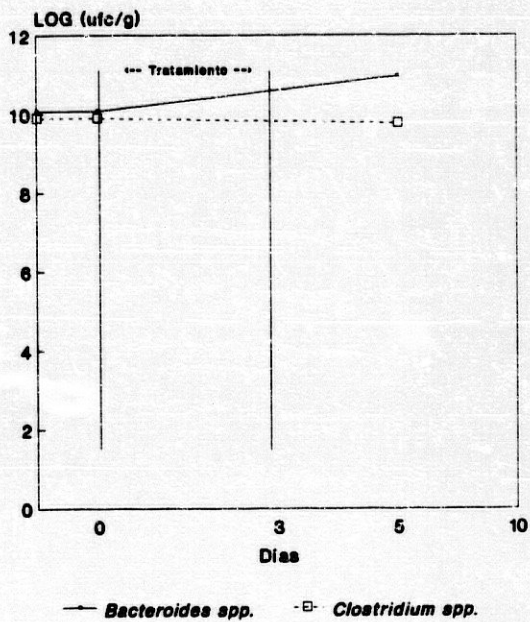


FIGURA 10.- MICROBIOTA FECAL AEROBIA EFECTO DE LA CEFAZOLINA. PACIENTE 4.

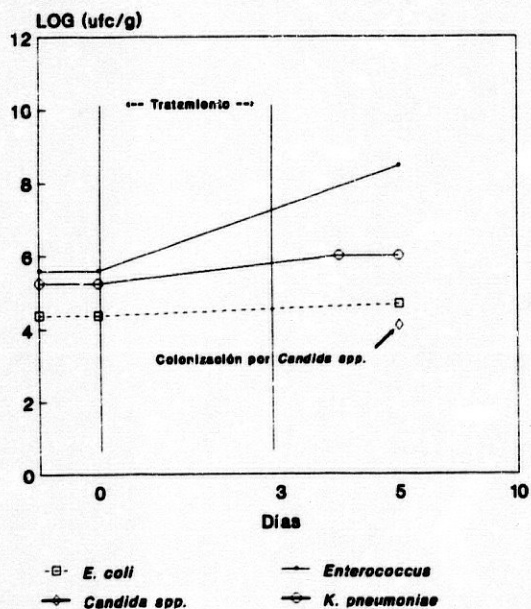


FIGURA 11.- MICROBIOTA FECAL ANAEROBIA EFECTO DE LA CEFAZOLINA. PACIENTE 4.

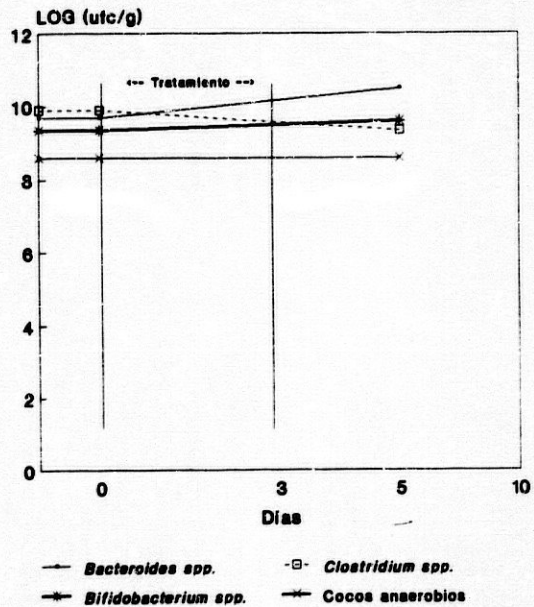


FIGURA 12.- MICROBIOTA FECAL AEROBIA EFECTO DE LA CEFAZOLINA. PACIENTE 5.

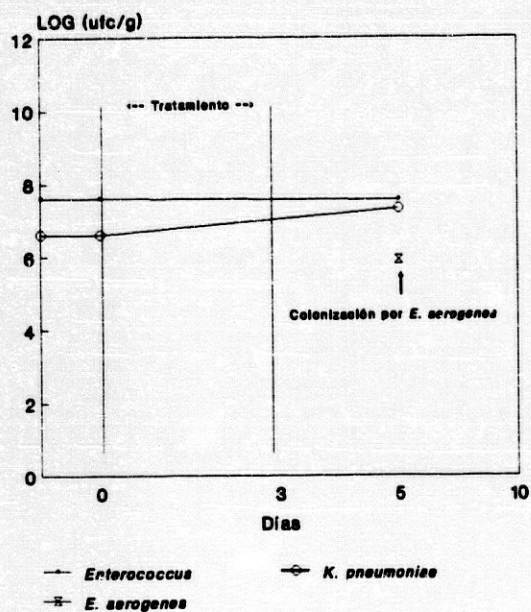


FIGURA 13.- MICROBIOTA FECAL ANAEROBIA EFECTO DE LA CEFAZOLINA. PACIENTE 5.

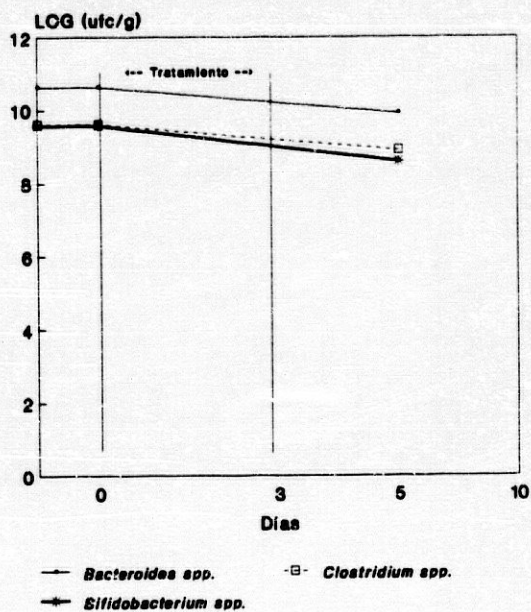


FIGURA 14.- MICROBIOTA FECAL AEROBIA EFECTO DE LA CEFAZOLINA. PACIENTE 6.

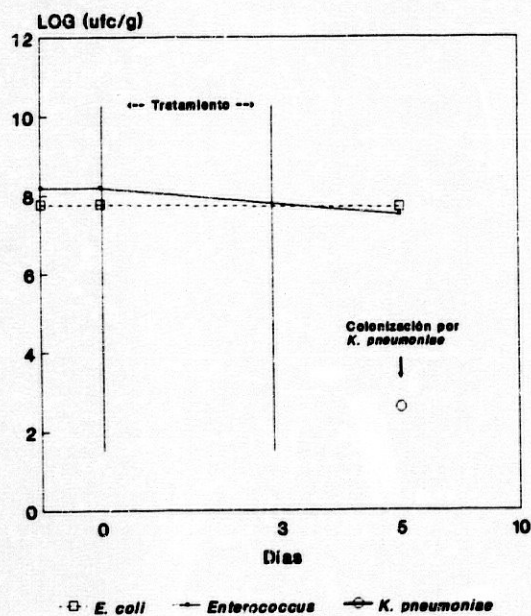


FIGURA 15.- MICROBIOTA FECAL ANAEROBIA EFECTO DE LA CEFAZOLINA. PACIENTE 6.

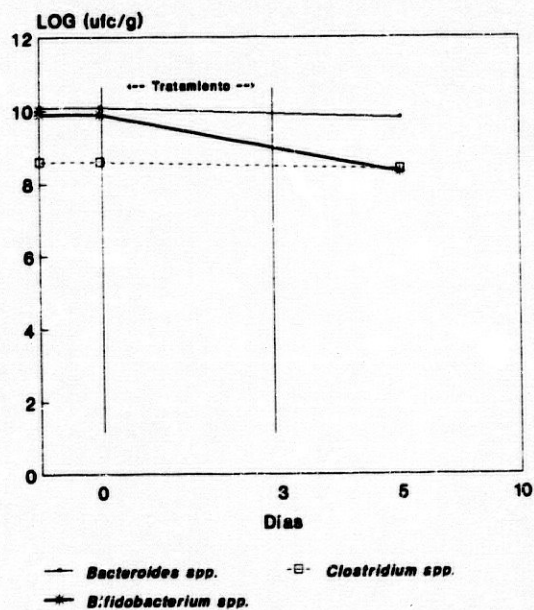


FIGURA 16.- MICROBIOTA FECAL AEROBIA EFECTO DE LA CEFAZOLINA. PACIENTE 7.

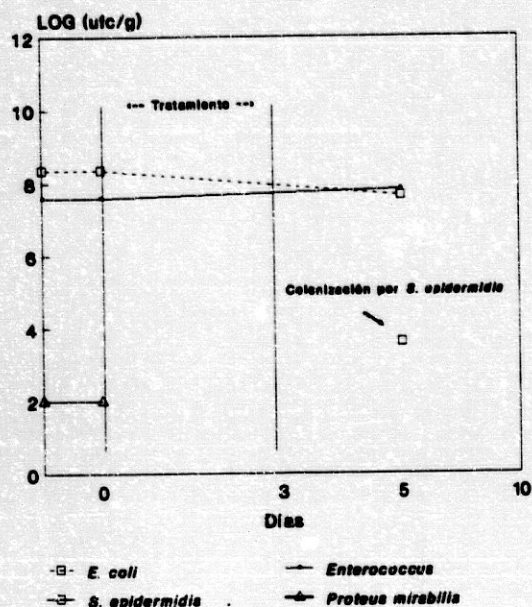


FIGURA 17.- MICROBIOTA FECAL ANAEROBIA EFECTO DE LA CEFAZOLINA. PACIENTE 7.

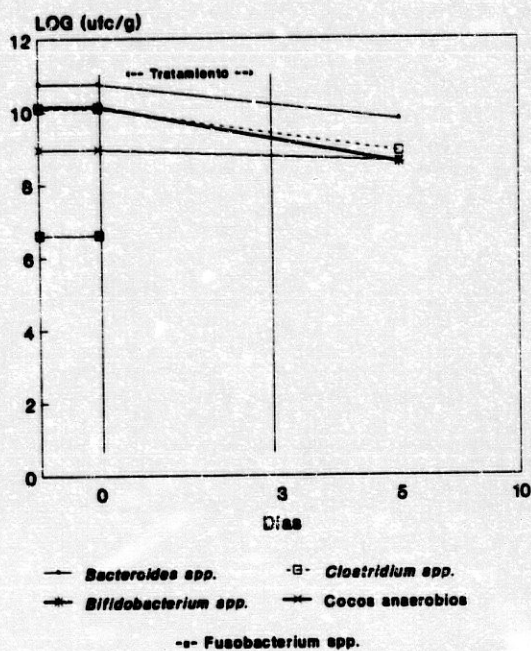


FIGURA 18.- MICROBIOTA FECAL AEROBIA EFECTO DE LA CEFAZOLINA. PACIENTE 8.

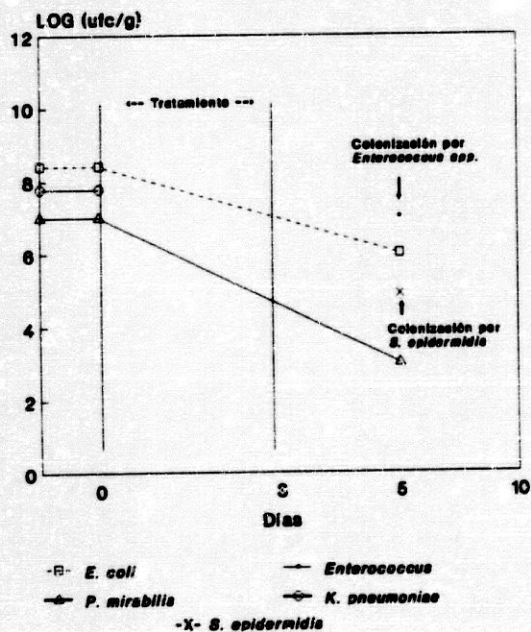


FIGURA 19.- MICROBIOTA FECAL ANAEROBIA EFECTO DE LA CEFAZOLINA. PACIENTE 8.

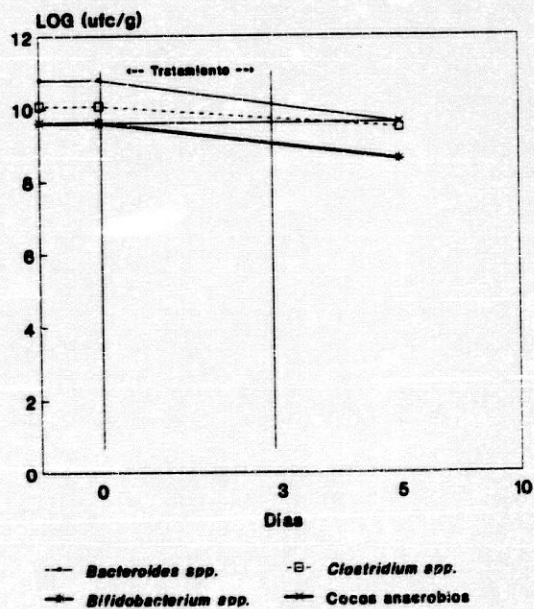


FIGURA 20.- MICROBIOTA FECAL AEROBIA EFECTO DE LA CEFAZOLINA. PACIENTE 9.

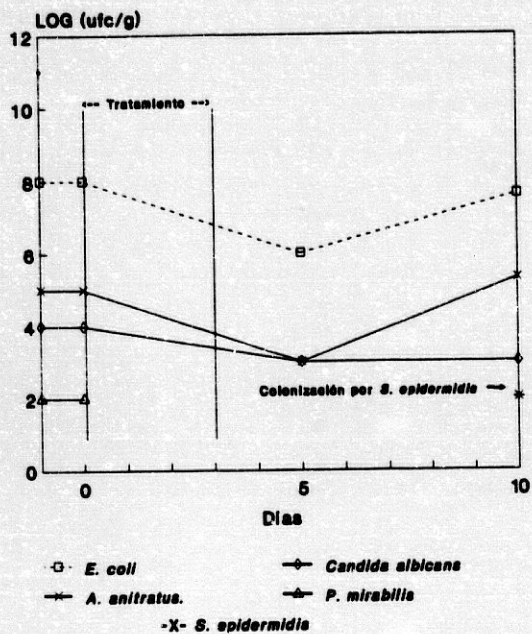


FIGURA 21.- MICROBIOTA FECAL ANAEROBIA EFECTO DE LA CEFAZOLINA. PACIENTE 9.

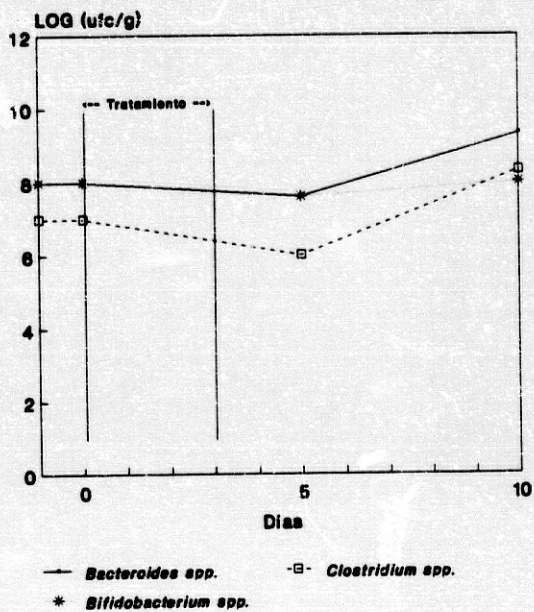


FIGURA 22.- MICROBIOTA FECAL AEROBIA EFECTO DE LA CEFAZOLINA. PACIENTE 10.

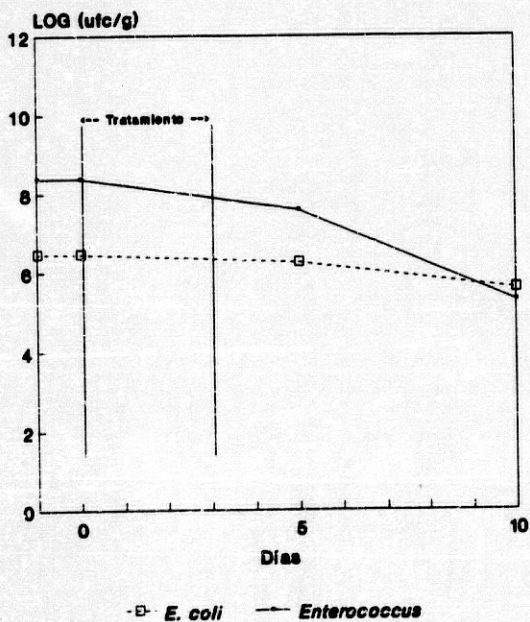


FIGURA 23.- MICROBIOTA FECAL ANAEROBIA EFECTO DE LA CEFAZOLINA. PACIENTE 10.

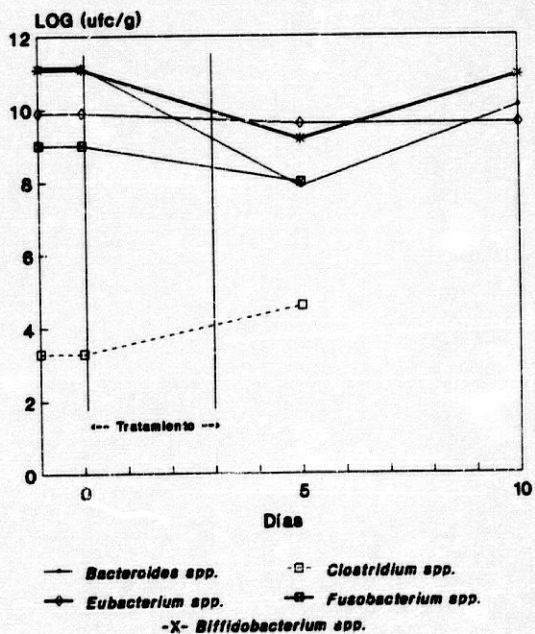


FIGURA 24.- MICROBIOTA FECAL AEROBIA EFECTO DE LA CEFAZOLINA. PACIENTE 11

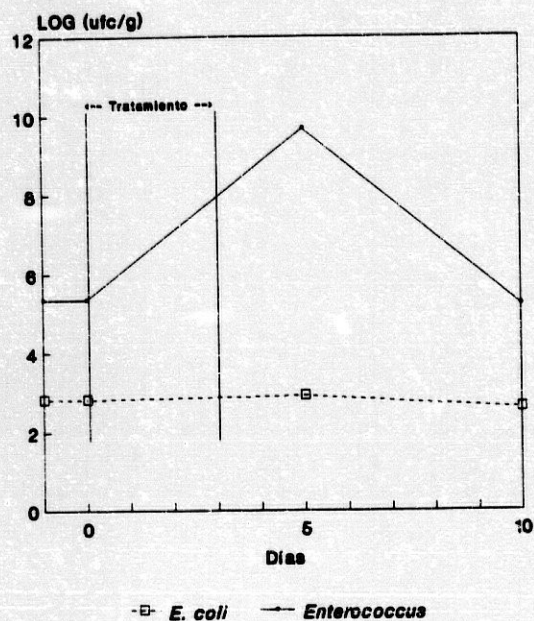


FIGURA 25.- MICROBIOTA FECAL ANAEROBIA EFECTO DE LA CEFAZOLINA. PACIENTE 11

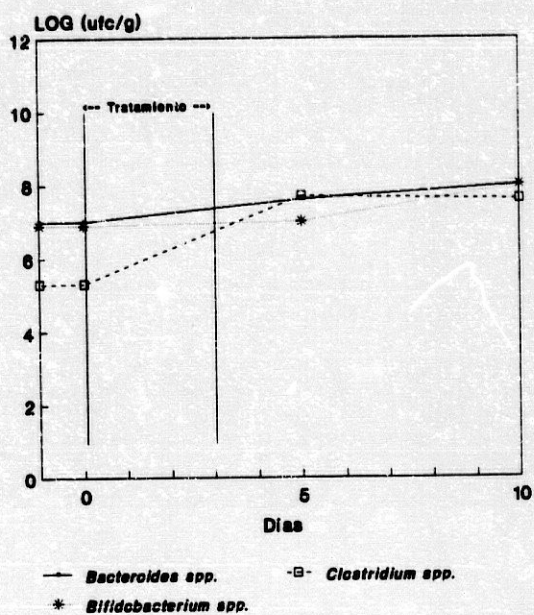


FIGURA 26.- MICROBIOTA FECAL AEROBIA EFECTO DE LA CEFAZOLINA. PACIENTE 12

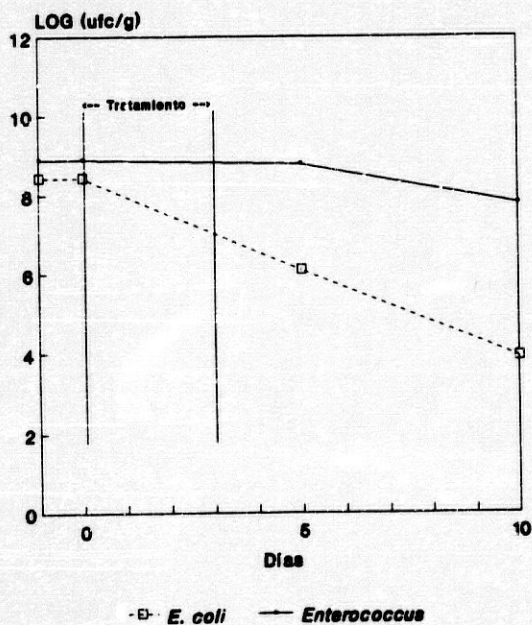


FIGURA 27.- MICROBIOTA FECAL ANAEROBIA EFECTO DE LA CEFAZOLINA. PACIENTE 12

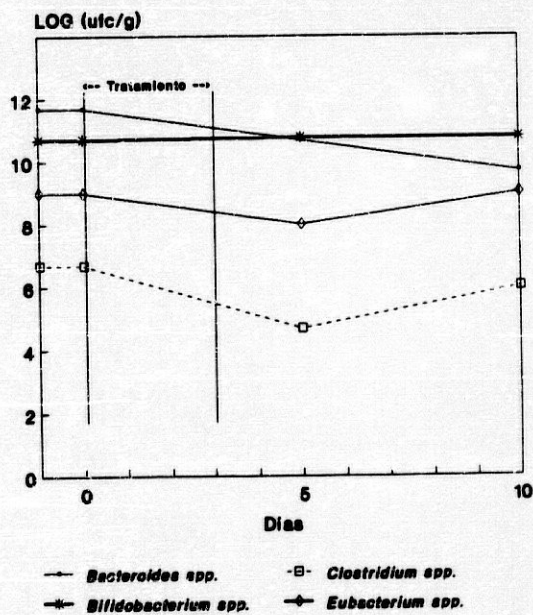


FIGURA 28.- MICROBIOTA FECAL AEROBIA EFECTO DE LA CEFAZOLINA. PACIENTE 13.

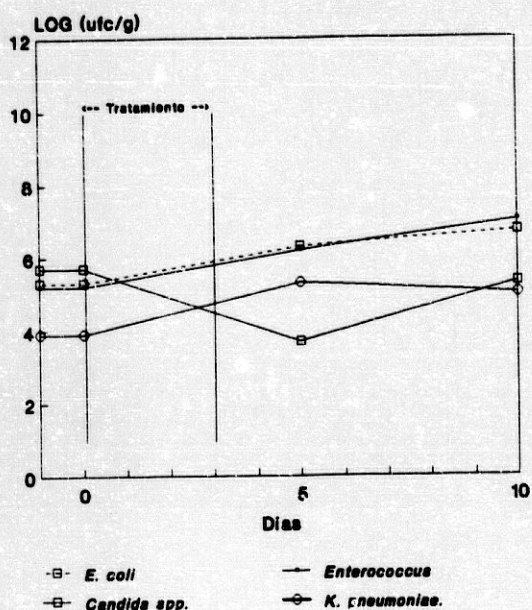


FIGURA 29.- MICROBIOTA FECAL ANAEROBIA EFECTO DE LA CEFAZOLINA. PACIENTE 13.

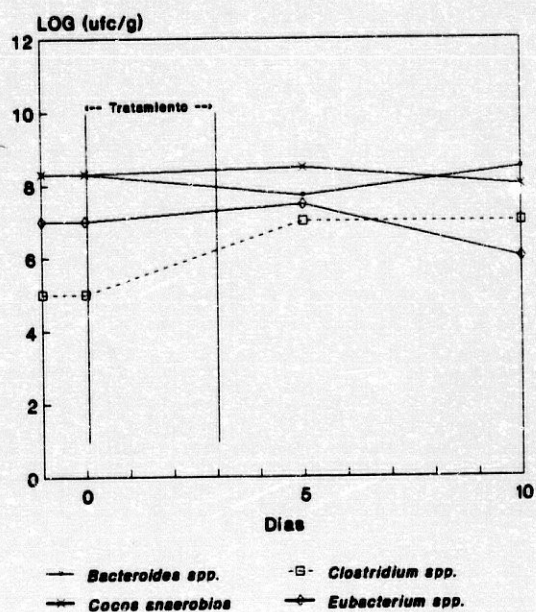


FIGURA 30.- MICROBIOTA FECAL AEROBIA EFECTO DE LA CEFAZOLINA. PACIENTE 14.

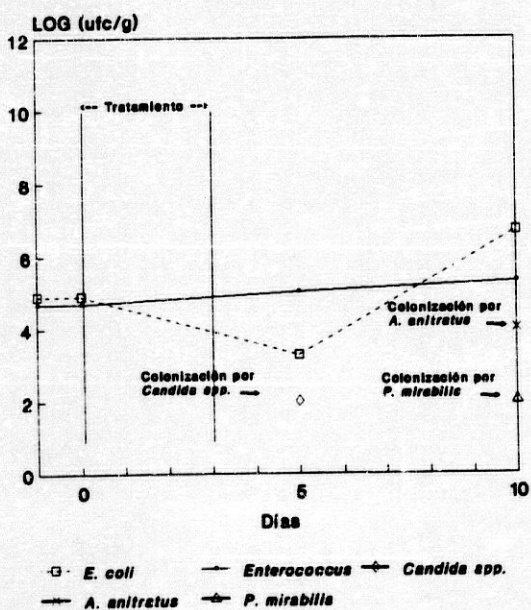


FIGURA 31.- MICROBIOTA FECAL ANAEROBIA EFECTO DE LA CEFAZOLINA. PACIENTE 14.

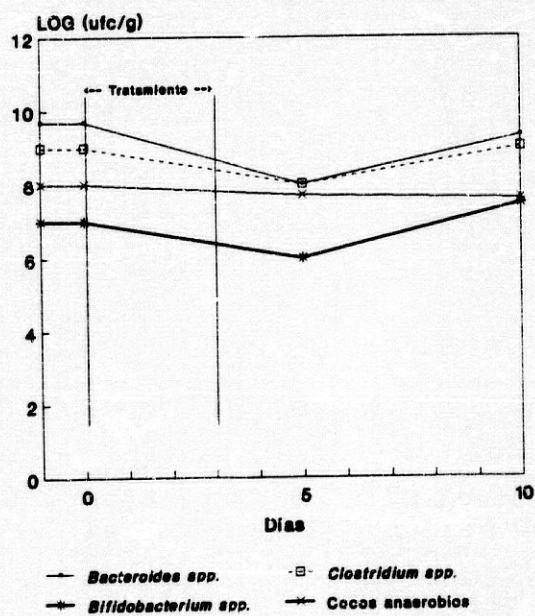


FIGURA 32.- EFECTO DE LA CEFAZOLINA EN LA MICROBIOTA FECAL AEROBIA DE 14 PACIENTES.

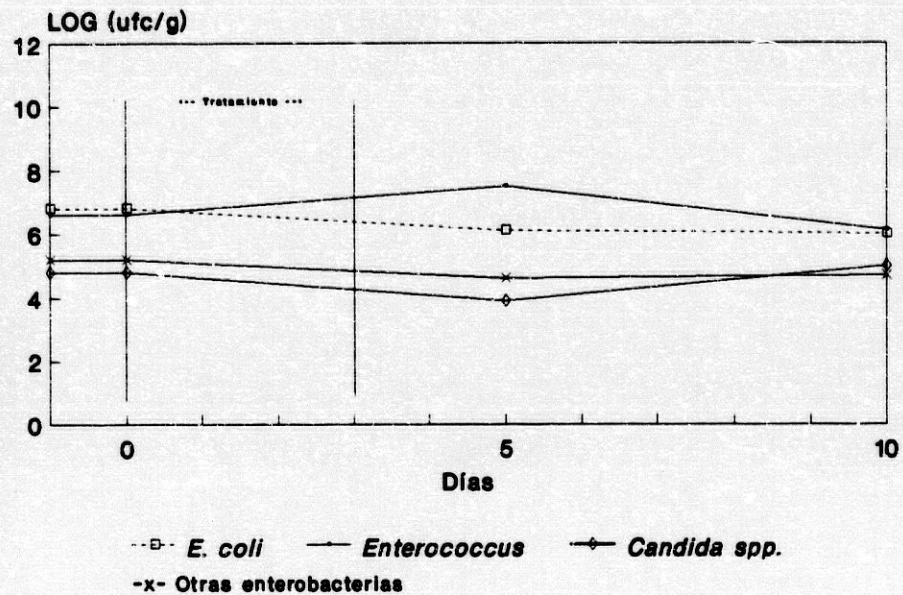
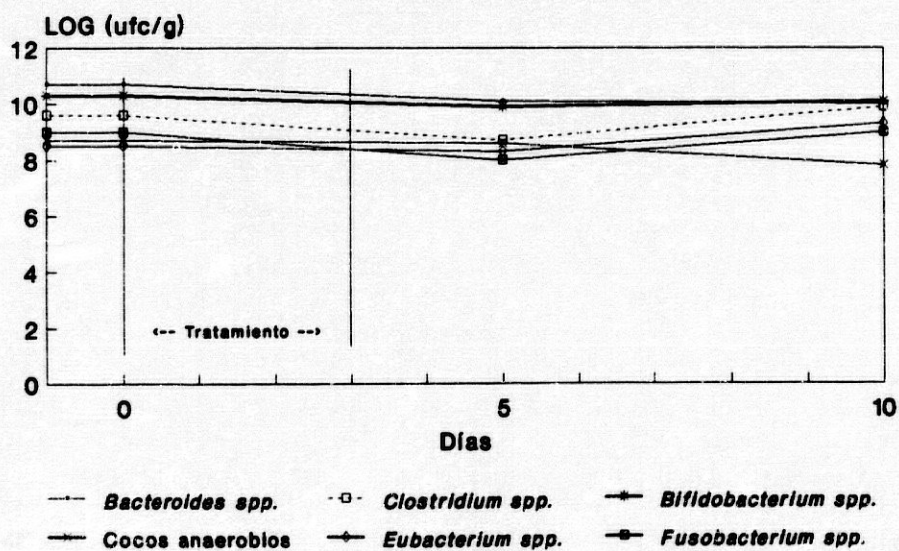


FIGURA 33.- EFECTO DE LA CEFAZOLINA EN LA MICROBIOTA FECAL ANAEROBIA DE 14 PACIENTES.



Cefazolina --> 2g/ iv/ dosis inicial + 1g/ iv/ 6h/ 3 días

B. 2 .- Profilaxis antibiótica con cefotaxima en cirugía biliar.

En los pacientes que administramos una dosis única de 2 g de cefotaxima, como profilaxis antibiótica en la Cirugía biliar, los microorganismos más frecuentes aislados en los medios incubados en aerobiosis antes de comenzar el tratamiento fueron: *E. coli* estuvo presente en el 100% de los pacientes, *Klebsiella pneumoniae* en el 20%, *K. oxytoca* en el 20%, *Proteus vulgaris* el 10%, *Aeromonas hydrophila* en el 10%, *Lactobacillus spp.* en el 20%, *Staphylococcus spp.* el 30% y levaduras en el 20%.

La MBI aerobia en su conjunto, no sufrió cambios estadísticamente significativos después de administrar una dosis única de 2 g /iv de cefotaxima (Tabla XXIII).

TABLA XXIII.- RECUENTO¹ CUANTITATIVO (UFC/GRAMO) EN HECES, DE LA MICROBIOTA INTESTINAL AEROBIA, PRE Y POSTRATAMIENTO CON CEFOTAXIMA (2g/ iv/ dosis única).

Paciente	Microbiota aerobia [log (ufc/g)]		
	Pretratamiento	Postratamiento	
		A los 3 días	A la semana
15	10.4	10	10.7
16	5.6	7.6	7.7
17	8.7	8.4	8.1
18	7.9	8.9	8.8
19	6.9	8.0	9.2
20	7.9	7.9	9.9
21	8.1	9.8	8.6
22	7.7	7.5	7.3
23	7.4	7.1	6.8
24	7.5	6.7	7.0
\bar{x} log	7.8	8.2	8.4

¹ Se expresa como log₁₀ de UFC/ g de heces
 \bar{x} log → media de los log.

Dentro de las enterobacterias, *E. coli* no sufrió modificaciones estadísticamente significativas (Tabla XXIV, Fig. 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50 y 52; pp. 120-124), solamente en un enfermo se eliminó, no estando presente a las 72 horas del tratamiento (Fig. 46; p. 123), volviendo a su valor inicial a la semana del tratamiento y comprobándose que era sensible a la cefotaxima (técnica disco-placa); en otro paciente (Fig. 34; p. 120) apenas disminuyó 2 log.

Referente a otras enterobacterias, *K. pneumoniae* se aisló en dos pacientes (22 y 24), no sufriendo ninguna modificación en uno de ellos (Fig. 52; p. 124) y eliminándose en el otro (Fig. 48, p. 123), no aislándose aún a la semana del tratamiento. *K. oxytoca* tampoco sufrió modificación alguna (Fig. 36 y 46; p. 120 y 123 respectivamente).

TABLA XXIV.- MODIFICACIÓN DE LA MICROBIOTA INTESTINAL AEROBIA EN 10 PACIENTES, DESPUES DEL TRATAMIENTO CON CEFOTAXIMA (2g/ iv/ dosis única).

Paciente	<i>E. coli</i> [log (ufc/g)]			Enterococos [log (ufc/g)]		
	A	B	C	A	B	C
15	6.4	4.8	3.4	6.5	5.2	6.0
16	5.5	7.5	7.7	5.0	6.8	6.6
17	8.4	8.3	7.9	8.2	7.6	7.6
18	7.9	8.9	8.8	ND	ND	7.9
19	6.0	5.6	5.3	6.9	8.0	5.3
20	5.7	7.6	6.8	7.6	7.6	9.7
21	8.1	ND	8.1	6.3	8.8	8.5
22	7.6	7.5	7.2	ND	ND	6.7
23	7.2	7.0	6.7	6.9	6.0	5.7
24	7.5	6.6	7.0	6.6	6.0	5.2
\bar{x} log	7.0	6.4	6.9	6.7	7.0	6.9

A → Pretratamiento; B → 1ª muestra, después de 72 h sin tratamiento; C → 2ª muestra, a la semana del tratamiento

ND → No detectado

\bar{x} log → media de los log.

Dentro de los BGN fermentadores, destacar que en un paciente se aisló *Aeromonas hydrophila* (Fig. 48; p. 123) antes de la administración de cefotaxima, no detectándose después de la administración de esta.

La colonización por BGN estuvo presente en dos pacientes, el primero por *P. mirabilis* (Fig. 48; p. 123) a los tres días del tratamiento eliminándose a la semana de este, el segundo por *P. aeruginosa* detectándose a la semana del tratamiento (Fig. 50; p. 124); en el primer caso se comprobó su sensibilidad a cefotaxima y en el segundo la resistencia a esta, por la técnica disco-placa.

En los pacientes 16, 19 y 21 (Tabla XXIV, p. 116), se observa una proliferación de enterococos, de 1.8, 1.1 y 2.5 log respectivamente (Fig. 36, 42 y 46; p. 120, 122 y 123 respectivamente) y en los pacientes 18 y 22 el aumento es muy importante llegando a 8 log y 7 log (Tabla XXIV, Fig. 40 y 48; p. 121 y 123), sin embargo en su conjunto estos cambios no son estadísticamente significativos.

Los *Staphylococcus coagulasa* negativos (Fig. 34, 36 y 46; p. 120 y 123) y las levaduras (Fig. 50; p. 124) no sufrieron modificación significativa, al igual que los *Lactobacillus spp.* (Fig. 34 y 38; p. 120 y 121) que se aislaron en el 20% de los pacientes (Tabla XXV). El aislamiento de *Lactobacillus spp.* en medios aeróbicos pudo ser debido a que las placas aerobicas se incubaron en CO₂ al 5% durante un período de tiempo mas largo (3 días).

TABLA XXV.- MODIFICACION DE *STAPHYLOCOCCUS SPP.*, LEVADURAS Y *LACTOBACILLUS SPP.*, DESPUES DEL TRATAMIENTO CON CEFOTAXIMA (2g/ iv/ dosis única)

	\bar{x} [log (ufc/g)]		
	Pretratamiento	Postratamiento	
		72h	1 semana
<i>Staphylococcus coag. neg.</i>	3.0	2.9	2.4
<i>Candida albicans</i>	5.3	6.1	6.0
<i>Lactobacillus spp.</i>	7.7	7.3	6.3

Los cambios producidos en la MBIA en cada uno de los pacientes se ve en las Fig. 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50 y 52 (pp. 120-124) así como los resultados medios obtenidos en la Fig. 54 (p. 125)

En cuanto a la MBIAN, los microorganismos anaerobios más frecuentes aislados antes de comenzar el tratamiento con 2g/ iv/ dosis única de cefotaxima fueron: dentro de los bacilos gram negativos, *Bacteroides* grupo *fragilis* estuvo presente en el 100% de los pacientes, siendo *Bacteroides thetaiotaomicron* el más común 70%, seguido de *Bacteroides ovatus* 50% y *Bacteroides distasonis* y *Bacteroides uniformis* en el 30%, dentro del grupo *no fragilis* *Bacteroides eggertii* fue el primero (40%); al igual que los enfermos tratados con cefazolina, estos pacientes presentaban como mínimo dos especies distintas de bacteroides; *Clostridium spp.* también estuvo presente en todos los enfermos; *Bifidobacterium spp.* en el 90%; CGP anaerobios el 50%; *Eubacterium spp.* el 40% y *Fusobacterium spp.* en el 10%.

Las modificaciones sufridas en cada uno de los géneros después del tratamiento con 2g/ iv/ dosis única de cefotaxima, no fueron estadísticamente significativas y (Tabla XXVI).

TABLA XXVI.- RECUENTOS DE LOS DIFERENTES GENEROS DE ANAEROBIOS EN 10 PACIENTES, ANTES Y DESPUES DEL TRATAMIENTO CON CEFOTAXIMA (2g/ iv/ dosis única).

	\bar{x} [log (ufc/g)]		
	Pretratamiento	Postratamiento	
		3 días	7 días
<i>Bacteroides spp.</i>	10.7	10.7	10.9
<i>Clostridium spp.</i>	9.8	9.6	9.6
Cocos anaerobios	9.7	9.2	9.4
<i>Bifidobacterium spp.</i>	9.4	9.3	9.5
<i>Eubacterium spp.</i>	8.9	9.3	9.1

Los cambios sufridos en la MBI anaerobia en cada uno de los pacientes se ven en las Fig. 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 51 y 53 (pp. 120-124) así como los resultados medios obtenidos en la Fig. 55 (p. 125).

En cuanto a los resultados medios de la MB anaerobia se observan en la Tabla XXVII

TABLA XXVII.- RECUENTO¹ TOTAL EN HECES DE MICROBIOTA INTESTINAL ANAEROBIA, PRE Y POSTRATAMIENTO CON CEFOTAXIMA (2g/ iv/ dosis única).

Paciente	Microbiota anaerobia [log (ufc/g)]		
	Pretratamiento	Postratamiento	
		A los 3 días	A la semana
15	6.8	6.5	6.2
16	10.7	10.7	11.2
17	11.4	9.5	10.6
18	10.7	11.5	11.7
19	10.9	10.4	10.9
20	10.7	10.8	10.7
21	10.5	10.3	11.1
22	11.0	11.0	10.8
23	10.1	8.7	8.9
24	10.1	9.5	9.8
\bar{x} log	10.3	9.9	10.2

¹ Se expresa como \log_{10} de UFC/ g de heces
 \bar{x} log → media de los log.

En general, y según nuestros resultados, la cefotaxima empleada a dosis única de 2g/ iv, en la profilaxis quirúrgica no modificó la MBI, ni aerobia ni anaerobia. Solo cabe destacar, la proliferación en dos pacientes de *Enterococcus spp.* (Fig. 40 y 48; p. 121 y 123) y la colonización por BGN (*P. mirabilis* y *P. aeruginosa*) en otros dos (Fig. 48 y 50; p. 123 y 124).

FIGURA 34.- MICROBIOTA FECAL AEROBIA EFECTO DE LA CEFOTAXIMA. PACIENTE 15.

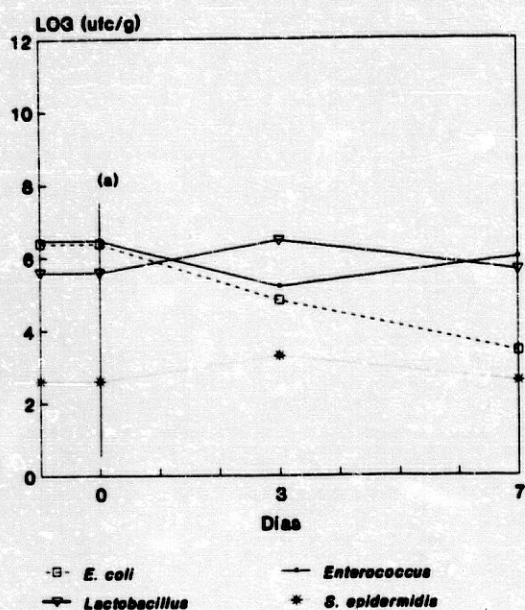


FIGURA 35.- MICROBIOTA FECAL ANAEROBIA EFECTO DE LA CEFOTAXIMA. PACIENTE 15.

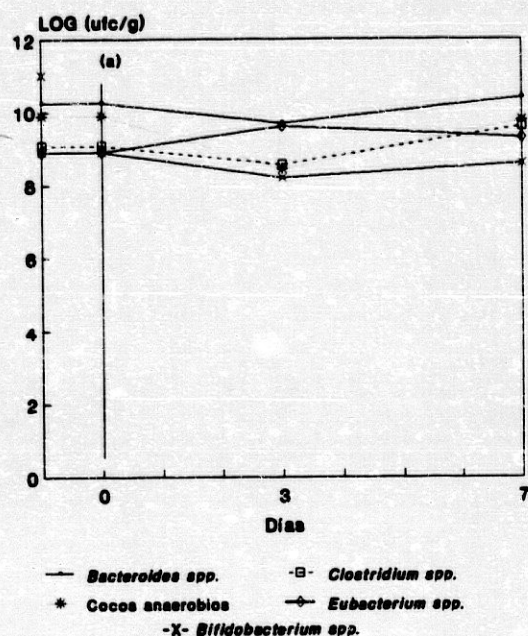


FIGURA 36.- MICROBIOTA FECAL AEROBIA EFECTO DE LA CEFOTAXIMA. PACIENTE 16.

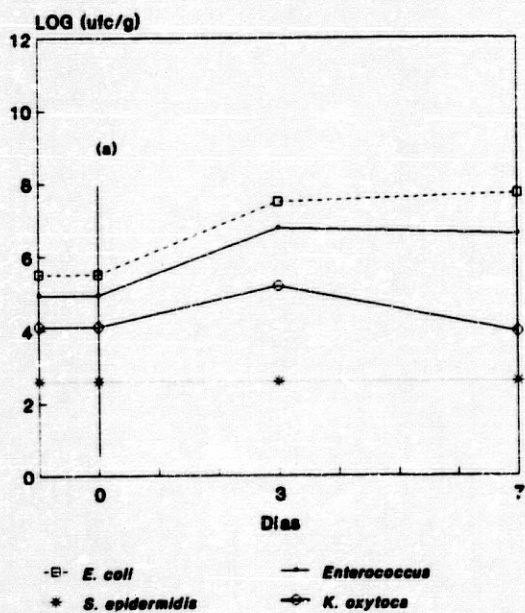
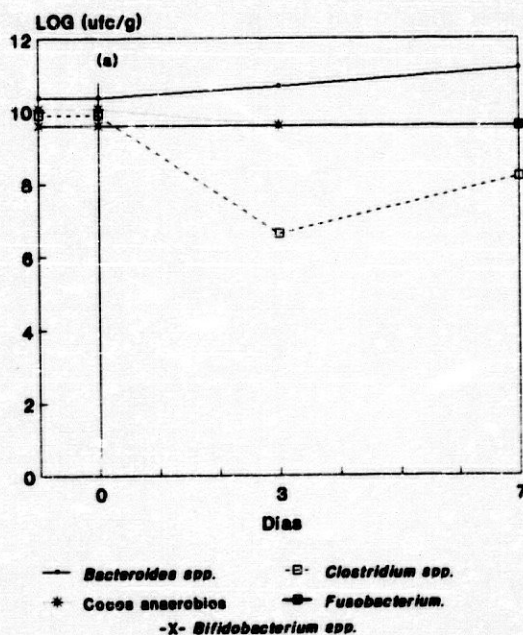


FIGURA 37.- MICROBIOTA FECAL ANAEROBIA EFECTO DE LA CEFOTAXIMA. PACIENTE 16.



(a) Tratamiento con 2 g / iv de cefotaxima

FIGURA 38.- MICROBIOTA FECAL AEROBIA EFECTO DE LA CEFOTAXIMA. PACIENTE 17.

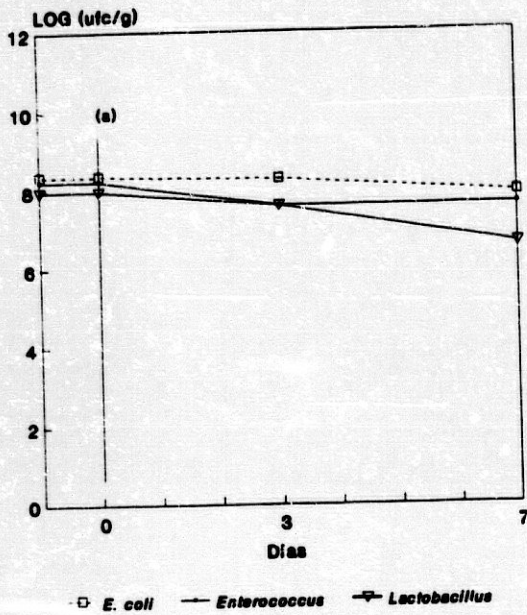


FIGURA 39.- MICROBIOTA FECAL ANAEROBIA EFECTO DE LA CEFOTAXIMA. PACIENTE 17.

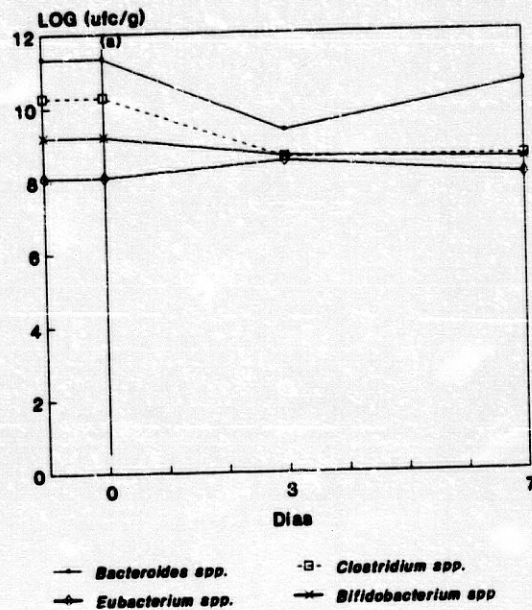


FIGURA 40.- MICROBIOTA FECAL AEROBIA EFECTO DE LA CEFOTAXIMA. PACIENTE 18.

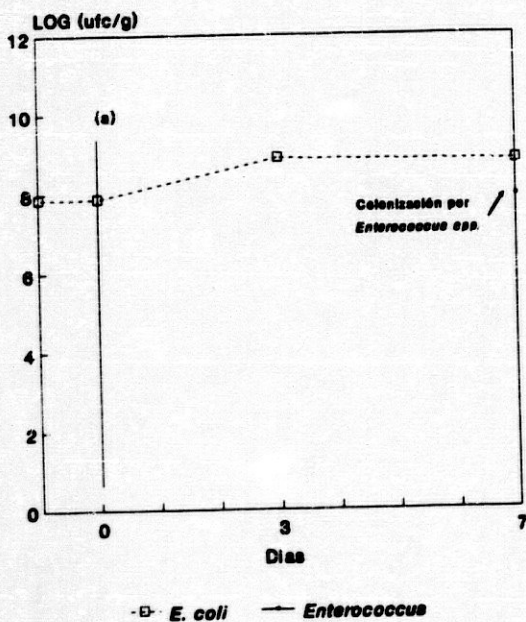
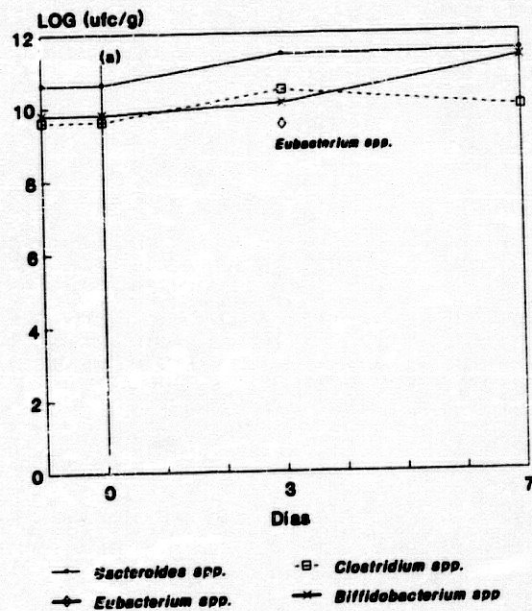


FIGURA 41.- MICROBIOTA FECAL ANAEROBIA EFECTO DE LA CEFOTAXIMA. PACIENTE 18.



(a) Tratamiento con 2 g / iv de cefotaxima

FIGURA 42.- MICROBIOTA FECAL AEROBIA EFECTO DE LA CEFOTAXIMA. PACIENTE 19.

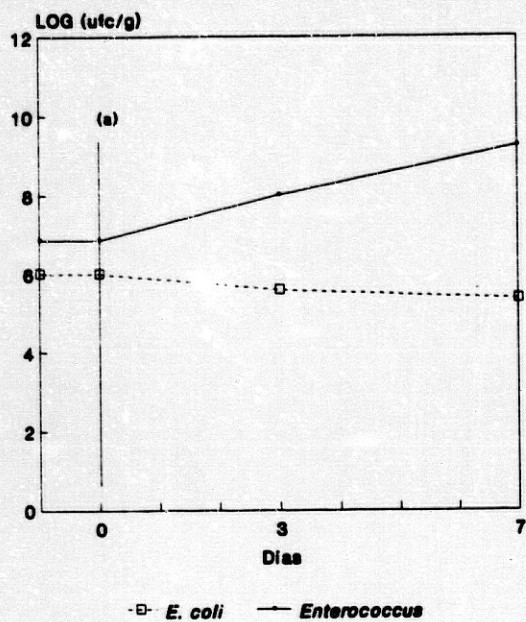


FIGURA 43.- MICROBIOTA FECAL ANAEROBIA EFECTO DE LA CEFOTAXIMA. PACIENTE 19.

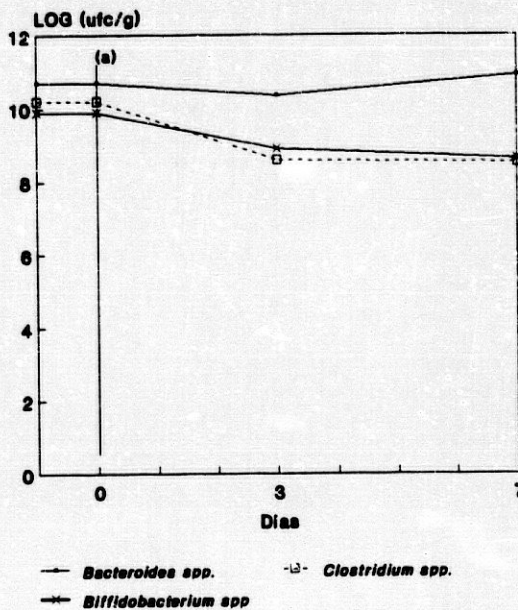


FIGURA 44.- MICROBIOTA FECAL AEROBIA EFECTO DE LA CEFOTAXIMA. PACIENTE 20.

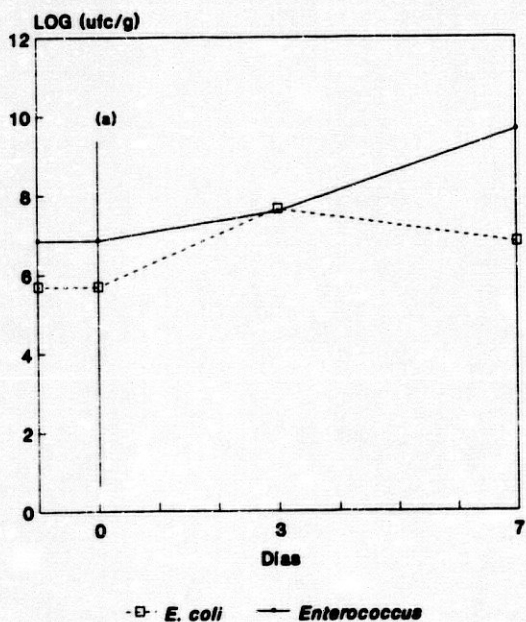
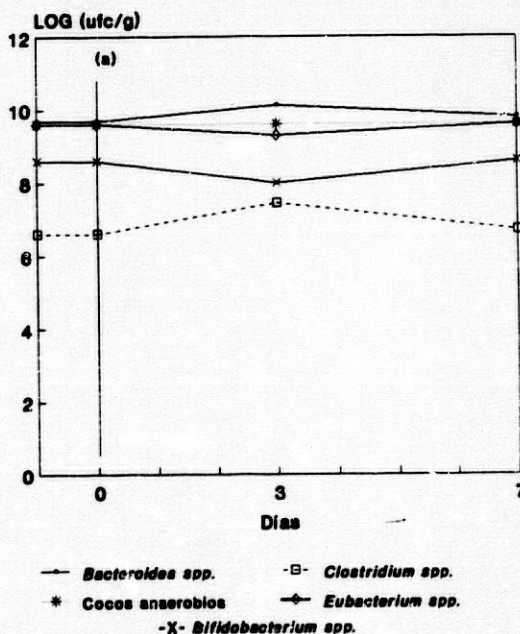


FIGURA 45.- MICROBIOTA FECAL ANAEROBIA EFECTO DE LA CEFOTAXIMA. PACIENTE 20.



(a) Tratamiento con 2 g/ iv de cefotaxima

FIGURA 46.- MICROBIOTA FECAL AEROBIA EFECTO DE LA CEFOTAXIMA. PACIENTE 21.

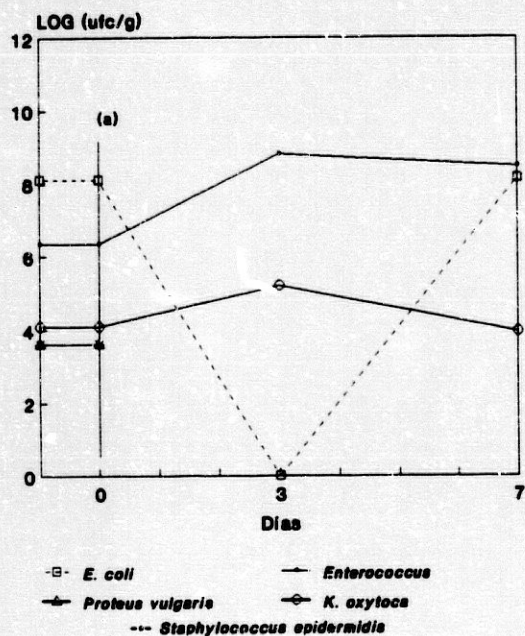


FIGURA 47.- MICROBIOTA FECAL ANAEROBIA EFECTO DE LA CEFOTAXIMA. PACIENTE 21.

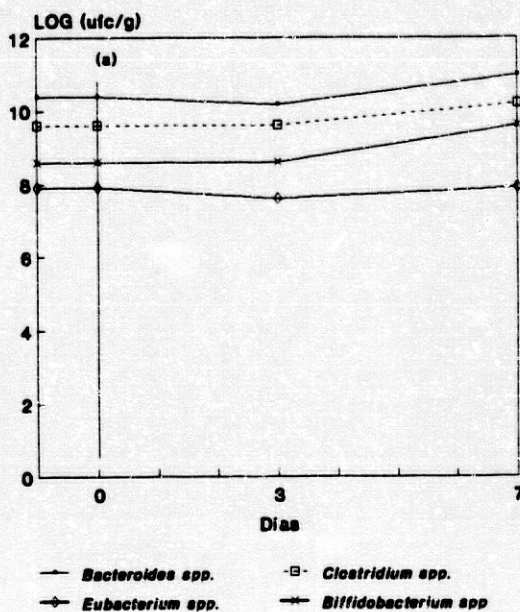


FIGURA 48.- MICROBIOTA FECAL AEROBIA EFECTO DE LA CEFOTAXIMA. PACIENTE 22.

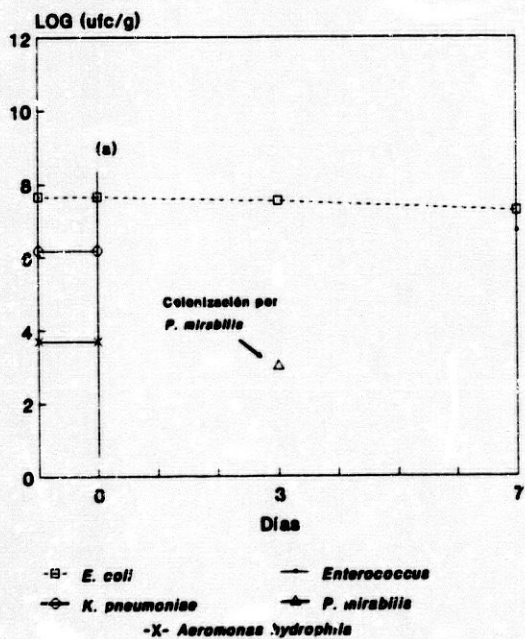
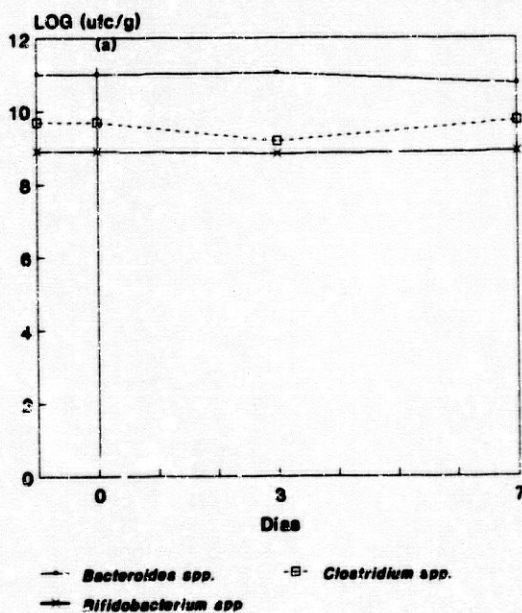


FIGURA 49.- MICROBIOTA FECAL ANAEROBIA EFECTO DE LA CEFOTAXIMA. PACIENTE 22.



(a) Tratamiento con 2 g / iv de cefotaxima

FIGURA 50.- MICROBIOTA FECAL AEROBIA EFECTO DE LA CEFOTAXIMA. PACIENTE 23.

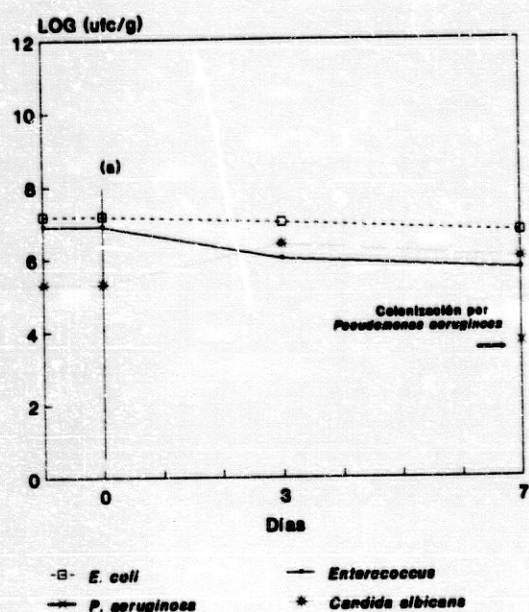


FIGURA 51.- MICROBIOTA FECAL ANAEROBIA EFECTO DE LA CEFOTAXIMA. PACIENTE 23.

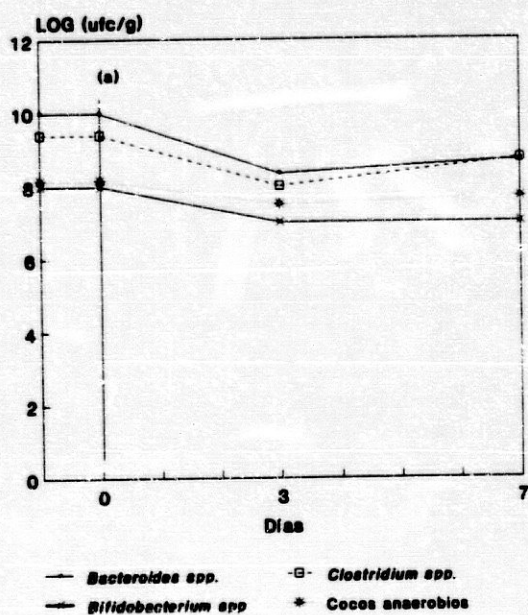
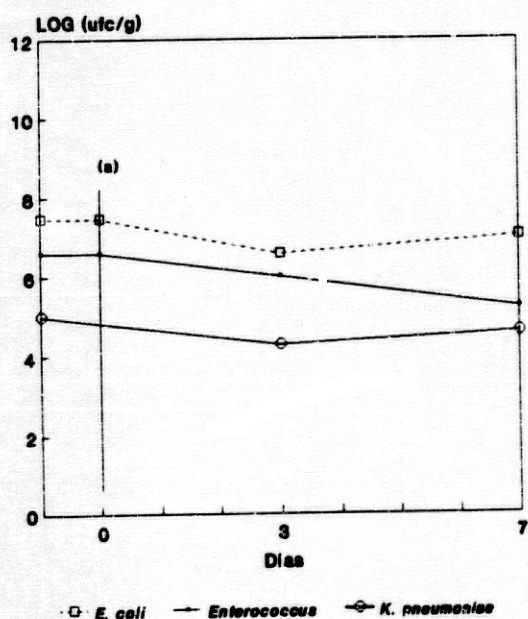


FIGURA 52.- MICROBIOTA FECAL AEROBIA EFECTO DE LA CEFOTAXIMA. PACIENTE 24.



(a) Tratamiento con 2 g / iv de cefotaxima

FIGURA 53.- MICROBIOTA FECAL ANAEROBIA EFECTO DE LA CEFOTAXIMA. PACIENTE 24.

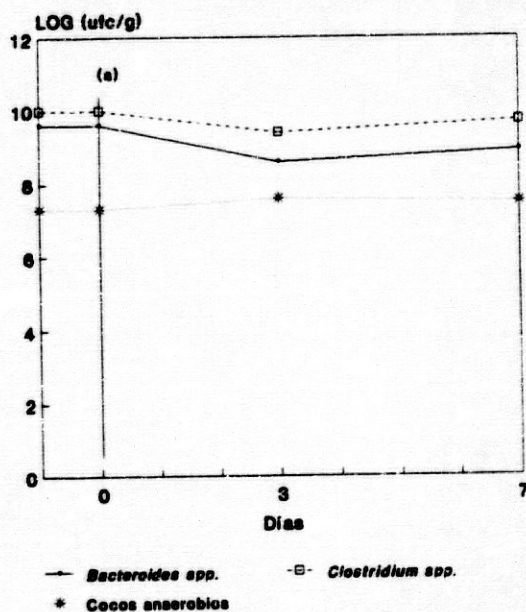


FIGURA 54.- EFECTO DE LA CEFOTAXIMA EN LA MICROBIOTA FECAL AEROBIA DE 10 PACIENTES.

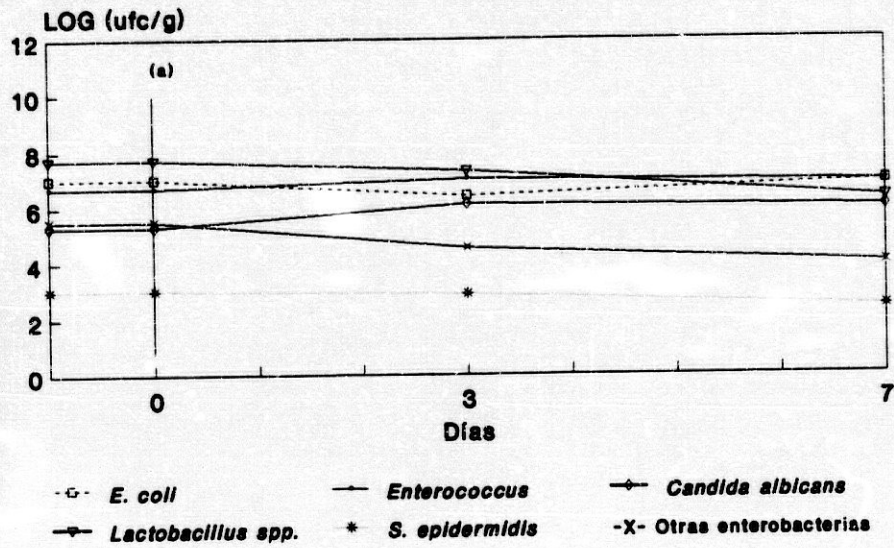
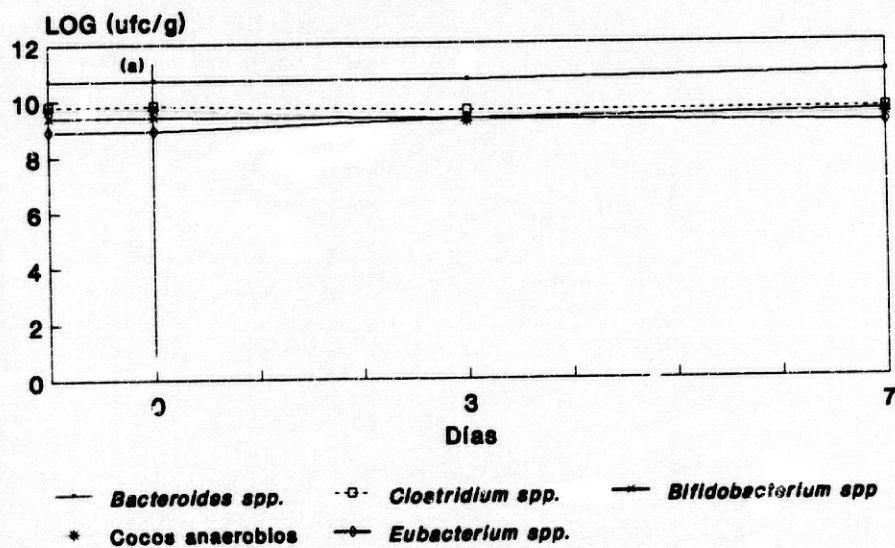


FIGURA 55.- EFECTO DE LA CEFOTAXIMA EN LA MICROBIOTA FECAL ANAEROBIA EN 10 PACIENTES.



B. 3.- Pacientes hematológicos tratados con ceftazidima + amikacina.

En los 16 pacientes hematológicos que analizamos la MBI al administrar ceftazidima + amikacina a dosis de 6g +1g/ día/ 14 días, antes de iniciar el tratamiento los microorganismos aerobios predominantes en estos pacientes eran las enterobacterias: *E. coli* (81.2%) y *Proteus spp.* (12.5%); les seguían *Enterococcus* (68.75%) y *Candida spp.* (37.5%).

Al administrar a estos enfermos ceftazidima + amikacina, la MBI aerobia globalmente pasó de 5.1 log antes de comenzar el tratamiento a 5.2, 5.7 y 6.6 log a los 3, 7 y 14 días de este (Tabla XXVIII; p. 127); en los 10 enfermos que se les realizó una quinta toma a la semana del tratamiento, pasó a 6.1 log; a pesar de que en un paciente, el paciente 25 (Fig. 56; p. 133) se eliminó completamente la MBIA a los tres días del tratamiento, volviendo a los valores iniciales a la semana de la supresión del tratamiento. Un paciente, el 33 (Tabla XXVIII; Fig 72; p. 137), no presentó MBA antes del tratamiento, más a partir de los 3 días de este proliferaron los enterococos. Este paciente había estado recibiendo citostáticos (vincrisul + daunoblastina + prednisona) los días previos al tratamiento con ceftazidima + amikacina, pues presentaba una Leucemia aguda indiferenciada.

Al analizar por separado enterobacterias y enterococos, dentro de las primeras la mayoría de los pacientes presentaban *E. coli* (Tabla XXIX; p. 128) y con excepción del paciente 26 (Fig 58; p. 133) en todos los casos, que lo presentaron, se eliminó a los tres días del tratamiento (Fig. 56, 60, 62, 64, 66, 68, 76, 78, 80, 82, 84 y 86; p. 133-136 y 138-140) volviendo a niveles iniciales, en 5 de los 10 enfermos que se testó, a la semana del tratamiento. En tres pacientes no se detectó ninguna enterobacteria, ni siquiera antes del tratamiento (Tabla XXIX, p. 128; Fig. 70, 72 y 74; p. 136-137). Estos pacientes habían recibidos los días previos al tratamiento con ceftazidima + amikacina, citostáticos para su cuadro clínico (Citarabina + daunoblastina uno y adriamicina + etopósido (VP-

16) + iofosfamida y prednisona el otro), dos presentaban una Leucemia aguda y el tercero un Linfoma.

Aeromonas spp. estuvo presente en tres enfermos (Fig. 56, 76 y 78; p. 133 y 138), apareció en todos a los 10 días de tratamiento, produciendo en un caso un cuadro diarreico.

TABLA XXVIII.- RECUENTO¹ EN HECES, DE MICROBIOTA INTESTINAL AEROBIA, PRE Y POSTRATAMIENTO CON CEFTAZIDIMA + AMIKACINA (6g + 1g/ día/ 14 días)

Pacientes	Microbiota aerobia [log (ufc/g)]				
	A	B	C	D	E
25	5.0	ND	6.0	7.9	8.2
26	5.1	5.0	6.2	7.1	8.0
27	5.1	5.6	6.0	7.3	7.0
28	5.8	7.5	6.3	6.0	8.5
29	5.6	7.8	5.3	5.6	5.5
30	5.6	7.0	6.5	7.0	6.7
31	5.3	5.0	4.4	6.0	6.1
32	4.0	5.0	7.0	7.6	7.5
33	ND	4.0	5.3	6.5	6.3
34	3.0	3.4	4.4	6.0	6.0
35	5.0	4.6	5.1	6.1	NR
36	4.7	5.3	6.5	7.1	NR
37	6.0	6.1	5.0	6.0	NR
38	5.1	3.0	7.0	7.5	NR
39	5.7	6.0	7.6	8.0	NR
40	6.0	2.3	3.0	3.6	NR
\bar{x} log	5.1	5.2	5.7	6.6	6.9

¹ Se expresa como log₁₀ de UFC/ g de heces.

A → Pretratamiento; B, C, D → Tras administrar 3, 7 y 10 días tratamiento; E → A la semana del tratamiento.

ND → No detectado; NR → No realizada.

\bar{x} log → media de los log.

TABLA XXIX.- RECUENTOS¹ DE *ESCHERICHIA COLI* EN LA MICROBIOTA INTESTINAL, PRE Y POSTRATAMIENTO CON CEFTAZIDIMA + AMIKACINA (6g + 1g/ día/ 14 días)

Pacientes	<i>Escherichia coli</i> [log (ufc/g)]				
	A	B	C	D	E
25	5.0	ND	ND	ND	7.6
26	4.5	3.3	ND	ND	ND
27	4.6	ND	ND	ND	5.3
28	5.6	ND	ND	ND	ND
29	5.6	ND	ND	ND	5.5
30	5.6	ND	ND	ND	5.0
31	5.3	ND	ND	ND	5.3
32	ND	ND	ND	ND	ND
33	ND	ND	ND	ND	ND
34	ND	ND	ND	ND	ND
35	5.0	ND	ND	ND	NR
36	4.6	ND	ND	ND	NR
37	6.0	ND	ND	ND	NR
38	5.2	ND	ND	ND	NR
39	4.0	ND	ND	ND	NR
40	6.0	ND	ND	ND	NR
\bar{x} log	5.1	--	--	--	--

¹ Se expresa como log₁₀ de UFC/ g de heces.

A → Pretratamiento; B, C, D → Tras administrar 3, 7 y 10 días tratamiento; E → A la semana del tratamiento.

ND → No detectado; NR → No realizada.

\bar{x} log → media de los log.

Los enterococos proliferaron lenta y paulatinamente pasando de 2.9 log antes del tratamiento a 4.3, 5.7 y 6.5 log a los 3, 7, y 10 días del tratamiento y 6.8 log a los diez días de este, en los que se realizó una quinta toma, cambios que al analizarlos estadísticamente no resultaron significativos a los 3, 7 y 14 días, pero si que los son a la semana de dejar el tratamiento ($p < 0.05$) (Tabla XXX; p. 129).

TABLA XXX.- RECUENTOS¹ DE ENTEROCOCOS EN LA MICROBIOTA INTESTINAL, PRE Y POSTRATAMIENTO CON CEFTAZIDIMA + AMIKACINA (6g + 1g/ día/ 14 días).

Pacientes	Enterococcus [log (ufc/g)]				
	A	B	C	D	E
25	ND	ND	6.0	7.6	8.0
26	5.0	5.0	6.3	7.1	8.1
27	5.0	5.6	6.0	7.3	7.0
28	5.4	7.5	6.3	6.0	8.0
29	4.0	3.5	5.3	5.5	4.3
30	3.0	7.0	6.5	7.0	6.7
31	2.3	5.0	4.4	6.0	6.0
32	4.0	5.0	7.0	7.6	7.5
33	ND	4.0	5.3	6.5	6.3
34	ND	ND	4.4	6.0	6.0
35	4.0	4.6	5.0	6.0	NR
36	4.0	5.3	6.5	6.6	NR
37	4.0	5.5	5.0	6.0	NR
38	ND	3.0	7.0	7.5	NR
39	5.7	6.0	7.6	8.0	NR
40	ND	2.3	3.0	3.6	NR
\bar{x} log	2.9	4.3	5.7	6.5	6.8

¹ Se expresa como log₁₀ de UFC/ g de heces.

A → Pretratamiento; B, C, D → Tras administrar 3, 7 y 10 días tratamiento; E → A la semana del tratamiento.

ND → No detectado; NR → No realizada.

\bar{x} log → media de los log.

Candida spp. se aislaron en 7 pacientes (Fig. 58, 62, 64, 70, 74 76-y 84) siendo en su mayoría *Candida albicans* (66.6%), el resto *Candida tropicalis* (16.6%) y *Candida spp.* (16.6). Sus valores aumentaron poco a poco, pasando de 2 log antes del tratamiento a 3, 4.3 y 5.3 log mientras se les administraron los antibióticos. En un paciente, el 34,

solamente se aisló *Candida spp.* como componente de la MBIA antes del tratamiento antibiótico, este paciente había recibido tratamiento citostático previo (Fig. 74; p. 137).

Pseudomonas aeruginosa colonizó a tres enfermos (Fig. 64, 66 y 86), en un paciente apareció a la semana del tratamiento (Fig. 64; p. 135) presentando resistencia a ceftazidima; en el segundo a los 3 días de tratamiento eliminándose a la semana de este (Fig 86; p. 140), siendo sensible a ceftazidima; el tercero, fue colonizado una semana después del tratamiento, siendo también sensible a ceftazidima (Fig. 66, p. 135).

Como se puede observar en estos enfermos hematológicos, tanto en las tablas como en las figuras (p. 133-141), la MBI es más pobre que en el resto de los grupos estudiados, Fig. 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72 y 74 para los enfermos que realizamos 5 tomas y las 76, 78, 80, 82, 84 y 86, para aquellos que no realizamos la toma posterior al tratamiento, así como los resultados medios en la Fig. 88 (p. 141).

En cuanto a la MBI anaerobia previa al tratamiento, estaba formada mayoritariamente por 2 especies de *Bacteroides*, que correspondían al grupo *fragilis* (100%): *Bacteroides thetaiotaomicrom*, el más frecuente; y *Clostridium spp.* Después del tratamiento, *Bacteroides spp.* no se modificó, sin embargo no pasó lo mismo con *Clostridium spp.* que fue sufriendo una caída paulatina, cambios que si resultaron estadísticamente significativos a los 7 y 14 días del tratamiento, recuperandose a la semana del tratamiento, como observa en la Tabla XXXI.

TABLA XXXI.- RECUENTOS DE LOS DIFERENTES GENEROS DE ANAEROBIOS EN 16 PACIENTES, ANTES Y DESPUES DEL TRATAMIENTO CON CEFTAZIDIMA + AMIKACINA (6g + 1g/ día/ 14 días)

	\bar{x} [log (ufc/g)]				
	Pretratamiento	Durante el tratamiento	Postratamiento.		
			72h.	7 días	10 días
<i>Bacteroides spp.</i>	9.7	9.0	9.0	8.7	9.6
<i>Clostridium spp.</i>	8.3	8.2	5.4	5.8	7.4

La MBIAN globalmente no sufrió cambios estadísticamente significativos como se puede apreciar en la Tabla XXXII.

TABLA XXXII.- RECUENTOS¹ EN HECES DE LA MICROBIOTA INTESTINAL, ANAEROBIA, ANTES Y DESPUES DEL TRATAMIENTO CON CEFTAZIDIMA + AMIKACINA (6g + 1g/ día/ 14 días).

Pacientes	Microbiota anaerobia [log (ufc/g)]				
	A	B	C	D	E
25	9.0	10.6	8.8	8.9	9.8
26	10.2	9.7	8.3	8.6	9.7
27	8.5	7.0	8.0	8.8	9.8
28	9.0	8.0	7.3	8.0	10.2
29	9.5	8.0	10.0	9.0	9.3
30	9.3	8.3	8.0	8.3	9.3
31	9.0	9.0	9.3	9.0	9.0
32	8.0	7.3	7.8	8.0	8.3
33	9.6	9.0	8.0	7.7	9.0
34	9.3	8.6	9.5	9.6	9.6
35	10.6	8.6	8.5	8.3	NR
36	8.5	8.0	7.7	7.5	NR
37	9.5	8.0	7.6	7.3	NR
38	9.8	9.4	7.3	7.0	NR
39	9.0	7.6	7.0	7.0	NR
40	9.0	7.3	6.3	6.7	NR
\bar{x} log	9.2	8.4	8.1	8.1	8.5

¹ Se expresa como \log_{10} de UFC/ g de heces.

A → Pretratamiento; B, C, D → Tras administrar 3, 7 y 10 días tratamiento; E → A la semana del tratamiento.

NR → No realizada.

\bar{x} log → media de los log.

Los cambios producidos en la MBAN en cada uno de los pacientes estudiados se observan en las figuras 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85 y 87

(p. 133-140) y los resultados medios en las Fig. 89 (p. 141).

En general, según nuestros resultados con los 16 pacientes tratados durante 14 días con 6g + 1g/ ceftazidima + amikacina, la MBI sufre cambios importantes; por un lado en la MBIA, *E.coli* desapareció en todos los pacientes a los tres días del tratamiento, recuperándose a la semana de este en el 50% de los enfermos; los enterococos proliferaron una media de 3 log, cambios que resultaron significativos estadísticamente. Levaduras, a parte de ser el grupo que más frecuentemente las ha presentado, proliferaron una media de 3 log mientras se administran los antibióticos. La MBIAN, fue la más pobre de los 4 grupos estudiados, *Bacteroides spp.* no sufre ningún cambio estadísticamente significativo, por contra *Clostridium spp.* si lo hace.

FIGURA 56.- MICROBIOTA FECAL AEROBIA
EFECTO DE CEFTAZIDIMA + AMIKACINA
PACIENTE 25

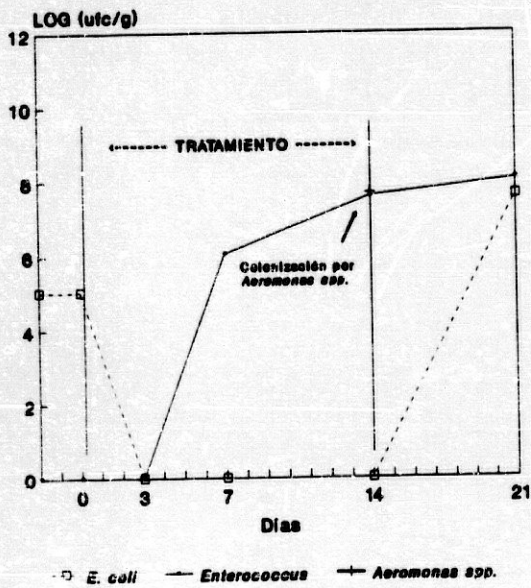


FIGURA 57.- MICROBIOTA FECAL ANAEROBIA
EFECTO DE CEFTAZIDIMA + AMIKACINA
PACIENTE 25

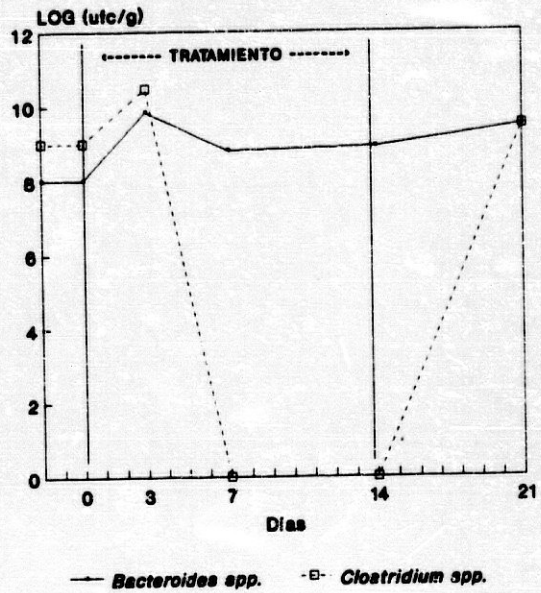


FIGURA 58.- MICROBIOTA FECAL AEROBIA
EFECTO DE CEFTAZIDIMA + AMIKACINA
PACIENTE 26

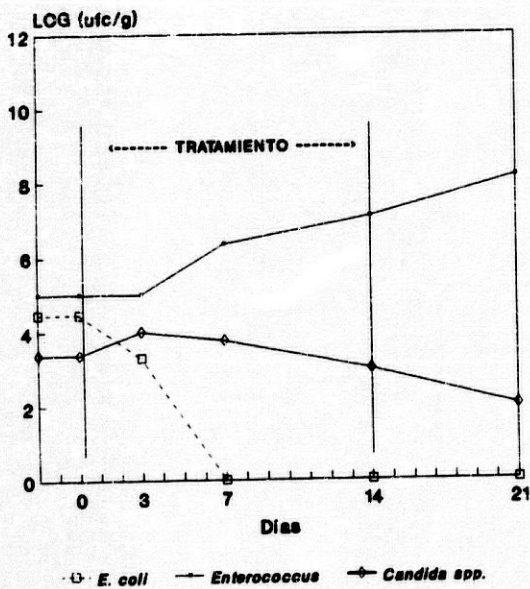
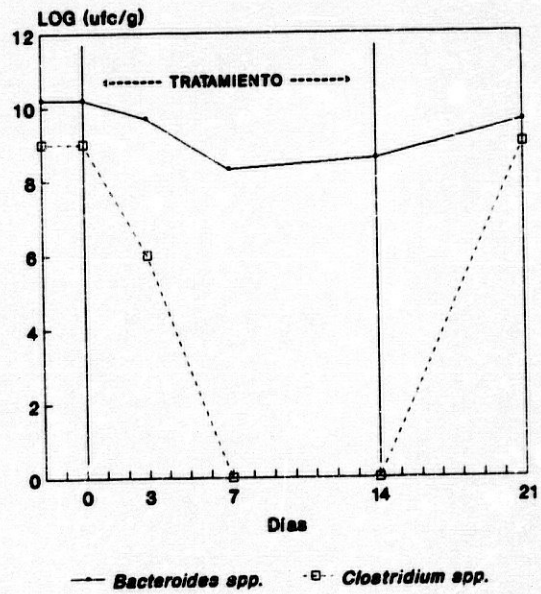
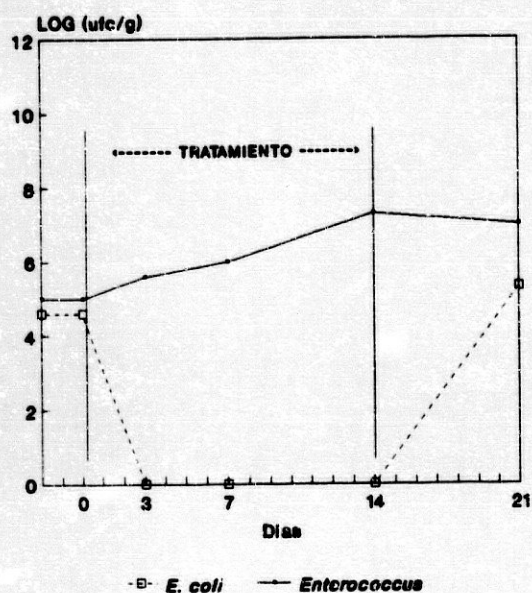


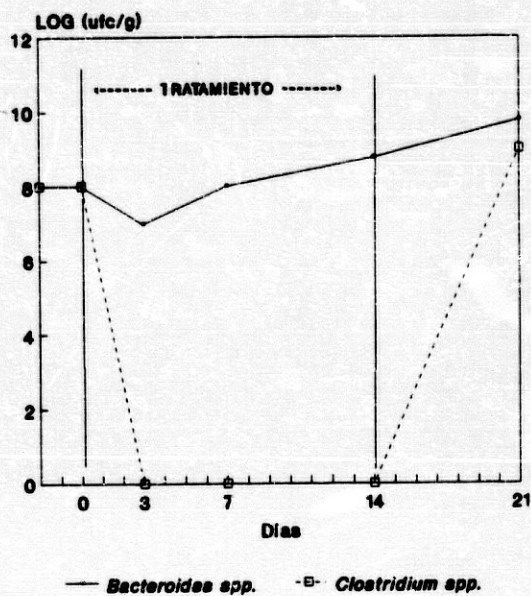
FIGURA 59.- MICROBIOTA FECAL ANAEROBIA
EFECTO DE CEFTAZIDIMA + AMIKACINA
PACIENTE 26



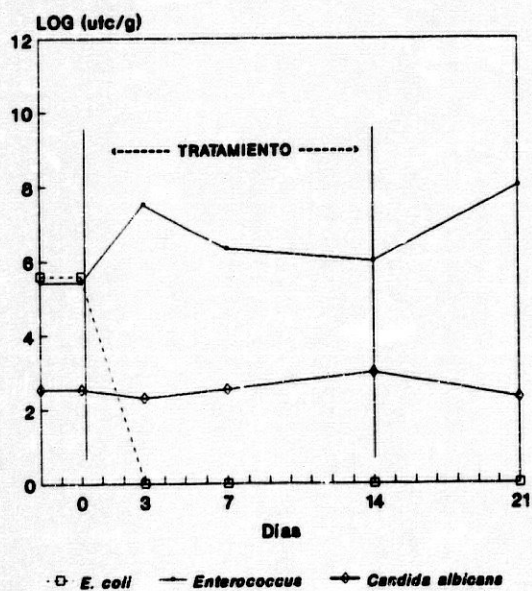
**FIGURA 60.- MICROBIOTA FECAL AEROBIA
EFECTO DE CEFTAZIDIMA + AMIKACINA
PACIENTE 27**



**FIGURA 61.- MICROBIOTA FECAL ANAEROBIA
EFECTO DE CEFTAZIDIMA + AMIKACINA
PACIENTE 27**



**FIGURA 62.- MICROBIOTA FECAL AEROBIA
EFECTO DE CEFTAZIDIMA + AMIKACINA
PACIENTE 28**



**FIGURA 63.- MICROBIOTA FECAL ANAEROBIA
EFECTO DE CEFTAZIDIMA + AMIKACINA
PACIENTE 28**

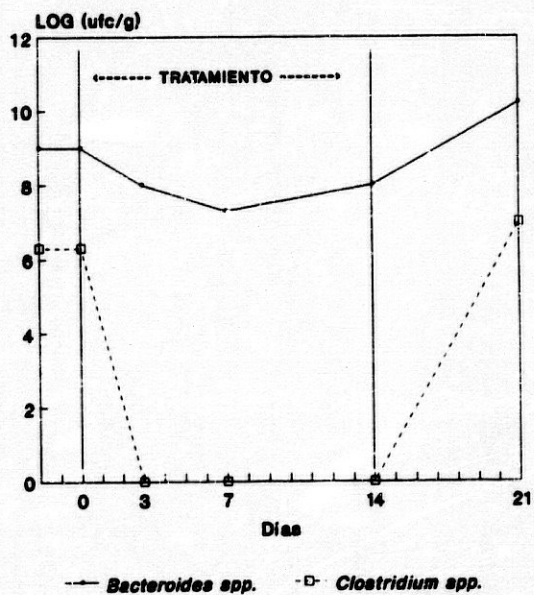


FIGURA 64.- MICROBIOTA FECAL AEROBIA
EFECTO DE CEFTAZIDIMA + AMIKACINA
PACIENTE 29

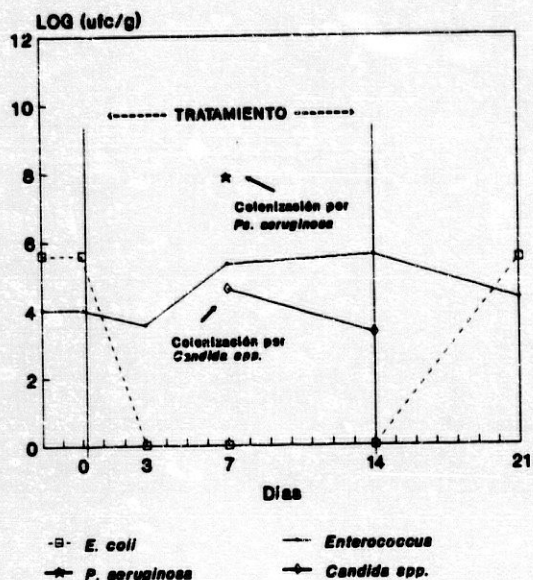


FIGURA 65.- MICROBIOTA FECAL ANAEROBIA
EFECTO DE CEFTAZIDIMA + AMIKACINA
PACIENTE 29

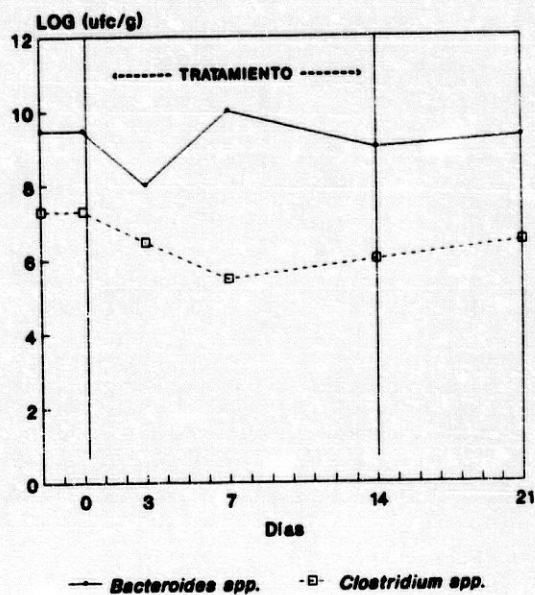


FIGURA 66.- MICROBIOTA FECAL AEROBIA
EFECTO DE CEFTAZIDIMA + AMIKACINA
PACIENTE 30

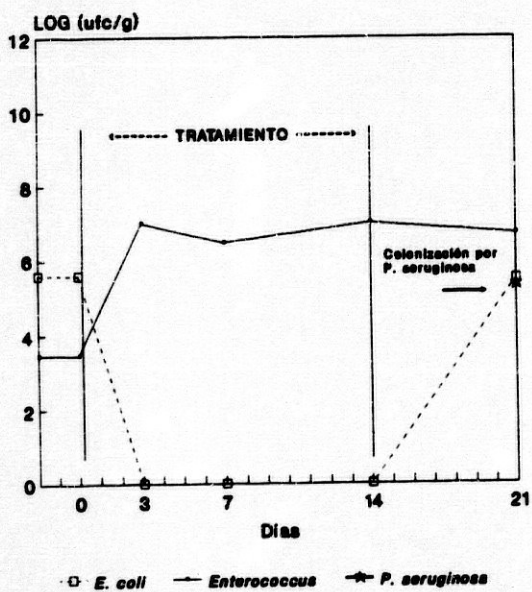
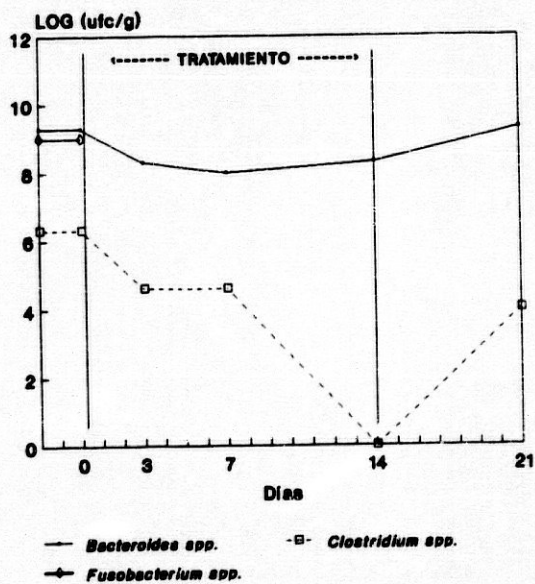
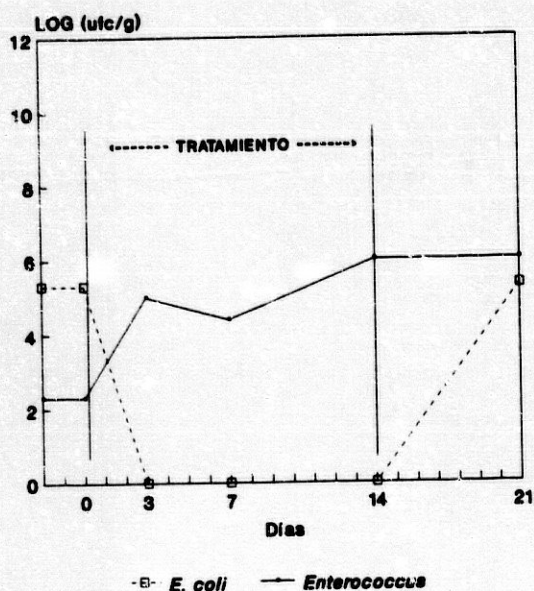


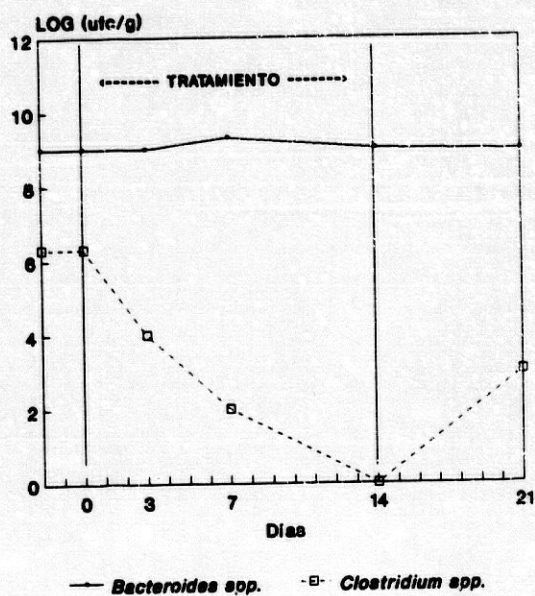
FIGURA 67.- MICROBIOTA FECAL ANAEROBIA
EFECTO DE CEFTAZIDIMA + AMIKACINA
PACIENTE 30



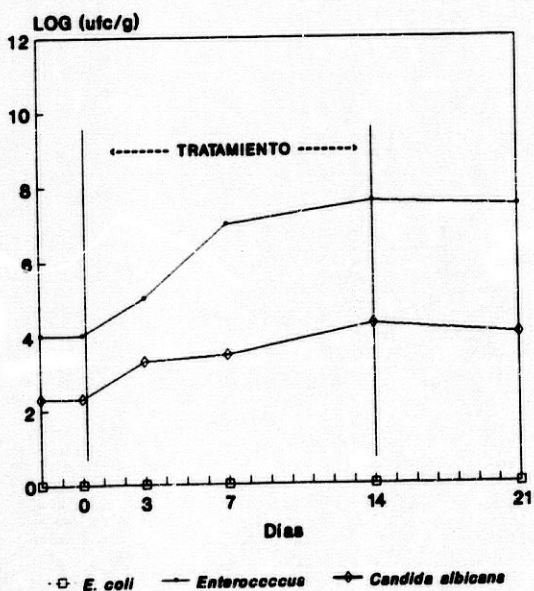
**FIGURA 68.- MICROBIOTA FECAL AEROBIA
EFECTO DE CEFTAZIDIMA + AMIKACINA
PACIENTE 31**



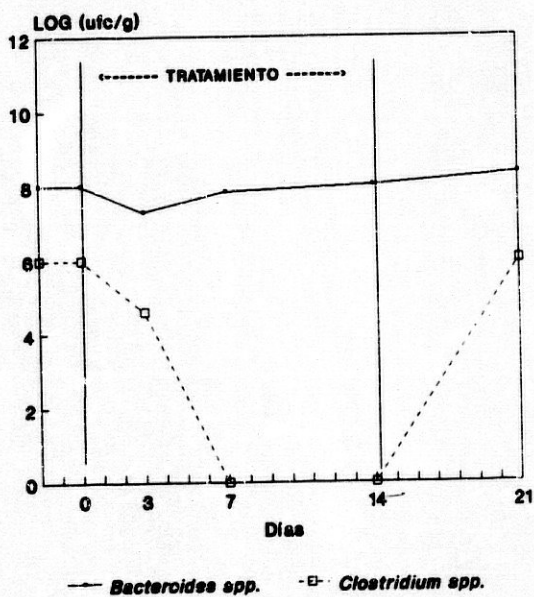
**FIGURA 69.- MICROBIOTA FECAL ANAEROBIA
EFECTO DE CEFTAZIDIMA + AMIKACINA
PACIENTE 31**



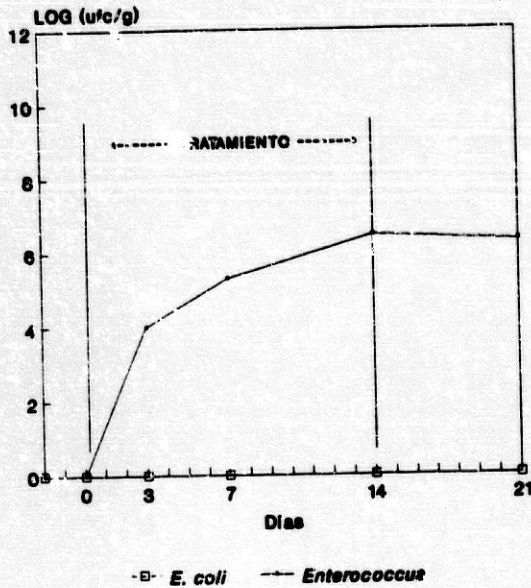
**FIGURA 70.- MICROBIOTA FECAL AEROBIA
EFECTO DE CEFTAZIDIMA + AMIKACINA
PACIENTE 32**



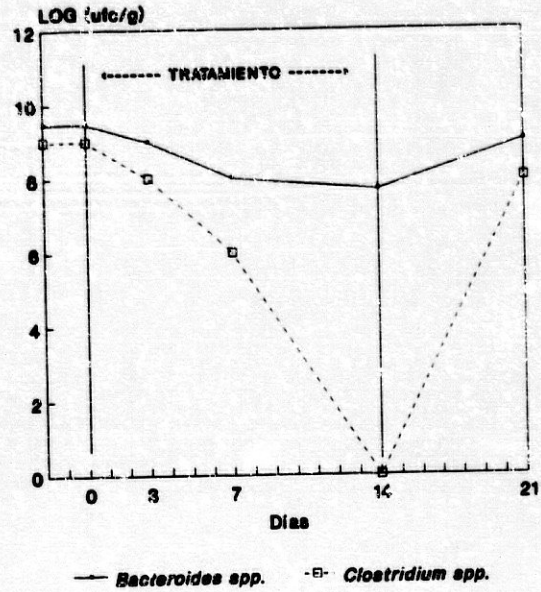
**FIGURA 71.- MICROBIOTA FECAL ANAEROBIA
EFECTO DE CEFTAZIDIMA + AMIKACINA
PACIENTE 32**



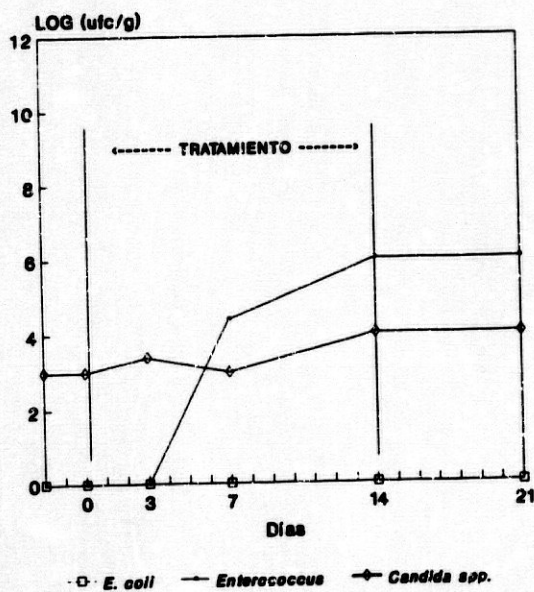
**FIGURA 72.- MICROBIOTA FECAL AEROBIA
EFECTO DE CEFTAZIDIMA + AMIKACINA
PACIENTE 33**



**FIGURA 73.- MICROBIOTA FECAL ANAEROBIA
EFECTO DE CEFTAZIDIMA + AMIKACINA
PACIENTE 33**



**FIGURA 74.- MICROBIOTA FECAL AEROBIA
EFECTO DE CEFTAZIDIMA + AMIKACINA
PACIENTE 34**



**FIGURA 75.- MICROBIOTA FECAL ANAEROBIA
EFECTO DE CEFTAZIDIMA + AMIKACINA
PACIENTE 34**

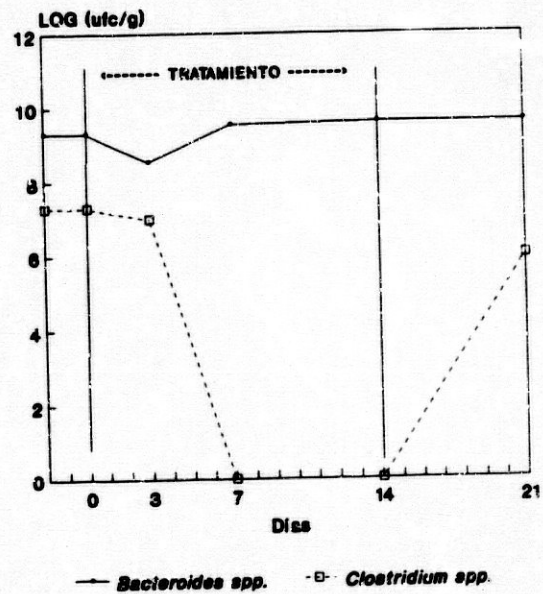


FIGURA 76.- MICROBIOTA FECAL AEROBIA
EFECTO DE CEFTAZIDIMA + AMIKACINA
PACIENTE 35

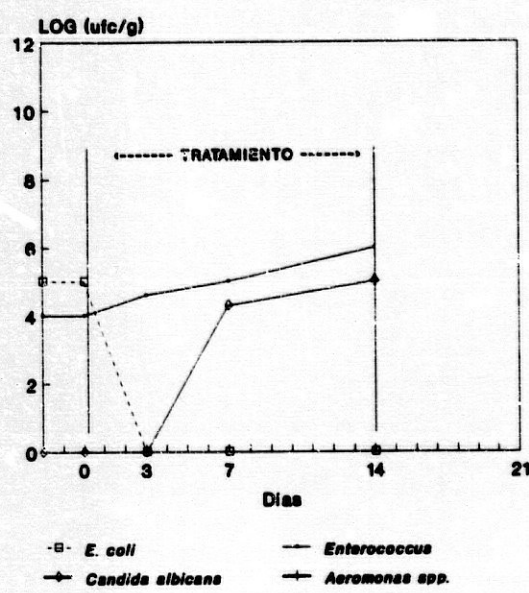


FIGURA 77.- MICROBIOTA FECAL ANAEROBIA
EFECTO DE CEFTAZIDIMA + AMIKACINA
PACIENTE 35

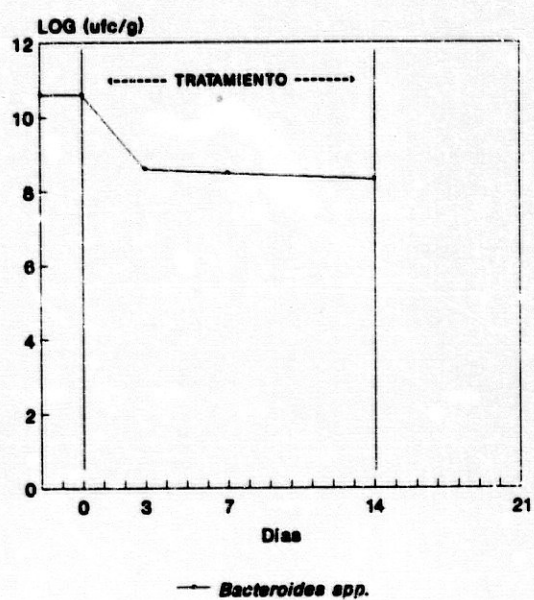


FIGURA 78.- MICROBIOTA FECAL AEROBIA
EFECTO DE CEFTAZIDIMA + AMIKACINA
PACIENTE 36

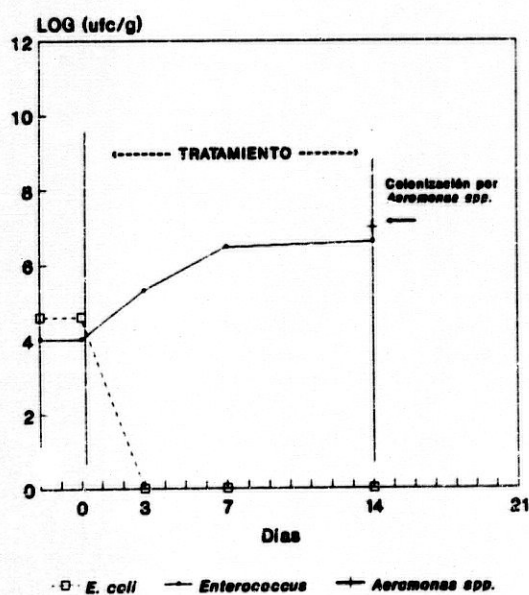


FIGURA 79.- MICROBIOTA FECAL ANAEROBIA
EFECTO DE CEFTAZIDIMA + AMIKACINA
PACIENTE 36

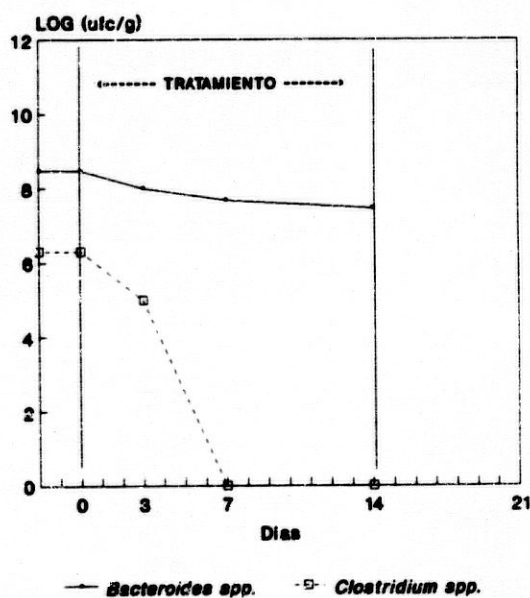


FIGURA 80.- MICROBIOTA FECAL AEROBIA
EFECTO DE CEFTAZIDIMA + AMIKACINA
PACIENTE 37

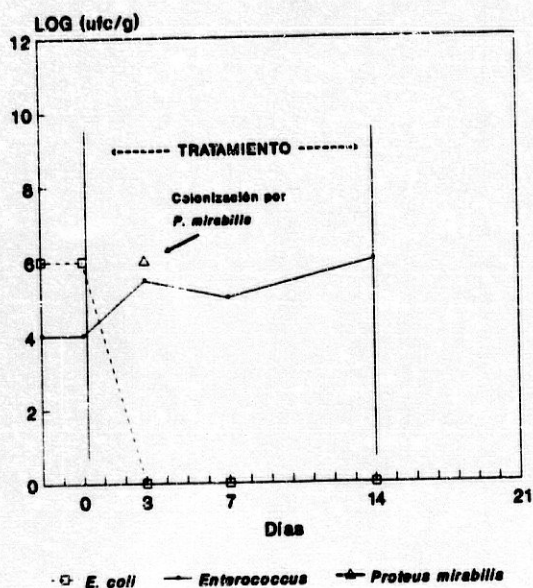


FIGURA 81.- MICROBIOTA FECAL ANAEROBIA
EFECTO DE CEFTAZIDIMA + AMIKACINA
PACIENTE 37

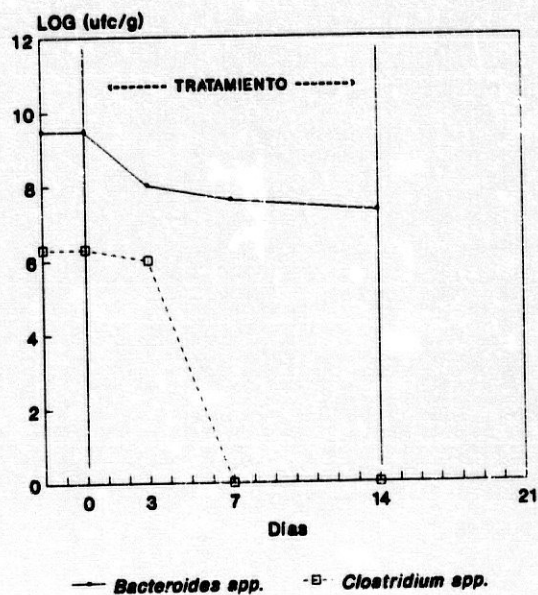


FIGURA 82.- MICROBIOTA FECAL AEROBIA
EFECTO DE CEFTAZIDIMA + AMIKACINA
PACIENTE 38

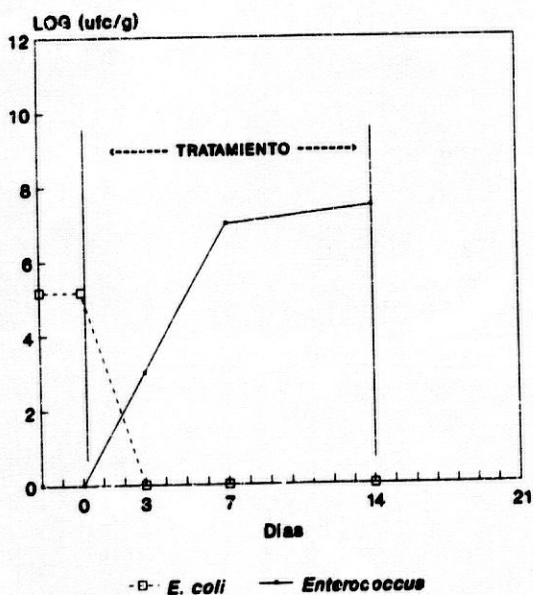


FIGURA 83.- MICROBIOTA FECAL ANAEROBIA
EFECTO DE CEFTAZIDIMA + AMIKACINA
PACIENTE 38

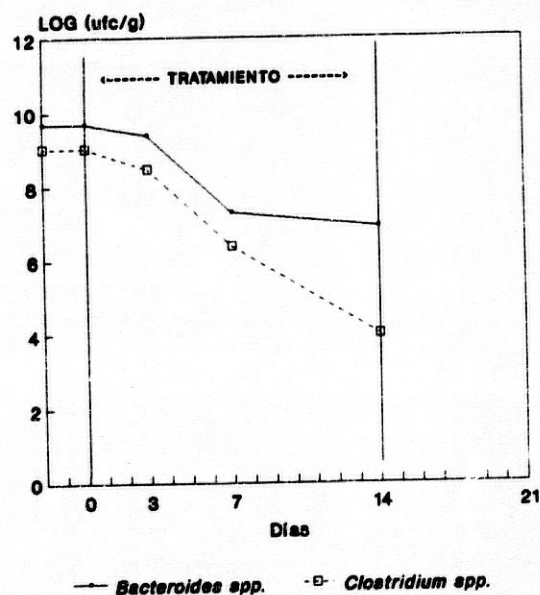


FIGURA 84.- MICROBIOTA FECAL AEROBIA
EFECTO DE CEFTAZIDIMA + AMIKACINA
PACIENTE 39

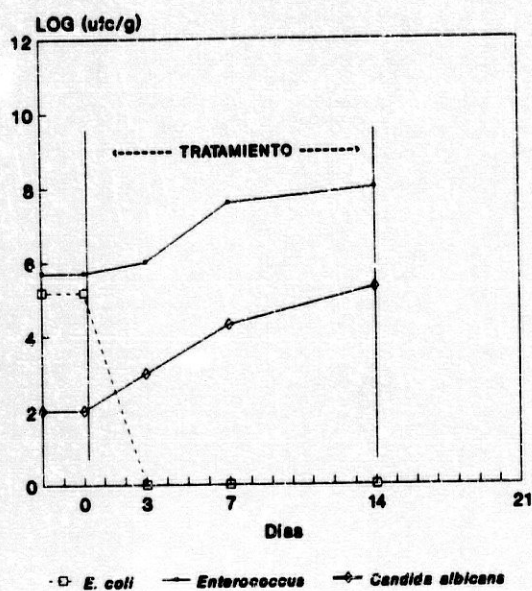


FIGURA 85.- MICROBIOTA FECAL ANAEROBIA
EFECTO DE CEFTAZIDIMA + AMIKACINA
PACIENTE 39

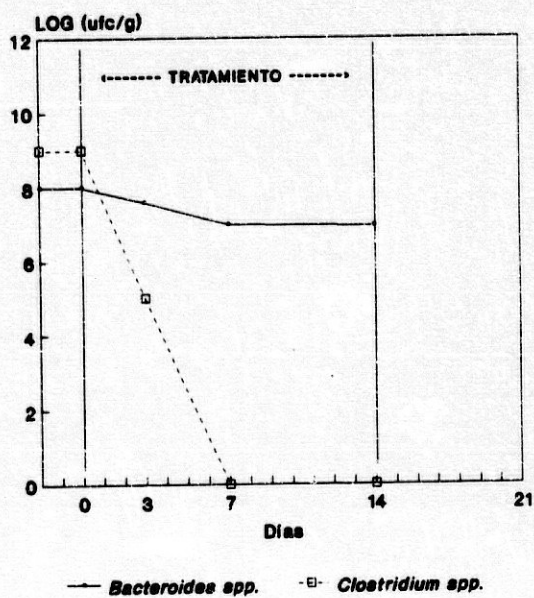


FIGURA 86.- MICROBIOTA FECAL AEROBIA
EFECTO DE CEFTAZIDIMA + AMIKACINA
PACIENTE 40

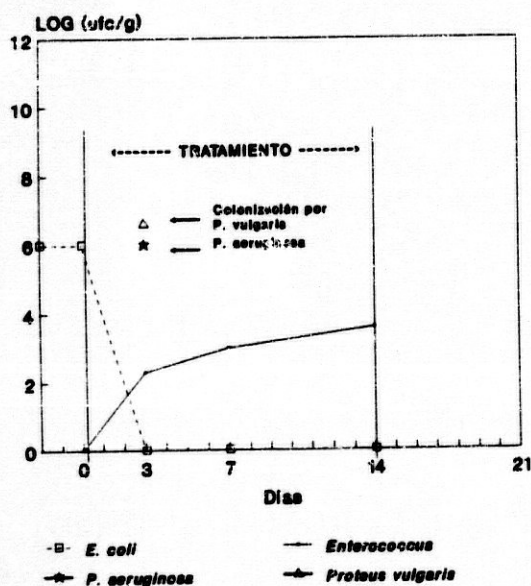


FIGURA 87.- MICROBIOTA FECAL ANAEROBIA
EFECTO DE CEFTAZIDIMA + AMIKACINA
PACIENTE 40

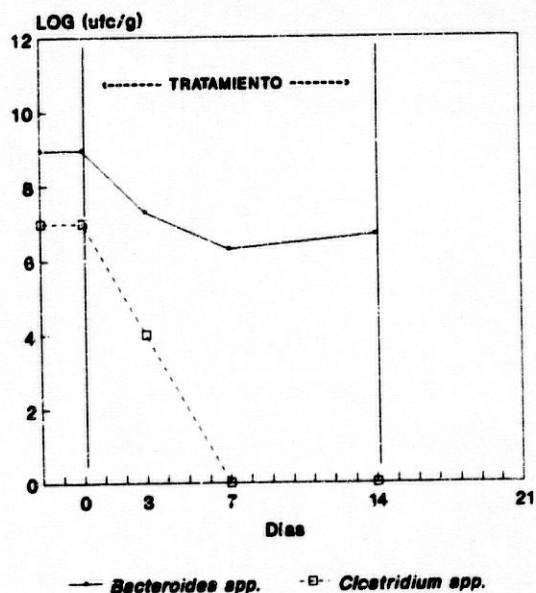


FIGURA 88.- EFECTO DE CEFTAZIDIMA + AMIKACINA EN LA MICROBIOTA FECAL AEROBIA DE 16 PACIENTES.

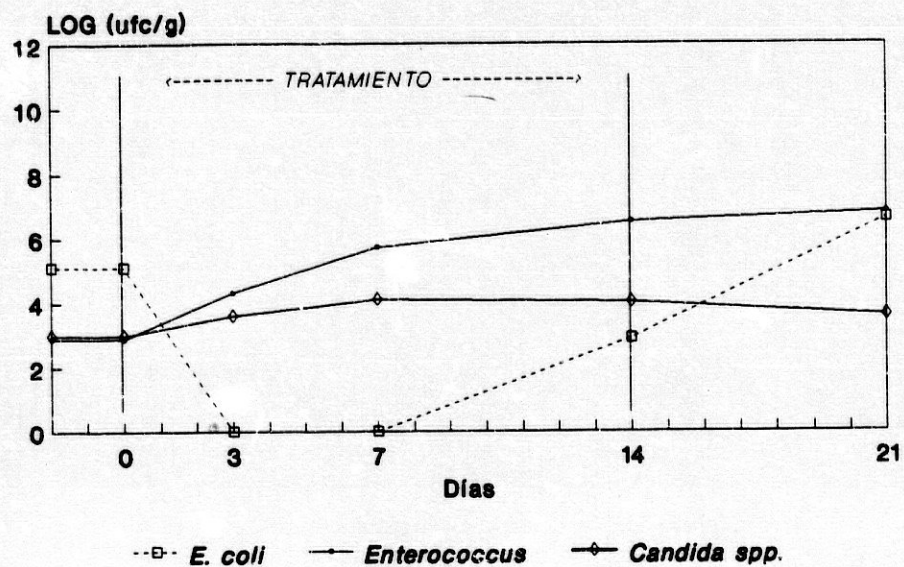
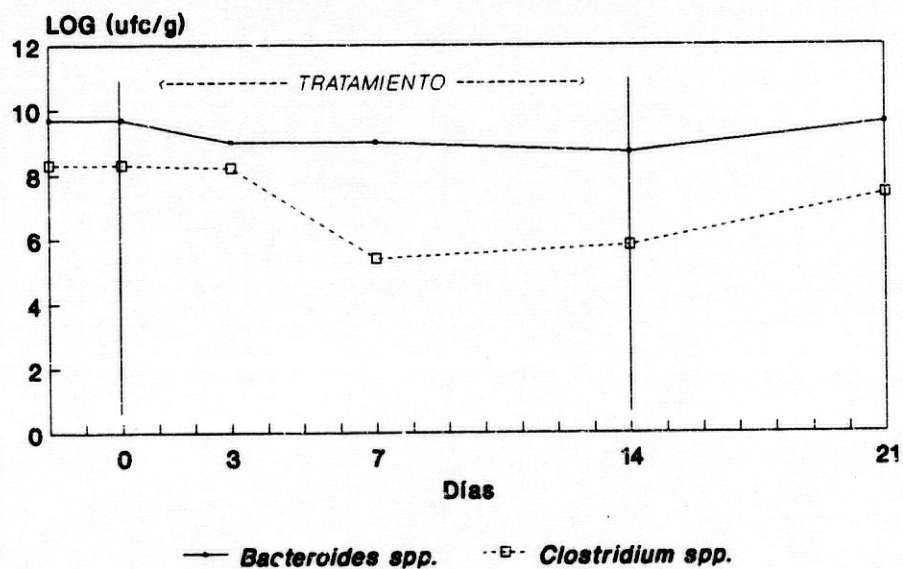


FIGURA 89.- EFECTO DE CEFTAZIDIMA + AMIKACINA EN LA MICROBIOTA FECAL ANAEROBIA DE 16 PACIENTES



Ceftazidima + Amikacina \rightarrow 6g + 1g/ día/ 14 días

B. 4.- Modificaciones de la MBI en 10 pacientes con infecciones urinarias tratados con ciprofloxacino.

Ciprofloxacino a dosis de 1g/ día /10 días se le administró a 10 pacientes que presentaban una infección de orina y se estudió los cambios que este producía en la MBI. Al analizar esta pretratamiento, los microorganismos aerobios predominantes en estos pacientes fueron las enterobacterias: *E. coli* (90%), en el paciente que no se aisló (paciente 49, Fig. 106; p. 152) los días previos al tratamiento había recibido Citarabina + Daunoblastina, pues tenía una Leucemia mieloide aguda. Le seguían en orden de frecuencia *Citrobacter freundii* (33%), *Klebsiella pneumoniae* (20%) y *Proteus vulgaris* (10%). Los enterococos (80%), *Staphylococcus spp.* (30%) y *Candida albicans* (30%).

En la Fig. 90 (p. 149) podemos ver como al administrar 500 mg de ciprofloxacino a un sujeto sano durante 3 días, la MBA disminuye, desapareciendo a los tres días del tratamiento. La recuperación de enterococos empezó a evidenciarse a las 48 horas postratamiento, sin embargo las enterobacterias lo hicieron al 8º día, volviendo a los valores iniciales a los 10 días del tratamiento.

A los diez pacientes a los que se les administró 1 g/ día/ 10 días de ciprofloxacino la MBA globalmente, no sufrió cambios estadísticamente significativos (Tabla XXXIII; p. 143), a pesar de que en dos enfermos se eliminó (Fig. 94 y 108; p. 150 y 154).

Ahora bien, si analizamos por separado enterobacterias y enterococos, dentro de las primeras *E. coli* sufrió una reducción estadísticamente significativa a los 3 días de tratamiento ($p < 0.05$), manteniéndose aún 72h después del tratamiento y tras 10 días de este, seguía manteniéndose 2 log por debajo de los valores iniciales.

TABLA XXXIII.- RECUENTO¹ DE MICROBIOTA INTESTINAL AEROBIA EN HECES, PRE Y POSTRATAMIENTO CON CIPROFLOXACINO (1g/ día/ 10 días).

Pacientes	Microbiota aerobia [log (ufc/g)]			
	A	B	C	D
42	7.1	6.7	7.8	7.0
43	6.7	6.0	ND	8.2
44	7.2	4.1	5.1	6.6
45	7.8	4.2	6.0	6.8
46	8.9	7.7	7.0	7.3
47	8.6	5.2	4.7	6.0
48	8.0	5.8	4.0	6.4
49	8.7	9.5	9.3	8.6
50	6.3	ND	ND	6.0
51	7.8	3.0	6.0	7.2
\bar{x} log	7.7	5.8	6.2	7.0

TABLA XXXIV.- RECUENTOS¹ DE *ESCHERICHIA COLI* EN LA MICROBIOTA INTESTINAL, PRE Y POSTRATAMIENTO CON CIPROFLOXACINO (1g/ día/ 10 días).

Pacientes	<i>E. coli</i> [log (ufc/g)]			
	A	B	C	D
42	6.3	ND	ND	5.6
43	6.6	ND	ND	4.6
44	6.3	3.6	ND	5.6
45	7.5	ND	ND	6.7
46	8.9	ND	ND	ND
47	7.7	ND	ND	4.1
48	6.7	ND	ND	6.2
49 *	ND	ND	ND	ND
50	5.1	ND	ND	4.6
51	7.6	ND	ND	6.7
\bar{x} log	6.9	--	--	4.5

¹ Se expresa como log₁₀ de UFC/ g de heces.

A → Pretratamiento; B → Después de 72 horas con ciprofloxacino; C → A las 72 h. del tratamiento;

D → A los 10 días del tratamiento.

ND → No detectado; \bar{x} log → media de los log. * Paciente hematológico

Las demás enterobacterias aisladas, *Citrobacter freundii*, *Klebsiella pneumoniae* y *Proteus vulgaris*, no se detectaron, al igual que *E. coli*, a los 3 días del tratamiento, recuperándose a los 10 días del mismo (Tabla XXXV).

TABLA XXXV.- MODIFICACION DE LAS ENTEROBACTERIAS DE LA MICROBIOTA INTESTINAL, PRE Y POSTRATAMIENTO CON CIPROFLOXACINO (1g/ día/ 10 días)

	[log (ufc/g)]			
	Pretratamiento	Durante el tratamiento	Postratamiento	
			72h	1 semana
<i>E. coli</i>	6.9	0.4	ND	4.5
<i>Citrobacter freundii</i>	5.8	ND	ND	5.9
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	6.3	ND	ND	6.3
<i>Proteus vulgaris</i>	3	ND	ND	3

ND → No detectado

Solamente en un paciente, el 49 (Fig. 106, p. 153; Tabla XXXV, p.143), no se aislaron enterobacterias, la MBI aerobia en este caso estaba formada por enterococos. Este enfermo había estado recibiendo citostáticos los días previos al tratamiento antibiótico.

Los enterococos se modificaron en el 70% de los pacientes: en 4 desaparecieron durante el tratamiento, en 2 no existían ya a las 72 horas del tratamiento (Tabla XXXVI, p. 145; Fig. 92, 94, 96 y 108; p. 150, 151 y 154) y en 4 disminuyeron al menos 3 log (Fig. 98, 102, 104 y 110; pp. 152-154). Los cambios producidos a los 3 días del tratamiento no fueron estadísticamente significativos sin embargo a los 3 días de dejar el tratamiento con 500mg/ 12h/ 10 días de ciprofloxacino, las modificaciones producidas si fueron estadísticamente significativas ($p < 0.05$).

Por último señalar que los enterococos eran los microorganismos aerobios predominantes durante y a los tres días del tratamiento en estos pacientes.

TABLA.- XXXVI.- RECUENTO¹ DE *ENTEROCOCCUS SSP.* EN LA MICROBIOTA INTESTINAL, PRE Y POSTRATAMIENTO CON CIPROFLOXACINO (1g/ día/ 10 días)

Pacientes	<i>Enterococcus</i> [log (ufc/g)]			
	A	B	C	D
42	7.7	ND	ND	4.9
43	5.7	6.0	ND	8.2
44	7.1	3.9	ND	6.6
45	7.4	4.2	6.0	5.9
46	7.9	7.7	7.0	7.3
47	8.6	5.2	4.7	6.0
48	8.0	5.8	2.7	5.9
49	8.6	9.5	9.3	8.6
50	5.0	ND	ND	5.0
51	7.4	3.0	6.0	7.0
\bar{x} log	7.4	4.5	3.6	6.5

¹ Se expresa como \log_{10} de UFC/ g de heces.

A → Pretratamiento; B → Después de 72 horas con ciprofloxacino; C → A las 72 h. del tratamiento; D → A los 10 días del tratamiento.

ND → No detectado.

\bar{x} log → media de los log.

Staphylococcus aureus se aisló en 2 pacientes (Fig. 98 y 104; p. 151 y 153), *Staphylococcus coagulasa* negativa en uno (Fig. 110; p. 154) y *Candida albicans* en 2 (Fig. 92 y 96; p. 150-151) observándose las modificaciones en la Tabla XXXVII:

TABLA.- XXXVII.- MODIFICACIONES DE *STAPHYLOCOCCUS* Y *CANDIDA ALBICANS*, EN LA MICROBIOTA INTESTINAL, PRE Y POSTRATAMIENTO CON CIPROFLOXACINO (1g/día/ 10 días)

	[log (ufc/g)]			
	Pretratamiento	Durante el tratamiento	Postratamiento	
			72h	10 días
<i>Staphylococcus aureus</i>	4.5	ND	2.5	5.2
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	6.7	4.7	4	4.1
<i>Candida albicans</i>	3.8	4.6	3.5	3.1

ND → No detectado

Lactobacillus spp. se aisló en 5 pacientes (Fig. 92, 96, 100, 102 y 110; pp. 150-152), y los resultados obtenidos se pueden observar en la Tabla XXXVIII. El aislamiento de *Lactobacillus* en las placas de aerobiosis pudo ser debido a que dichas placas se incubaron durante un periodo de tiempo prolongado en 5% de CO₂.

TABLA XXXVIII.- MODIFICACIONES DE *LACTOBACILLUS SPP.* PRE Y POSTRATAMIENTO CON CIPROFLOXACINO (1g/ día/ 10 días)

Paciente	<i>Lactobacillus spp.</i> [log (ufc/g)]			
	Pretratamiento	Durante el tratamiento	Postratamiento	
			72 h.	10 días
42	5.7	5.8	7.7	ND
44	ND	ND	5.1	ND
46	ND	ND	6	ND
47	ND	ND	3.7	ND
51	ND	5.7	6	ND

ND → No detectado

El paciente 45 fue colonizado por *Citrobacter freundii* a la semana del tratamiento, comprobándose por la técnica disco-placa que era sensible al ciprofloxacino (Fig. 98; p. 151).

Los cambios producidos en la MBA en cada uno de los pacientes estudiados se observan en las Fig. 92, 94, 96, 98, 100, 102, 104, 106, 108 y 110 (pp. 149-154), así como los resultados medios en la Fig. 112 (p. 155).

Previo al tratamiento, la MBI anaerobia predominante estaba formada mayoritariamente por al menos 2 ó 3 especies de *Bacteroides*, en su mayoría correspondían al grupo fragilis (100%) siendo los más frecuentes *Bacteroides thetaiotaomicron* (60%), *Bacteroides ovatus* (40%), *Bacteroides uniformis* (40%) y *Bacteroides vulgatus* (30%); el 70% de los pacientes además presentaban otra especie de *Bacteroides* distinta del grupo fragilis (*Bacteroides eggertii* el más frecuente); *Clostridium spp.* (90%), *Bifidobacterium spp.* (80%), cocos anaerobios (60%), *Eubacterium spp.* (50%) y *Fusobacterium spp.* (20%).

En la Fig. 91 (p. 149) se observa como *Bacteroides spp.* apenas disminuyó un log, sin embargo *Clostridium spp.* se eliminó a las 24 horas del tratamiento y empezó a recuperarse a las 48 horas postratamiento, volviendo a valores iniciales a los 10 días del tratamiento, esta figura corresponde al sujeto sano que se le administró ciprofloxacino durante tres días.

En los pacientes que se les administró 1g de ciprofloxacino durante 10 días, a pesar de disminuir al menos 2 log en 4 pacientes (pacientes 42, 43, 46 y 51; Tabla XII), la MBAN analizada globalmente no mostró cambios estadísticamente significativos (Tabla XII)

TABLA XII. - RECUENTOS¹ DE MICROBIOTA INTESTINAL ANAEROBIA, PRE Y POSTRATAMIENTO CON CIPROFLOXACINO (1g/ día/ 10 días).

Pacientes	Microbiota anaerobia [log (ufc/g)]			
	A	B	C	D
42	11.0	9.5	9.3	9.5
43	11.2	9.5	8.8	9.7
44	9.0	8.0	7.9	9.1
45	9.3	7.8	9.9	10.2
46	11.4	8.5	9.8	10.4
47	11.1	11.5	11.1	10.8
48	10.8	11.2	9.9	10.2
49	9.1	8.8	9.6	9.5
50	9.3	8.6	9.5	9.6
51	9.2	6.9	9.8	10.1
\bar{x} log	10.1	9.0	9.6	9.9

¹ Se expresa como log₁₀ de UFC/ g de heces.

A → Pretratamiento; B → Después de 72 horas con ciprofloxacino; C → A las 72 h. del tratamiento;

D → A los 10 días del tratamiento.

ND → No detectado. \bar{x} log → media de los log.

Bacteroides spp., en el caso que más disminuyó, lo hizo en 3 log (paciente 46; Fig 101; p. 152), *Clostridium spp.* desapareció en tres pacientes durante el tratamiento (Fig. 103, 105, 109; p. 152-154), en dos disminuyó 5 log (Fig 93 y 101; p. 150 y 152),

y en otros 2, 3 log (Fig 107 y 111; pp. 153-154), cambios que analizados en su conjunto no resultaron estadísticamente significativos. En todos los casos la MBI se recuperó a los diez días del tratamiento.

Cocos anaerobios y *Eubacterium spp.* no mostraron cambios significativos, sin embargo la disminución de *Bifidobacterium spp.* a los tres días del tratamiento, paso de 10 a 8.43, produjo cambios estadísticamente significativos ($p < 0.05$), volviendo a los valores iniciales a las 10 días del tratamiento (Tabla XL).

TABLA XL.- RECUENTOS MEDIOS DE LOS DIFERENTES GENEROS DE ANAEROBIOS EN 10 PACIENTES, ANTES Y DESPUES DEL TRATAMIENTO CON CIPROFLOXACINO (1g/ día/ 10 días).

	Anaerobios [log (ufc/g)]			
	Pretratamiento	Durante el tratamiento	Postratamiento 72h.	10 días
<i>Bacteroides spp.</i>	10.8	10.6	10.3	10.1
<i>Clostridium spp.</i>	9.6	7.9	8.9	9.3
Cocos anaerobios	9.2	9.7	8.8	8.7
<i>Bifidobacterium spp.</i>	10.1	8.4	8.7	8.7
<i>Eubacterium spp.</i>	8.4	7.3	6.7	7.3
<i>Fusobacterium spp.</i>	8.4	ND	ND	8.9

ND → No detectado

Los cambios producidos en la MBAN en cada uno de los pacientes estudiados se puede observar en las figuras 93, 95, 97, 99, 101, 103, 105, 107, 109 y 111 (pp. 150-154), así como los resultados medios en la figura 113 (p. 155).

En general los cambios producidos en los 10 pacientes que se les administró 1g / día/ 10 días de ciprofloxacino, eliminaron las enterobacterias en todos los casos, en cuanto a los enterococos disminuyeron al menos 3 log en el 70% de los pacientes, desapareciendo en 4 enfermos; los estafilococos, no se detectaron durante el tratamiento en los tres pacientes que se aislaron. En la MBI anaerobia, solamente se produjeron cambios estadísticamente significativos en el género de *Bifidobacterium spp.*, que disminuyó ≈ 2 log durante el tratamiento.

FIGURA 90.- MICROBIOTA FECAL AEROBIA
EFECTO DEL CIPROFLOXACINO. PACIENTE 41

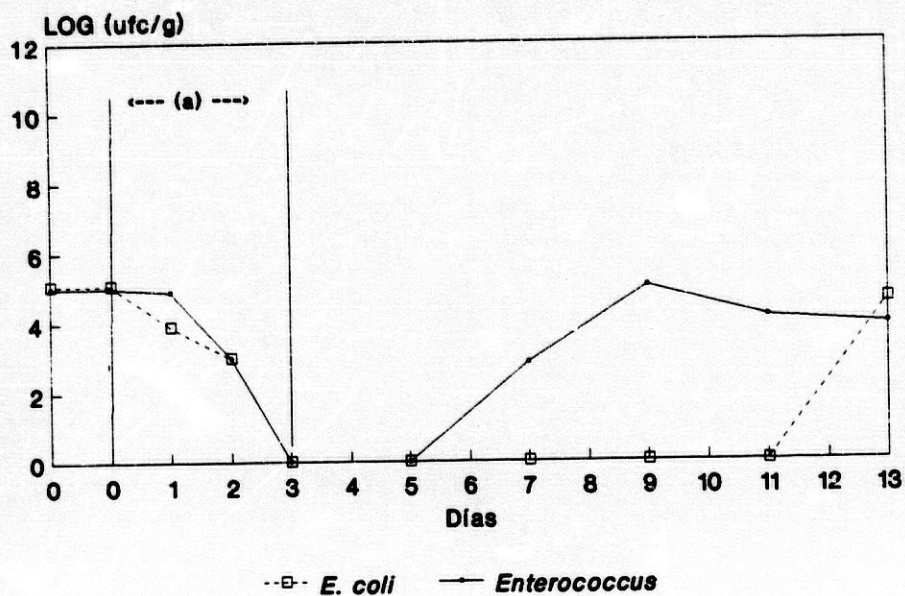
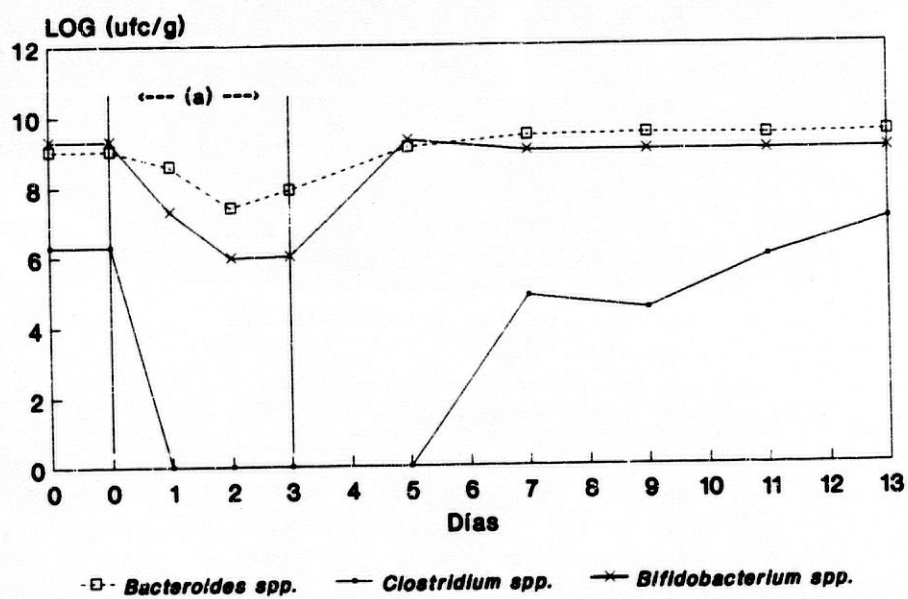


FIGURA 91.- MICROBIOTA FECAL ANAEROBIA
EFECTO DEL CIPROFLOXACINO. PACIENTE 41.



(a) Tratamiento con 500 mg/ día / 3 días de Ciprofloxacino

FIGURA 92.- MICROBIOTA FECAL AEROBIA EFECTO DEL CIPROFLOXACINO. PACIENTE 42

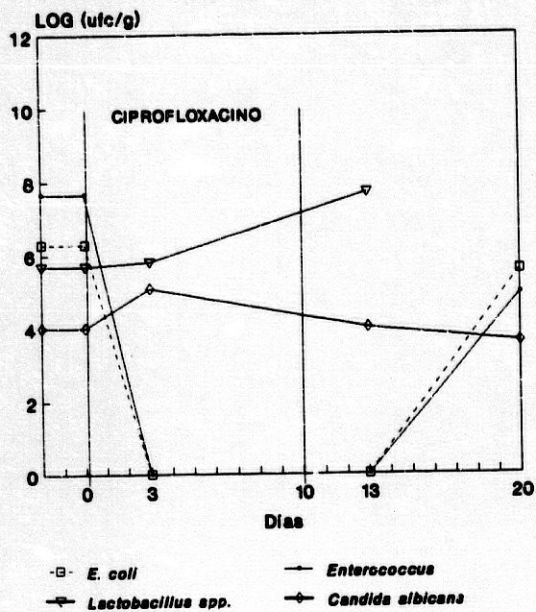


FIGURA 93.- MICROBIOTA FECAL ANAEROBIA EFECTO DEL CIPROFLOXACINO. PACIENTE 42

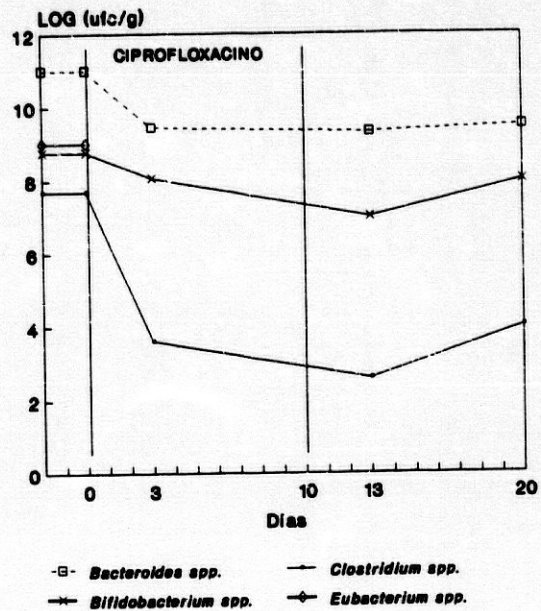


FIGURA 94.- MICROBIOTA FECAL AEROBIA EFECTO DEL CIPROFLOXACINO. PACIENTE 43

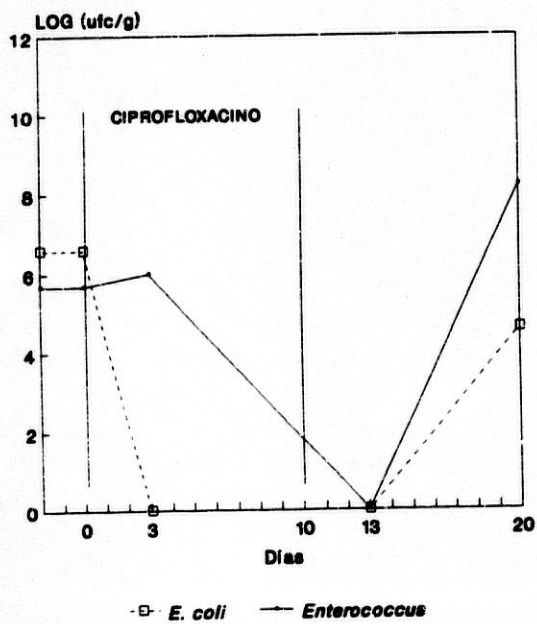


FIGURA 95.- MICROBIOTA FECAL ANAEROBIA EFECTO DEL CIPROFLOXACINO. PACIENTE 43

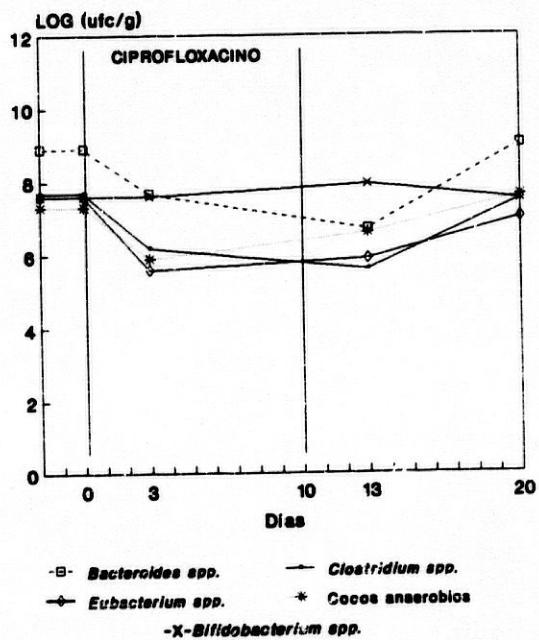


FIGURA 96.- MICROBIOTA FECAL AEROBIA EFECTO DEL CIPROFLOXACINO. PACIENTE 44

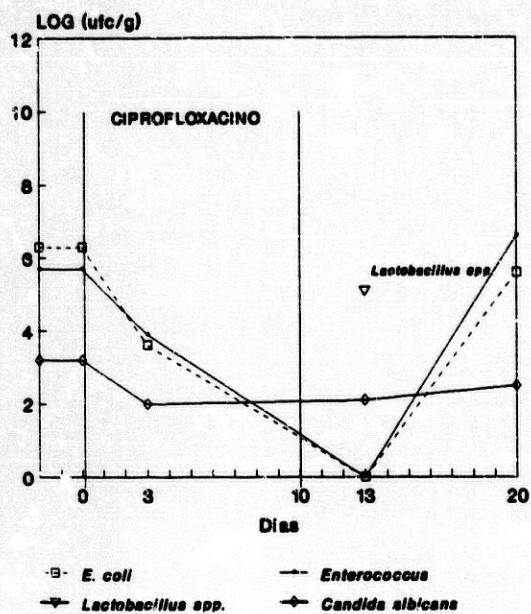


FIGURA 97.- MICROBIOTA FECAL ANAEROBIA EFECTO DEL CIPROFLOXACINO. PACIENTE 44.

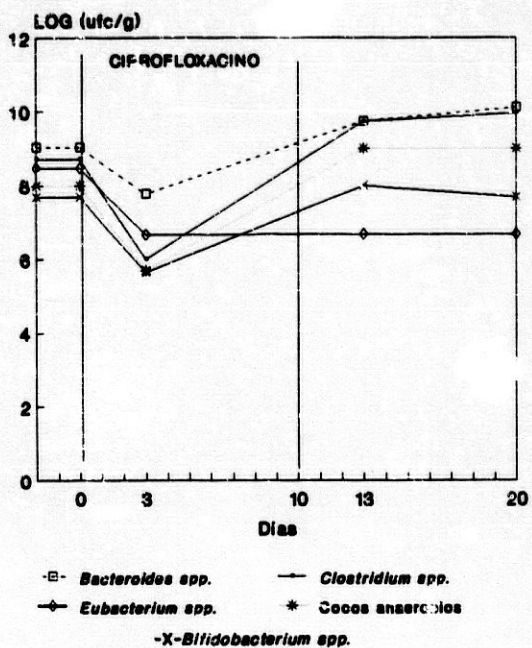


FIGURA 98.- MICROBIOTA FECAL AEROBIA EFECTO DEL CIPROFLOXACINO. PACIENTE 45

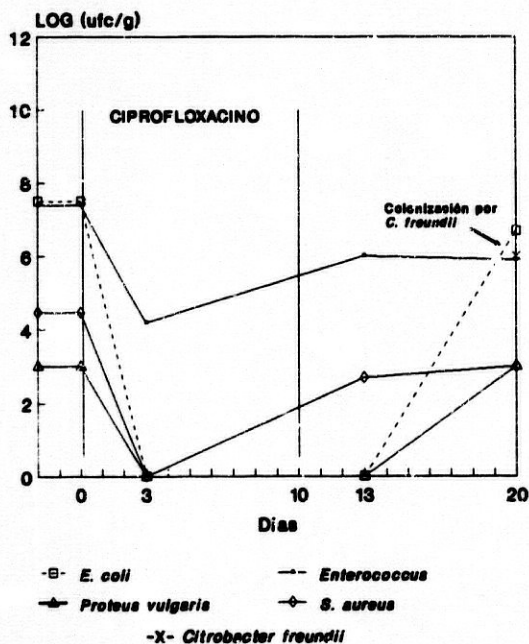


FIGURA 99.- MICROBIOTA FECAL ANAEROBIA EFECTO DEL CIPROFLOXACINO. PACIENTE 45.

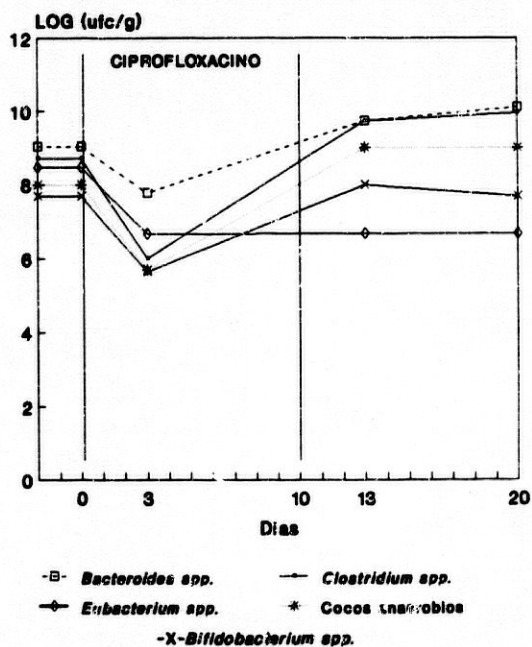


FIGURA 100.- MICROBIOTA FECAL AEROBIA EFECTO DEL CIPROFLOXACINO. PACIENTE 46

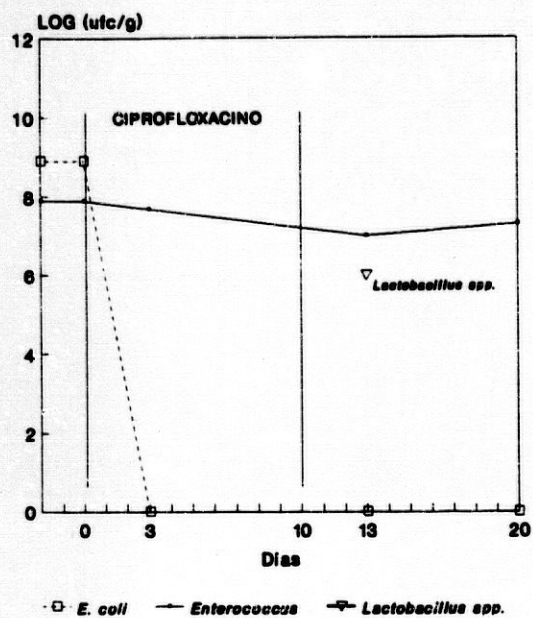


FIGURA 101.- MICROBIOTA FECAL ANAEROBIA EFECTO DEL CIPROFLOXACINO. PACIENTE 46

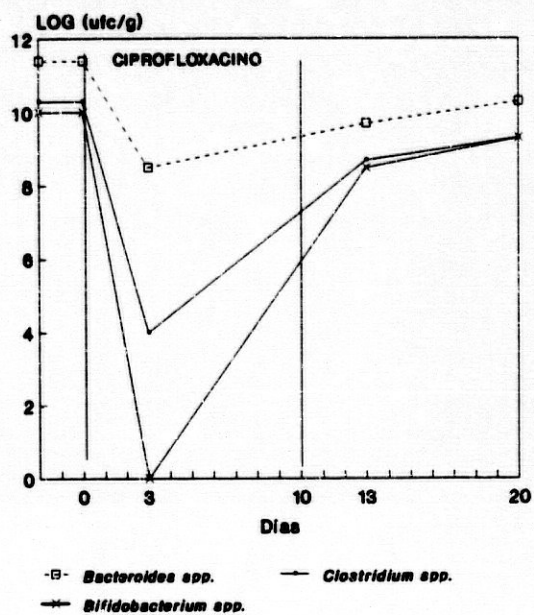


FIGURA 102.- MICROBIOTA FECAL AEROBIA EFECTO DEL CIPROFLOXACINO. PACIENTE 47

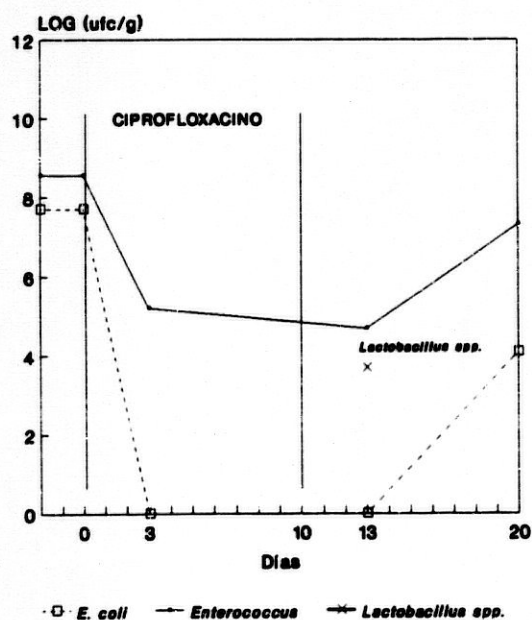


FIGURA 103.- MICROBIOTA FECAL ANAEROBIA EFECTO DEL CIPROFLOXACINO. PACIENTE 47

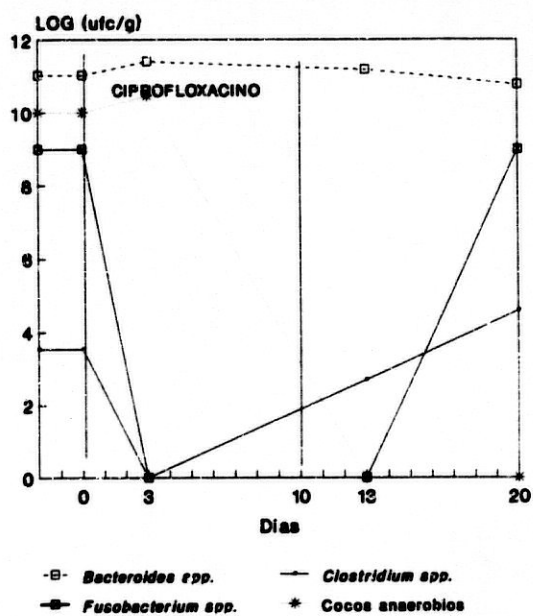


FIGURA 104.- MICROBIOTA FECAL AEROBIA EFECTO DEL CIPROFLOXACINO. PACIENTE 48

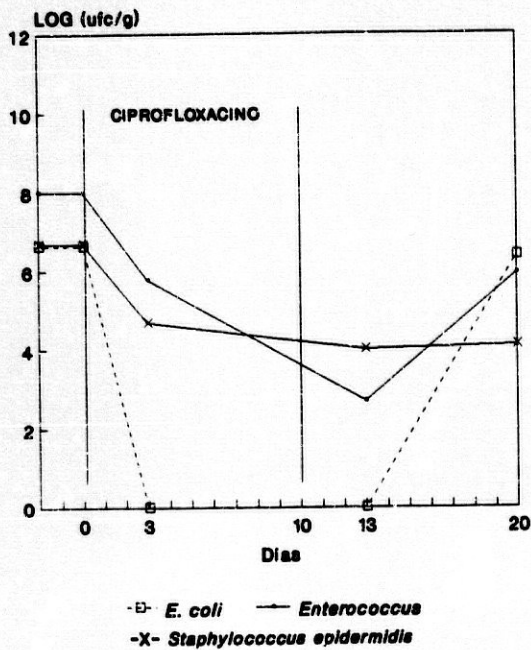


FIGURA 105.- MICROBIOTA FECAL ANAEROBIA EFECTO DEL CIPROFLOXACINO. PACIENTE 48

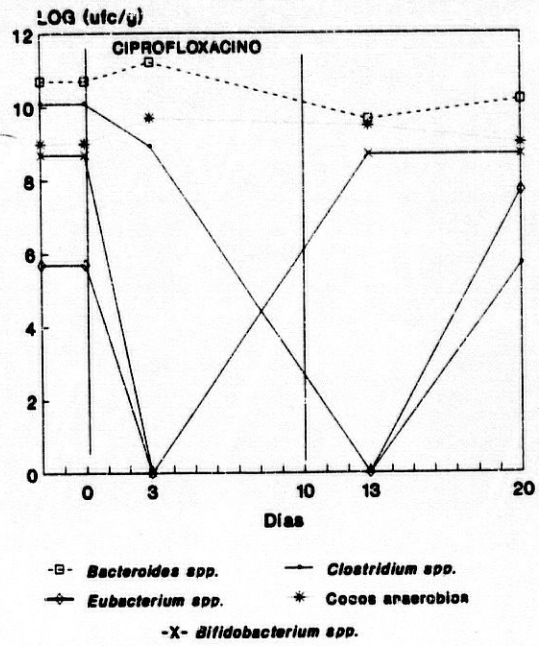


FIGURA 106.- MICROBIOTA FECAL AEROBIA EFECTO DEL CIPROFLOXACINO. PACIENTE 49

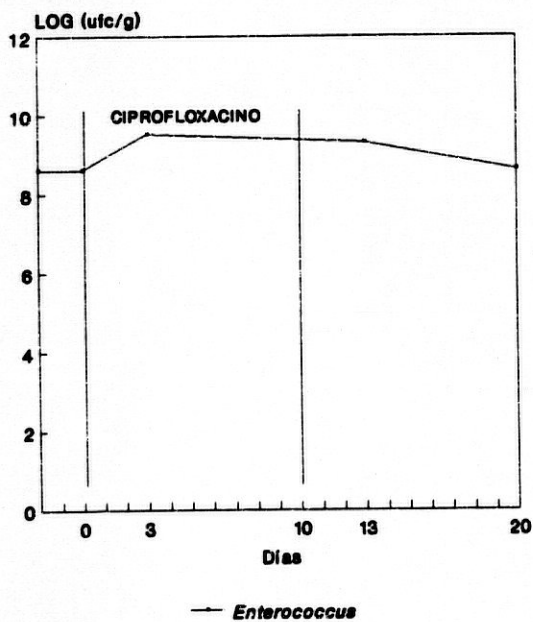


FIGURA 107.- MICROBIOTA FECAL ANAEROBIA EFECTO DEL CIPROFLOXACINO. PACIENTE 49

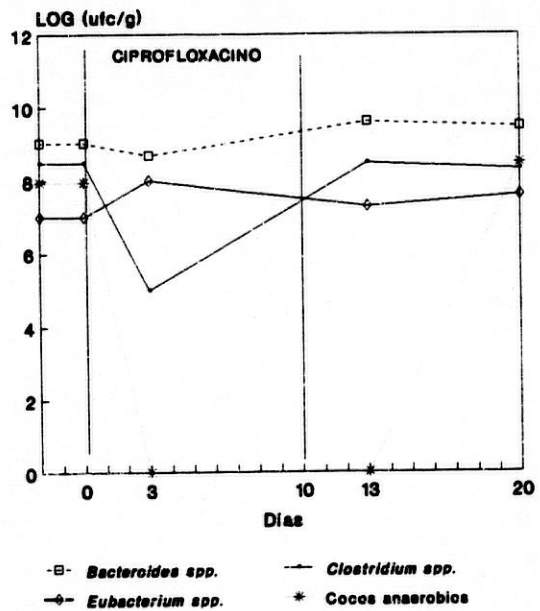


FIGURA 108.- MICROBIOTA FECAL AEROBIA EFECTO DEL CIPROFLOXACINO. PACIENTE 50

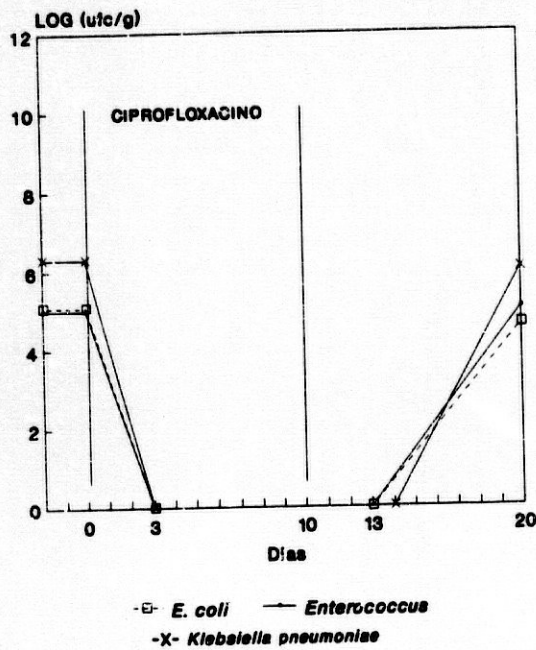


FIGURA 109.- MICROBIOTA FECAL ANAEROBIA EFECTO DEL CIPROFLOXACINO. PACIENTE 50

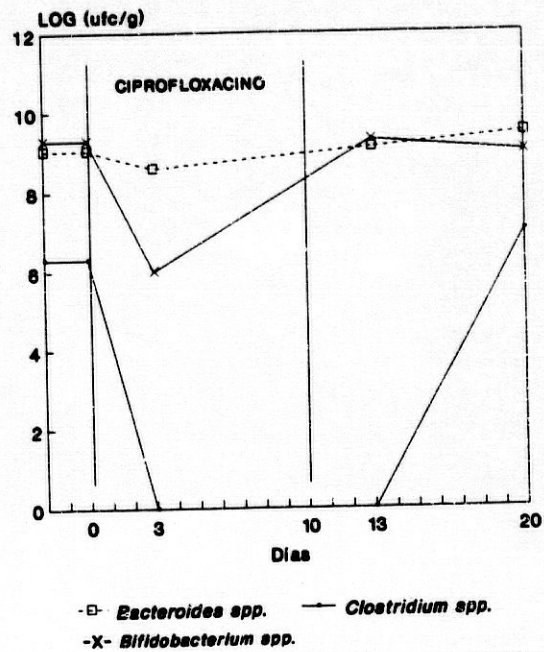


FIGURA 110.- MICROBIOTA FECAL AEROBIA EFECTO DEL CIPROFLOXACINO. PACIENTE 51

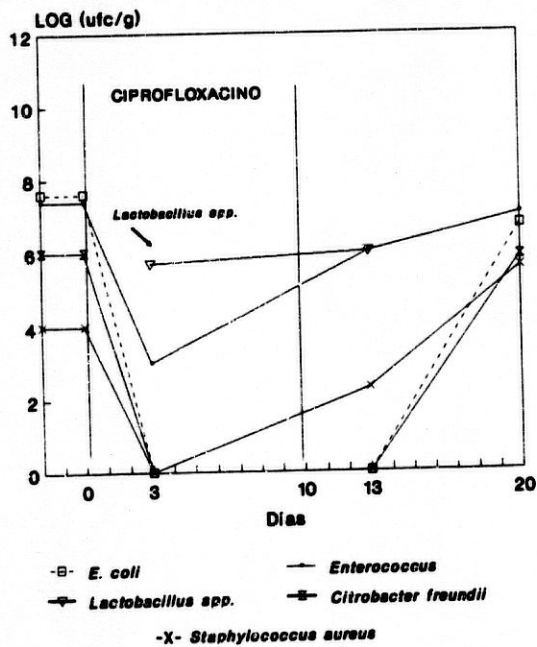


FIGURA 111.- MICROBIOTA FECAL ANAEROBIA EFECTO DEL CIPROFLOXACINO. PACIENTE 51

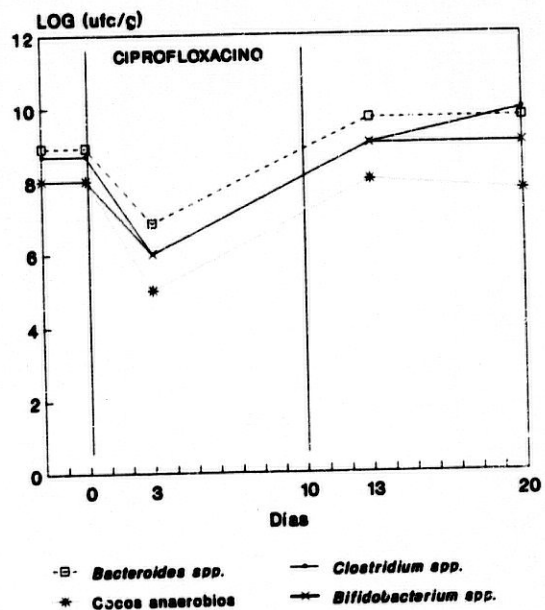


FIGURA 112.- EFECTO DEL CIPROFLOXACINO EN LA MICROBIOTA FECAL AEROBIA DE 10 PACIENTES.

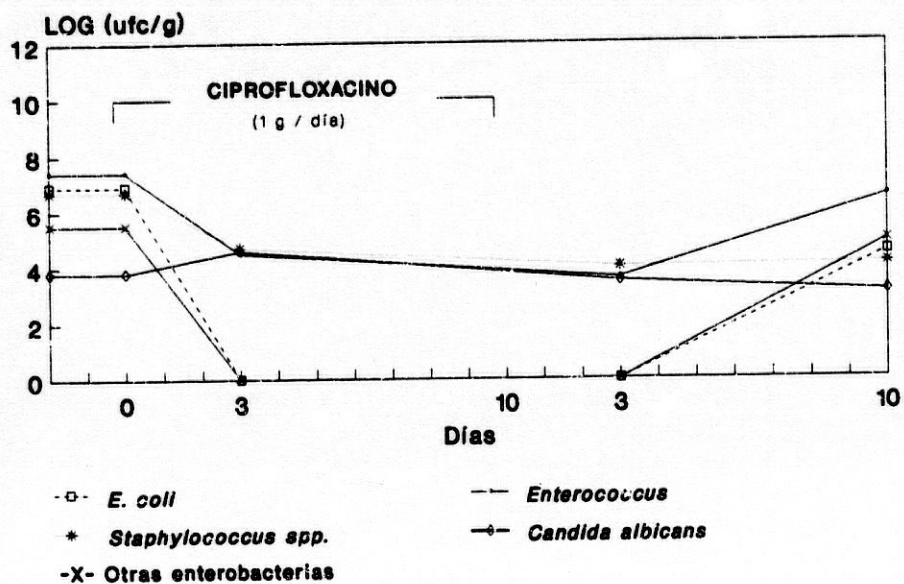
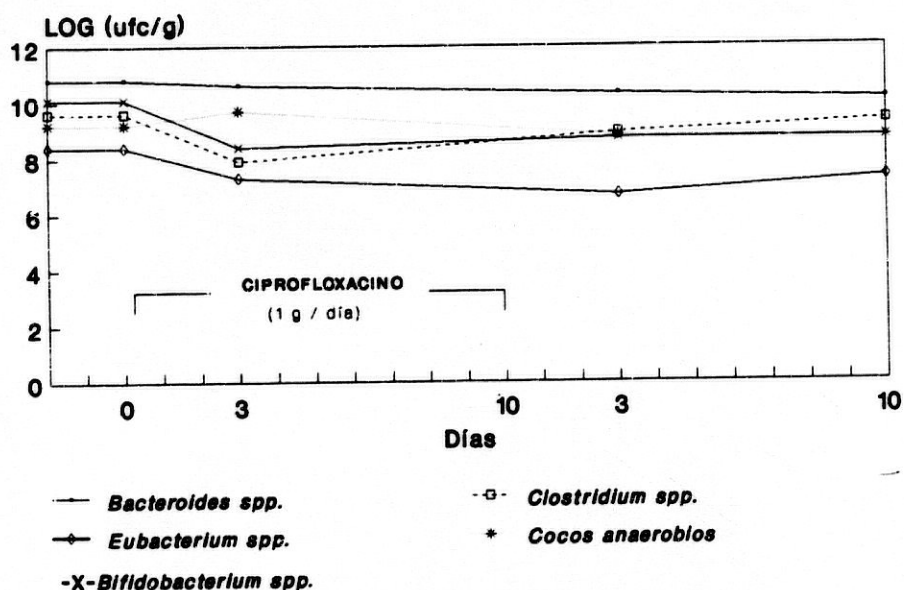


FIGURA 113.- EFECTO DEL CIPROFLOXACINO EN LA MICROBIOTA FECAL ANAEROBIA DE 10 PACIENTES.



C.- ANALISIS COMPARATIVO DE LOS DISTINTOS ANTIBIOTICOS ESTUDIADOS SOBRE LA MBI.

Si comparamos las MBI de los cuatro grupo de pacientes estudiados (Tabla XLI y Fig 114-122; p. 157-158), podemos observar como el grupo de pacientes tratados con cefazolina, a las dosis y tiempo utilizada, no modifica la MBI aerobia ni anaerobia. Cefotaxima a dosis única, tampoco la modificó; sin embargo con ceftazidima + amikacina, no solamente la MBI era más pobre en cuanto a número de gérmenes, sino también en cuanto a enterobacterias, *E. coli* si lo comparamos con los otros grupos, se encuentra 2 log por debajo del log de la media de los recuentos, igual sucede con los enterococos, que previo al tratamiento antibiótico se encuentran 3 log por debajo, pero al tratar a estos pacientes van aumentando paulatinamente produciendo cambios que resultaron estadísticamente significativos ($p < 0.05$). Por último

TABLA XLI.- MODIFICACIONES DE LA MICROBIOTA INTESTINAL, PRE Y POSTRATAMIENTO CON LOS DISTINTOS ANTIBIOTICOS ESTUDIADOS.

	\bar{x} log										
	Cefazolina (1g/ 6h/ 3 días)		Cefotaxima (2g/ dosis única)			Ceftazidima/Amikacina (6g+1g/ día/ 14 días)			Ciprofloxacino (1g/ día/ 10 días)		
	A	B	A	C	D	A	C	E	A	C	E
<i>E. coli</i>	6.8	6.1	7.0	6.4	6.9	5.1	0.3	ND	6.9	0.4	4.5
<i>K. pneumoniae</i>	5.5	6.1	5.9	4.3	4.6	--	--	--	6.3	ND	6.3
<i>K. oxytoca</i>	--	--	5.2	5.0	4.9	--	--	--	--	--	--
<i>E. aerogenes</i>	4.6	4	--	--	--	--	--	--	--	--	--
<i>P. mirabilis</i>	7	3	--	--	--	ND	6	ND	--	--	--
<i>P. vulgaris</i>	--	--	3.6	ND	ND	ND	6	ND	3.0	ND	3.0
<i>A. anitrataus</i>	5	3	--	--	--	--	--	--	--	--	--
<i>C. freundii</i>	--	--	--	--	--	--	--	--	5.8	ND	5.9
<i>Enterococcus</i>	6.6	7.5	6.7	7.0	6.9	2.9	4.3	6.8	7.4	4.5	6.5
<i>Bacteroides spp.</i>	10.7	10.1	10.7	10.7	10.9	9.7	9.0	9.6	10.8	10.3	10.1
<i>Clostridium spp.</i>	9.6	8.7	9.8	9.6	9.6	8.3	5.4	7.4	9.6	8.9	9.3
Cocos anaerobios	8.7	8.6	9.7	9.2	9.4	--	--	--	9.2	8.8	8.7
<i>Bifidobacterium spp.</i>	10.3	9.9	9.4	9.3	9.5	--	--	--	10.1	8.7	8.7
<i>Eubacterium spp.</i>	8.5	8.3	8.9	9.3	9.1	--	--	--	8.4	6.7	7.3
<i>Fusobacterium spp.</i>	9	8	--	--	--	--	--	--	8.4	ND	8.9

\bar{x} log → media de los log de los recuentos.

A → Pretratamiento; B → 48h del tratamiento; C → A las 72h del tratamiento; D → A la semana del tratamiento; E → A los 10 días del tratamiento.

ND → No detectado.

FIGURA 114.- EFECTO DE LA CEFAZOLINA EN LA MICROBIOTA FECAL AEROBIA DE 14 PACIENTES.

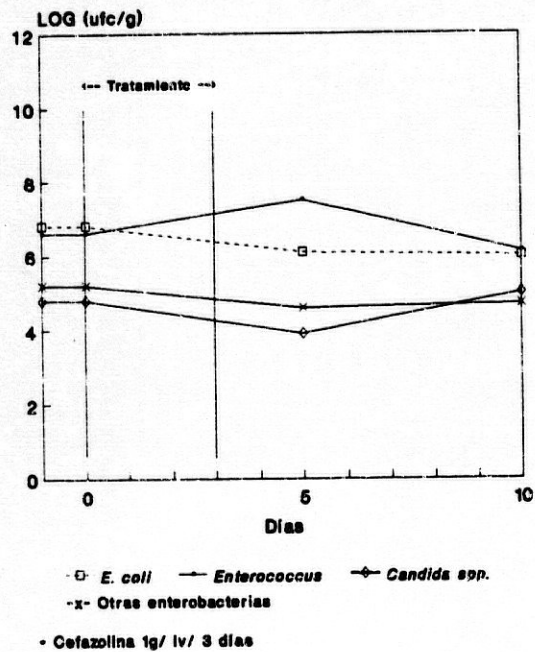


FIGURA 115.- EFECTO DE LA CEFOTAXIMA EN LA MICROBIOTA FECAL AEROBIA DE 10 PACIENTES.

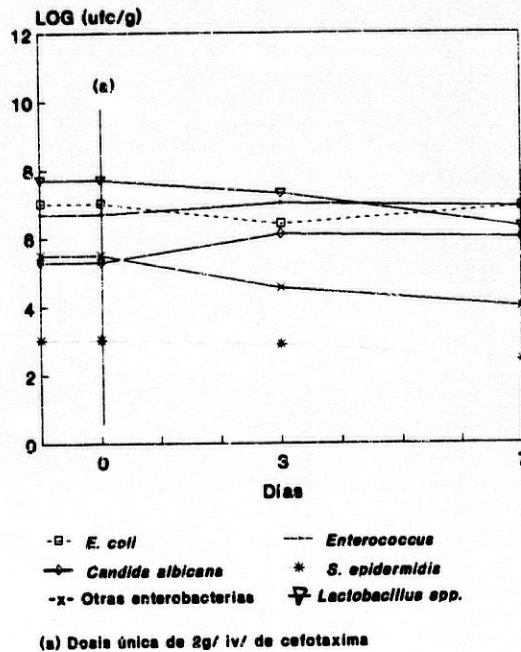


FIGURA 116.- EFECTO DE CEFTAZIDIMA + AMIKACINA EN LA MICROBIOTA FECAL AEROBIA DE 16 PACIENTES.

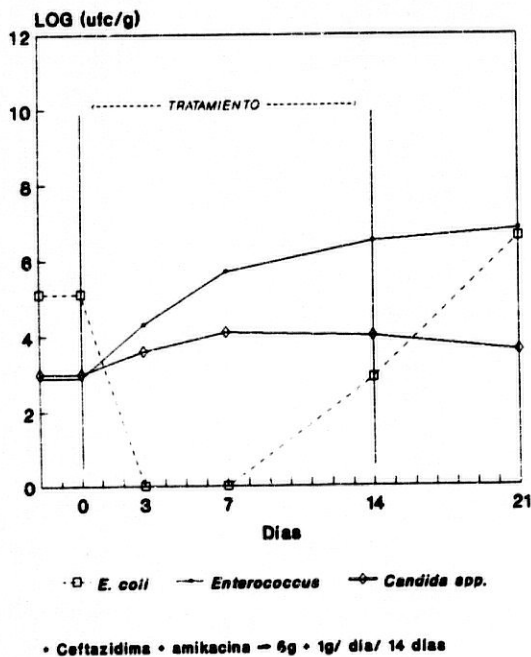


FIGURA 117.- EFECTO DEL CIPROFLOXACINO EN LA MICROBIOTA FECAL AEROBIA DE 10 PACIENTES.

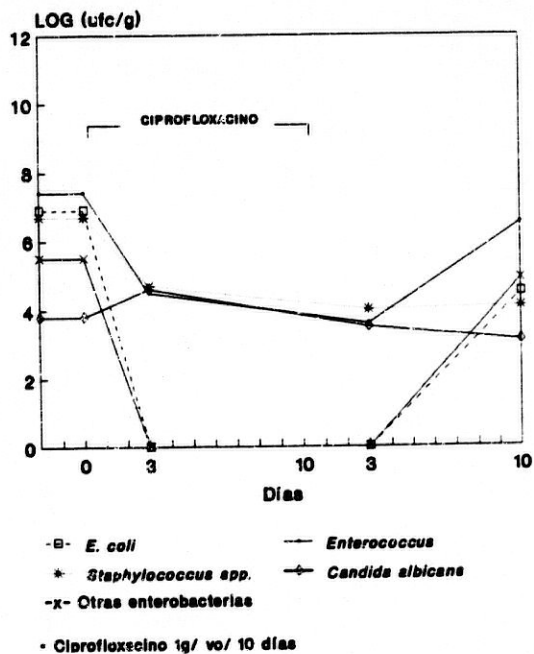


FIGURA 118.- EFECTO DE LA CEFAZOLINA EN LA MICROBIOTA FECAL ANAEROBIA DE 14 PACIENTES.

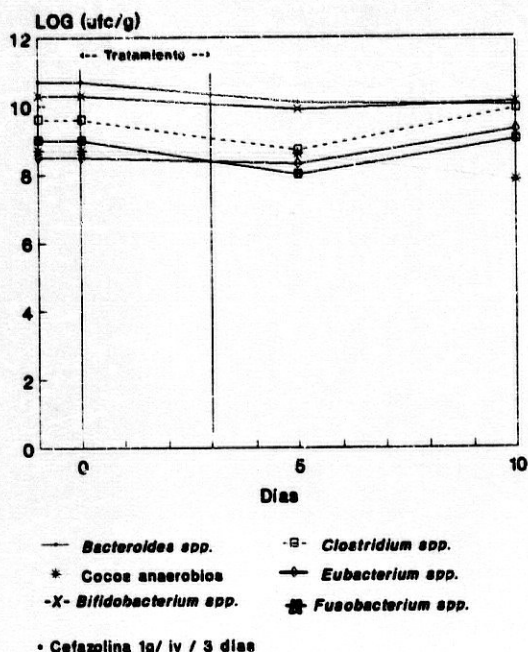


FIGURA 119.- EFECTO DE LA CEFOTAXIMA EN LA MICROBIOTA FECAL ANAEROBIA EN 10 PACIENTES.

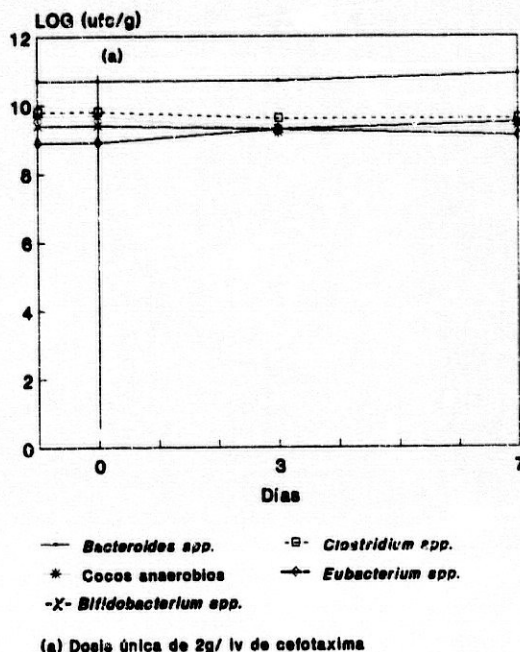


FIGURA 120.- EFECTO DE CEFTAZIDIMA + AMIKACINA EN LA MICROBIOTA FECAL ANAEROBIA DE 16 PACIENTES

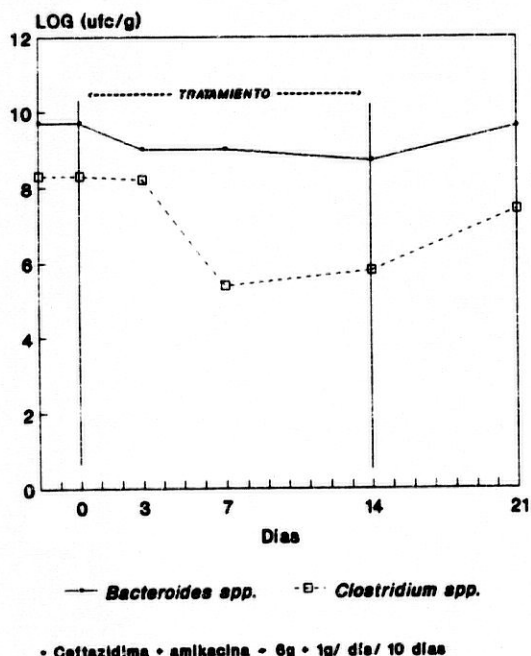
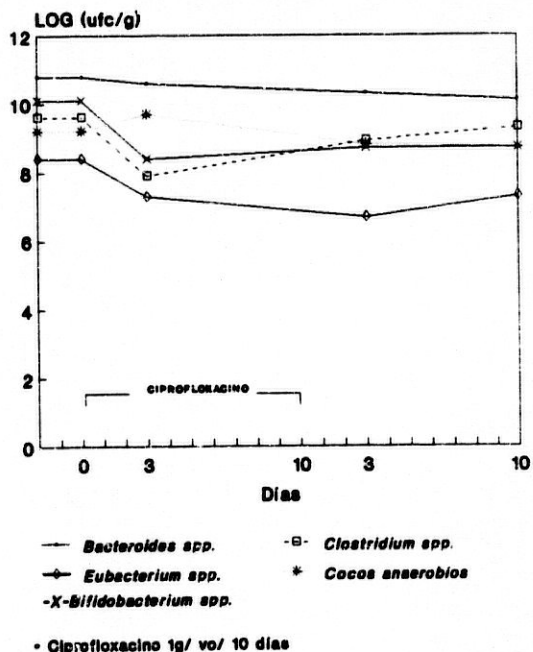


FIGURA 121.- EFECTO DEL CIPROFLOXACINO EN LA MICROBIOTA FECAL ANAEROBIA DE 10 PACIENTES.



ciprofloxacino, modificó la MBI aerobia, eliminando todas las enterobacterias a los tres días del tratamiento; los *Enterococcus*, disminuyeron en la mayoría de los pacientes, pero sin alcanzar un nivel de descenso estadísticamente significativo; la MBI anaerobia no se alteró.

D.- COLONIZACION POR BACILOS GRAM NEGATIVOS

La colonización por BGN estuvo presente en nueve pacientes (Tabla XLII): 3 pertenecían al grupo tratado con cefazolina, dos a los tratados con cefotaxima, tres a ceftazidima + amikacina y uno al ciprofloxacino. *K. pneumoniae*, *Citrobacter freundii*, *P. mirabilis* y *E. aerogenes* cada uno de ellos colonizó a un paciente distinto. *Pseudomonas aeruginosa* colonizó a cuatro pacientes y por último un mismo enfermo fue colonizado por *A. anitratus* y *P. mirabilis*.

TABLA XLII.- COLONIZACION POR BACILOS-GRAM-NEGATIVOS (BGN) SEGUN EL ANTIBIOTICO ESTUDIADO.

Cefazolina	<i>Enterobacter aerogenes</i> (Fig. 12; p. 109; paciente, 5) <i>Klebsiella pneumoniae</i> (Fig. 14; p. 109; paciente, 6) <i>Acinetobacter anitratus</i> y <i>Proteus mirabilis</i> (Fig 30; p. 113; paciente 14)
Cefotaxima	<i>Proteus mirabilis</i> (Fig. 48; p. 123; paciente, 22) <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (Fig. 50; p. 124; paciente, 23)
Ceftazidima + Amikacina	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (Fig. 64, 66 y 86; p. 135 y 140; pacientes 29, 30 y 40)
Ciprofloxacino	<i>Citrobacter freundii</i> (Fig. 98; p. 151; paciente, 45)

E.- COLONIZACION POR *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*

Clostridium difficile se aisló en 3 pacientes del grupo tratado con ceftazidima + amikacina, pacientes 30, 33 y 34, apareciendo en uno a los 7 días del inicio del tratamiento,

el recuento en este caso fue de 10^6 ufc/g, y en los otros dos a los diez días del tratamiento con unos recuentos de 10^4 y 10^6 ufc/g, pero en ningún caso se asoció a cuadros diarreicos ni se detectó su toxina.

F.- PORTADORES FECALES DE *STREPTOCOCCUS AGALACTIAE* (grupo B).

Referente al estudio de portadores de *Streptococcus agalactiae* (grupo B) en las heces, de los 92 pacientes estudiados, 37 varones (40.2) y 55 (59.8) mujeres; se aisló en 5 pacientes (Tabla XLIII), un 5.4%, siendo 3 mujeres (60%) y 2 varones (40%).

TABLA XLIII.- PORTADORES FECALES DE *STREPTOCOCCUS AGALACTIAE* (GRUPO B)

PACIENTES (n°)	GRUPO	SEXO	EDAD	ANTIBIOTICO	AISLAMIENTO		
					A	B	C
4	C. cardíaca	♀	32	Cefazolina	3	ND	ND
11	C. cardíaca	♀	52	Cefazolina	7.5	ND	ND
23	C. biliar	♂	73	Cefotaxima	3.2	ND	ND
--	Hematología	♂	45	Ninguno	4.6	NR	NR
--	Nefrología	♂	72	Ninguno	5.2	NR	NR

♀ → mujer ; ♂ → varon.

A → Pretratamiento (log ufc/g); B → Durante el tratamiento; C → Después del tratamiento.

ND → No detectado; NR → No realizado

Discusión

DISCUSION

La administración de agentes antimicrobianos puede causar un número de efectos en lo que se refiere a la MB intestinal (Freter, 1974; Kager, 1981 y 1983; Mulligan, 1984; Nord, 1984). Estos cambios pueden producir sobrecrecimiento de bacterias (ya presentes) y levaduras, las cuales pueden dar lugar a infecciones sistémicas, sobre todo en enfermos inmunocomprometidos (Heimdahl y Nord, 1985), y *Clostridium difficile* que puede producir diarrea y/o colitis (Nord, 1987). Una posible segunda consecuencia es el desarrollo de resistencias antimicrobianas (Mulligan, 1984; Nord, 1984), e inducción de la producción de β -lactamasa por las bacterias de la MB normal (Nord, 1984). Un tercer efecto es la reducción de la " Resistencia a la Colonización", la resistencia, manifiesta por el huésped y la MB de la membranas mucosas, a la implantación de nuevos microorganismos en la MB intestinal (van der Waaij, 1982).

Aparte de estos efectos adversos, los antimicrobianos, producen una serie de ventajas, sobre todo en pacientes que van a ser intervenidos quirúrgicamente, en los que disminuye el riesgo de infección (Sanduky, 1980; Kaiser, 1990; Gorbach, 1992). Un segundo grupo de pacientes son los enfermos granulocitopénicos, que al tener disminuida la resistencia a la infección, tienen aumentado el riesgo de infecciones por microorganismos potencialmente patógenos de su propia MBI (Sleijfer, 1980). Por estas, entre otras, razones nosotros estudiamos ambos grupos pacientes.

Hemos observado que, tanto cefotaxima como cefazolina, a las dosis y tiempo utilizada en nuestros pacientes, modifican poco la MB aerobia y la anaerobia. Sin embargo ciprofloxacino, o la combinación ceftazidima + amikacina, producen cambios importantes sobre todo a nivel de la MB aerobia. A pesar de todo, con ningún antibiótico se observaron cambios importantes en la MB anaerobia, por lo que la resistencia a la colonización, llevada a cabo sobre todo por las bacterias anaerobias, como *Bacteroides*, apenas se modificaría (van der Waaij, 1977, 1982).

A.- ANTIBIOTICOS EN PROFILAXIS

El fundamento de la profilaxis antibiótica en cirugía es prevenir las complicaciones infecciosas postquirúrgicas, basándose en la consecución de niveles séricos y tisulares de antibiótico por encima de la concentración mínima inhibitoria (CMI) de los posibles gérmenes infectantes, para evitar que colonicen y desarrollen posteriormente una infección clínica. Este hecho no excluye la necesidad absoluta de una técnica quirúrgica adecuada y unas normas estrictas de higiene ambiental e instrumental previas, también dirigidas a evitar la colonización.

A. 1.- Cefalosporinas de primera generación (Cefazolina)

Nuestra investigación sobre las modificaciones que sufre la MBI después de administrar cefazolina a pacientes sometidos a cirugía cardíaca, indica que esta se altera pobremente, al igual que los resultados del trabajo realizado por Ambrose en 1985, por consiguiente este antibiótico podría incluirse dentro de los antimicrobianos no asociados frecuentemente con severos efectos ecológicos sobre la MBI.

Para su estudio, la MB aerobia la dividimos en tres grandes grupos: BGN, CGP y levaduras. Cefazolina, no produjo cambios estadísticamente significativos en el primer grupo. Los BGN aerobios disminuyeron 2 log₁₀ como máximo, excepto en dos pacientes donde en uno desapareció *Klebsiella pneumoniae* (Fig. 18; p. 110) y en otro *Proteus mirabilis* (Fig. 16; p. 110).

En cuanto a los CGP, *Enterococcus* proliferaron en 4 pacientes, entre 3 y 6 log. El aumento de *Enterococcus*, en los pacientes tratados con cefazolina no conlleva acarreado una mayor frecuencia de infecciones por estos microorganismos (Kaiser, 1990), sin embargo, en un estudio realizado por Uttley, 1988, que utilizó en la profilaxis, en vez de cefazolina, vancomicina de forma rutinaria, llama la atención la aparición de *Enterococcus* resistentes a vancomicina, lo que puede ser un problema en caso de se presentase una infección por este microorganismo.

Por último las levaduras solamente en dos pacientes aumentaron 2 y 4.6 log.

Nuestros resultados son similares a los obtenidos por Vogel y Knothe (1985) y Ambrose, (1985), salvo que el primero encontró un caso de un enfermo que fue colonizado por *Pseudomonas*, y el segundo por *Clostridium difficile*. En nuestro caso la colonización se produjo en tres pacientes, uno por *Enterobacter aerogenes* (Fig. 12; p. 109) a la semana del tratamiento y en una concentración de 10^6 ufc/g, el segundo por *Klebsiella pneumoniae* (Fig. 14; p. 109) a la semana del tratamiento y en una concentración de 2×10^2 ufc/g; el último por *Acinetobacter anitratus* y *Proteus mirabilis* también a la semana del tratamiento y a unas concentraciones de 10^4 y 10^2 ufc/g respectivamente (Fig. 30; p. 113)

La MBI anaerobia no se modificó después de la administración de cefazolina, por lo que se puede pensar que este antibiótico al no alterar la MBIAN no disminuye la resistencia a la colonización, y por consiguiente no aumenta el riesgo de infecciones por microorganismos potencialmente patógenos.

La variación de la proporción MB aerobia/MB anaerobia producida por la cefazolina en algunos pacientes, no es significativa, lo que hace menos probable la aparición de posibles disbacteriosis.

A. 2.- Cefalosporinas de tercera generación (Cefotaxima)

Las cefalosporinas de tercera generación son las que presentan una mayor actividad y espectro más amplio frente a BGN aerobios (Thompson 1983; Donowitz 1988), y pueden ser usadas en la profilaxis y tratamiento de diferentes infecciones. La potente actividad antibacteriana, en combinación con alta excreción biliar de alguna de estas cefalosporinas como la cefoperazona, ha sido capaz de producir el efecto más drástico de todas, reduciendo el número tanto de aerobios (enterobacterias) como de anaerobios (principalmente *Bacteroides fragilis*) (Giuliano, 1987; Guggenbichler, 1985), también modifican sustancialmente la MBI la ceftriaxona (Guggenbichler, 1985) y moxalactan (Kager, 1984).

En contraste, cefotaxima produce unos efectos moderados sobre la MBI,

disminuyendo el número de *E. coli* y aumentando ocasionalmente los enterococos (Guggerbichler, 1985), esto es debido en gran parte a que su eliminación biliar es un 5%, y no un 75% y 45% como la cefoperazona y la ceftriaxona respectivamente (Hentges, 1970).

Los cambios en la MBI aerobia, después de la administración con una sola dosis de 2 g/ iv de cefotaxima, en pacientes sometidos a cirugía biliar, según nuestro estudio, no fueron en ningún caso estadísticamente significativos, como máximo se llegó a eliminar en un caso *E. coli*, volviendo a su valores iniciales a la semana del tratamiento (paciente 21; Fig. 46; p. 123).

Hay que destacar, que dos pacientes presentaron una proliferación importante de *Enterococcus* de 8 y 7 log (Fig 40 y 48; p. 121 y 123), cambios que en su conjunto no resultó significativo, al igual que los resultados obtenidos por Knothe (1985), Vogel (1985) y Ambrose (1985), que no encontraron, cambios significativos en el número no solo de *Enterococcus*, sino que tampoco en las enterobacterias y bacterias anaerobias, al igual que nosotros .

B.- DESCONTAMINACION INTESTINAL EN PACIENTES LEUCEMICOS

La incidencia de infección en los pacientes con leucemias crónicas, en la fase crónica y estable, es relativamente baja y no se precisa habitualmente el empleo de ningún tipo de profilaxis. Por el contrario, la leucemia aguda (LA) constituye un desafío en cuanto a la incidencia y gravedad de las complicaciones se refiere; hoy se puede afirmar que la infección es la causa de muerte más importante en los pacientes leucémicos (Hann y Prentice, 1984) y que más del 90% de los fallecimientos por LA se acompañan de infección.

En el enfermo con LA, la propia leucemia así como el tratamiento provocan diversos trastornos en el mecanismo de defensa frente a la infección, pues junto a la granulocitopenia, existe mucositis generalizada que facilita la penetración de microorga-

nismos a partir del tacto respiratorio o digestivo. Por otro lado en las mucosas disminuye la producción de Ig que facilita la colonización bacteriana.

Parece ser que la principal fuente de infección en los enfermos leucémicos es la propia MB endógena del paciente (Schimpff, 1972; Pizzo, 1983). De hecho se ha demostrado que el 80% de las infecciones documentadas en pacientes con LA mieloide y granulocitopenia, se acompañan de colonizaciones previas del tubo digestivo o de otras localizaciones por el microorganismo responsable (Schimpff, 1972).

Puesto que el tracto gastrointestinal (TGI) es la principal fuente de patógenos en el neutropénico, se ha intentado reducir la incidencia de infecciones esterilizando el TGI mediante la administración de antimicrobianos por vía oral (Preisler, 1970).

Existen dos procedimientos para lograr la descontaminación intestinal conocidos como descontaminación intestinal total (DIT) y descontaminación intestinal selectiva (DIS).

La DIT intenta eliminar la totalidad de la MB del TGI tanto bacteriana como fúngica. La cantidad de bacterias presentes en las heces es enorme, 10^7 - 10^9 bacterias aerobias por gramo de heces y 10^9 - 10^{13} anaerobias. Con la administración de antimicrobianos puede reducirse significativamente el número de microorganismos, aunque la esterilización total no se consigue.

Con la DIS se pretende eliminar del TGI las bacterias aerobias y facultativas respetando la MB anaerobia (Clasener, 1987; Vollaard, 1990). El fundamento es doble: en primer lugar se sabe que la mayoría de las infecciones en neutropénicos están producidas por bacterias aerobias y facultativas; por otro lado, está demostrado en animales y hombre que la conservación de la MB anaerobia (mayoritariamente en el TGI) protege de la colonización por patógenos, necesitándose de un inóculo mayor de los mismos para que esto ocurra (Van der Waaij 1972).

Por todo ello nuestro estudio lo enfocamos sobre los cambios en la MB, tanto aerobia como anaerobia en pacientes neutropénicos, así como sobre la colonización por microorganismos potencialmente patógenos y la aparición en estos pacientes de resistencias.

Ceftazidima ha sido ampliamente usada en el tratamiento empírico de las infecciones en pacientes neutropénicos (EORTC, 1987). O'Gorman (1984), encuentra que la combinación ceftazidima + gentamicina es efectiva en la profilaxis de los episodios febriles de pacientes inmunocomprometido con enfermedades malignas. La terapia con ceftazidima ha sido usada con éxito por Harhorn (1987). Sin embargo O'Gorman, reconoce que la candidiasis oral se desarrollo en un 26% de los casos (8 de 40).

Bodey (1983), estudia la MBGI mientras administran profilácticamente ceftazidima durante una semana. Ellos encuentran profundos cambios en la MB fecal: El 90% de los BGN aerobios, 59% de los microorganismos gram positivos aerobios y el 41% de las anaerobios, desaparecen.

B. 1.- Ceftazidima + Amikacina

La combinación ceftazidima + amikacina, usada en los episodios febriles en pacientes granulocitopénicos, en nuestro caso, modificó sustancialmente la MB, sobre todo la aerobia, en este sentido los resultados obtenidos se manifestaron primariamente frente a BGN, en especial la eliminación de enterobacterias estuvo presente a los tres días del tratamiento, permaneciendo ausentes durante todo el periodo de tratamiento, regresando a sus valores iniciales a la semana del tratamiento.

Enterococcus proliferaron lentamente, pasando de 2.9 log antes del tratamiento a 4.3, 5.7, 6.5 log. a los 3, 7, 10 días de tratamiento y 6,8 log a los diez días de este, resultando un aumento estadísticamente significativo ($p < 0.05$). Hay que tener en cuenta que esto puede ser debido por un lado al espectro de estos antimicrobianos, que no cubre a *Enterococcus*, y por otro lado al "efecto rebote" que se produce al dejar un nicho ecológico libre de los gérmenes habituales dominantes, dando lugar a que proliferen los microorganismos que se encuentran presentes en ese momento. Por otro lado no hay que olvidar que estos microorganismos pueden causar infecciones en estos pacientes, aunque suelen ser usualmente menos serias que las causadas por BGN.

Durante el tratamiento antibiótico, *Candida spp.* aumentó tres log, hecho importante junto con la proliferación de enterococos para el mantenimiento de la MB aerobia, pasando esta a estar formada durante el tratamiento con ceftazidima + amikacina por enterococos y levaduras, sustituyendo a las enterobacterias como MB aerobia predominante.

La afectación de la MB anaerobia por el tratamiento fue más desigual, por un lado *Clostridium spp.* desapareció en 11 pacientes, sin embargo *Bacteroides spp.* se afectó pobremente, hecho importante en el mantenimiento de la resistencia a la colonización (van der Waaij, 1971, 1872, 1982, 1983).

Modelos animales han demostrado que las bacterias pueden atravesar la mucosa intestinal intacta, si el equilibrio normal de la MB está severamente alterado (Deitch, 1987), por ej, la supresión de la MB anaerobia puede permitir la translocación de bacterias como *Pseudomonas aeruginosa*. Sin embargo un trabajo realizado por Murdoch (1990) observa que la pérdida de los componentes anaerobios de la MB fecal no se asocia con colonización por patógenos potenciales, sugiriendo que esta perseveración no es esencial para el mantenimiento de la RC. Esto se encuentra en consonancia con nuestros resultados en pacientes tratados con ceftazidima + amikacina, en los que la colonización por microorganismos potencialmente patógenos como *Pseudomonas aeruginosa*, estuvo presente en tres casos (pacientes 29, 30 y 40; pp. 135 y 140), pero en ningún caso se asoció con bacteriemia, al menos documentada microbiológicamente.

También es importante resaltar que tres pacientes, del grupo ceftazidima + amikacina, fueron colonizados por *Aeromonas spp.* a los diez días del tratamiento (pacientes 25, 35 y 36; Fig 56, 76 y 78; p. 133 y 138), produciendo un cuadro diarreico en un caso. Esto ha de tenerse en cuenta, pues estos microorganismos pueden comportarse como patógenos oportunistas en huésped inmunocomprometidos, dando lugar a cuadros de septicemia sobre todo en pacientes con leucemia (Harris, 1985).

B. 2.- Quinolonas (Ciprofloxacino)

Este antibiótico se estudio para evaluar su uso profiláctico en pacientes hematológicos con episodios febriles, por su espectro de acción y por los estudios previos realizados sobre lo poco que modificaba la resistencia a la colonización, aunque a pesar de todo hace falta realizar estudios en paralelo comparando quinolonas y placebo.

La mayoría de los estudios, al igual que el realizado por nosotros, sobre el impacto de las quinolonas orales en la MBI, coinciden en señalar su efecto marcado sobre la supresión o eliminación de BGN facultativos. Los cambios típicos en la MBI incluyen la completa eliminación o supresión de enterobacterias y en menor grado los enterococos (Rozenberg-Arska, 1985; Dekker, 1987; Johnson, 1990; Meijer-Severs, 1990).

En nuestro estudio con ciprofloxacino, el efecto más marcado sobre la MB aerobia lo observamos frente a BGN facultativos, sobre todo enterobacterias, pues ya a los tres días del tratamiento, con excepción de un enfermo del que desaparecieron a los 5 días, en los restantes a las 72 horas no estaban presentes en ningún paciente. Esto posiblemente sea debido a las altas concentraciones de ciprofloxacino que se encuentran en heces (Brumfitt, 1984; Bergan, 1985), aun varios días después de su absorción (Pecquet, 1990), pues su eliminación biliar es menor del 1% (Parry, 1988), y a la completa absorción y secreción gastrointestinal de ciprofloxacino (Jaehde, 1989). Esto hace que Pecquet (1990) sugiera, que ciprofloxacino puede ser usado en el tratamiento de diarreas agudas por bacterias enteropatógenas susceptibles.

Los *Enterococcus* sufrieron cambios apreciables, en 4 pacientes desaparecieron y en 5 disminuyeron entre 2 y 5 log, volviendo a los valores iniciales a los diez días del tratamiento (Tabla XXXVI; p. 145).

En nuestro estudio la MB anaerobia se afectó poco, esto está en concordancia con los trabajos realizados previamente con la administración oral después de 5 y 7 días con

norfloxacino (Pecquet, 1986) ofloxacino (Pecquet, 1987) y ciprofloxacino (Brumfitt, 1984; Nord, 1984; Pecquet, 1990). Por otra parte, un estudio realizado por Edlund (1988), llama la atención sobre un aumento de la CMI en bacterias anaerobias durante el tratamiento con ciprofloxacino.

En nuestro estudio, el impacto ecológico del tratamiento fue limitado, pues no encontramos sobrecrecimiento de microorganismos potencialmente patógenos, como *Staphylococcus*, hongos, *Pseudomonas aeruginosa* o *Clostridium difficile*. No aparecieron colonizados ningún enfermo como la mayoría de los trabajos consultados, sin embargo, Reeves, 1986; Rozenberg-Arska, 1985, aportan la colonización de pacientes por *Staphylococcus coagulasa negativa*.

Por su espectro de acción sobre la MBI así como la no colonización por microorganismos potencialmente patógenos en enfermos inmunocomprometidos, creemos debe ser un fármaco a tener en cuenta en descontaminación digestiva en pacientes inmunocomprometidos, ya utilizada con éxito por Rozenbreg-Arska, 1985. También se ha utilizado con éxito en la profilaxis de la infección urinaria asociada a catéter (van der Wall, 1992) y en el tratamiento de la infección bacteriana intestinal.

La recolonización por enterobacterias estuvo presente en el 80% de los pacientes a los diez días del tratamiento, aunque aún se encontraban 2 log por debajo de los valores iniciales. Sin embargo *Enterococcus* sí volvieron a los valores iniciales a la semana del tratamiento.

C.- COLONIZACION Y RESISTENCIA A LA COLONIZACION

Por razones poco conocidas, determinadas bacterias, en ciertas circunstancias, encuentran acomodo para proliferar de forma saprófita en algunas regiones de la anatomía del paciente hospitalizado (nariz, boca, intestino, zona perianal, etc.) de donde puede pasar al medio interno produciendo infecciones locales y sistémicas.

El equilibrio entre los factores del paciente y del microorganismo puede alterarse por ciertas circunstancias exógenas, entre las cuales, y por citar algunos ejemplos se incluyen peristaltismo intestinal, los antiácidos, la dieta, los antibióticos que "desorganizan" el equilibrio interbacteriano de la MB normal, y facilitan la proliferación de microorganismos resistentes (Pizzo, 1983).

La colonización microbiana puede prevenirse con antibióticos. Curiosamente no todas las colonizaciones se siguen de una alta tasa de infección. En un estudio realizado por Schimpff, (1972) en 48 pacientes, se pudo ver que de 265 colonizaciones por patógenos potenciales en el momento del ingreso hospitalario, se produjeron 17 bacteriemias; mientras que de 285 colonizaciones intrahospitalarias, 232 se siguieron de bacteriemias.

De un total de 51 pacientes estudiados por nosotros, 9 (17,3%) fueron colonizados por microorganismos potencialmente patógenos, aunque en ningún caso se constató bacteriemia o sepsis por estas cepas colonizadoras (Tabla XLII, p. 159). El microorganismo más frecuente aislado fue *Pseudomonas aeruginosa* (44.4%).

Del grupo tratado con cefazolina, tres pacientes fueron colonizados, uno por *E. aerogenes* (paciente 5; Fig. 12, p. 109), otro por *K. pneumoniae* (paciente 6; Fig 14; p. 109) y el último por *A. anitratus* y *P. mirabilis* (paciente 14; Fig. 30; p. 113), comprobándose en todos los casos la resistencia a cefazolina.

C. freundii colonizó a un paciente del grupo tratado con ciprofloxacino (paciente 45; Fig. 98; p. 151) siendo sensible a dicho antibiótico.

En los pacientes tratados con ceftazidima + amikacina, la colonización por *Pseudomonas aeruginosa* estuvo presente en tres casos (18.7%), pacientes 29, 30, 40 (Fig. 64, 66 y 86; p. 135 y 140) apareciendo en uno de ellos a la semana del tratamiento y presentando resistencia a ceftazidima, en los otros dos casos ambas cepas eran sensibles a ceftazidima, y la colonización se produjo a los 3 y 10 días del tratamiento.

Esta bacteria colonizadora es la que con más frecuencia produce bacteriemia en pacientes neutropénicos (Schimpff, 1972). Estos resultados no coinciden con los de Murdoch, 1990, pues este autor no encuentra ningún paciente colonizado por *Pseudomonas aeruginosa*.

El peligro que presenta esta cepa de *Pseudomonas aeruginosa* resistente al antibiótico utilizado, es, que de producirse una translocación y posteriormente una bacteriemia, esta podría llegar a producir sepsis. En este caso el paciente no presentó ningún cuadro de sepsis, lo que demuestra que aparte de la resistencia hacen falta otros factores predisponentes.

Por otro lado, está la consideración de que estos pacientes portadores de cepas resistentes en una planta pudieran ser el origen de la colonización a otros enfermos de la misma planta, y si como en nuestro caso eran enfermos inmunodeprimidos, pudieran darse infecciones nosocomiales por una cepa muy resistente, con las posibles consecuencias en la vida del paciente.

A pesar que los antibióticos son una causa muy importante de resistencias, en un trabajo realizados por Levy, (1988), al comparar dos grupos de pacientes, uno ambulatorio, que no había recibido previamente antibióticos (estudiantes de medicina) y otro hospitalizado, llama la atención sobre la frecuencia de cepas resistentes en la MB digestiva en ausencia de consumo previo de antibióticos, observando que alrededor del 1% de las cepas presentaban resistencia genética. Esta situación puede ser consecuencia de una pérdida lenta de resistencia adquirida, determinada por la toma previa de antibióticos (más de seis meses) o por la ingestión de cepas resistentes en los alimentos (Lavy, 1984), o por otros factores no conocidos que favorezcan la persistencia (Lavy, 1982).

Cefotaxima favoreció la colonización de dos pacientes, uno por *Proteus mirabilis* (Fig. 48; p. 123), sensible a cefotaxima, y otro por *Pseudomonas aeruginosa*, resistente a cefotaxima (Fig. 50; p. 124). En un trabajo realizado por Lambert-Zechovsky (1985), aparecieron colonizados varios enfermos por distintas especies de *Pseudomonas* (12 de los 26 niños), en este caso el tratamiento antibiótico fue más largo. Otro estudio llevado

a cabo por Vollaard (1990), con 1g/ iv, observa, como nosotros, que la colonización secundaria por cepas cefotaxima resistentes es baja.

La incidencia de portadores intestinales de cepas de microorganismos resistentes a antibióticos utilizados previamente, ha sido estudiada por Prevot (1986), demostrando que en pacientes expuestos a la cefotaxima existe un aumento significativo del riesgo a ser colonizados por cepas de enterobacterias cefotaxima-resistentes, y no con el hecho del consumo de cefotaxima en la planta. También este autor relacionó colonización, con la exposición a aminoglucósidos, esto puede haber sido resultado de la combinación frecuente de ambos antibióticos.

El predominio de cepas cefotaxima resistentes entre las enterobacterias fecales en el 60% de los portadores indicó colonización actual (Wells, 1987), y un aumento de la translocación de estas cepas al torrente sanguíneo (Tancrede, 1984).

Prevot (1986), documentaron esta translocación en las heces de dos pacientes, ningún caso ocurrió durante el período precefotaxima. Por todo ello en los pacientes neutropénicos tratados con cefotaxima tienen mayor riesgo de colonización intestinal y bacteriemia por cepas cefotaxima-resistentes de enterobacterias. Ya que estas cepas también pueden ser resistentes a otros β -lactámicos, esto puede ser un problema añadido de la terapéutica.

De los 20 pacientes en el grupo de Kager (1980), 4 pacientes fueron colonizados por cepas cefotaxima-resistentes, tres por *Pseudomonas spp.* y dos por *Enterobacter spp.* Uno de estos pacientes desarrollo una infección por *Pseudomonas aeruginosa*.

No obstante la incidencia de sobreinfecciones después del tratamiento con cefotaxima son bajas (Jones, 1985). Sin embargo Vollaard (1990) encontró que después de administrar 1g/ iv/12 horas se puede dañar la RC en voluntarios.

Por tanto, las heces de los pacientes pueden ser analizadas para detectar colonización intestinal por cepas resistentes de enterobacterias, y tenerlo en cuenta a la hora de tratar los episodios febriles en pacientes inmunodeprimidos (Prevot, 1986).

D.- MODIFICACION DE LOS ENTEROCOCOS POR LOS ANTIBIOTICOS

Observamos un incremento en la concentración fecal de *Enterococcus*, en cuatro de nuestros pacientes tratados con cefotaxima (Tabla XXIV; p. 116) y una importante proliferación en dos de ellos de 7 y 8 log (pacientes 18 y 22; Fig. 40 y 48; p. 121 y 123), pudiendo dar lugar a infecciones por este microorganismo resistente. Este incremento observado después de la administración de cefalosporinas de tercera generación puede explicar, en cierta medida, las recientes observaciones que relacionan el incremento de infecciones hospitalarias por *Enterococcus* que está ocurriendo en la última década, a pesar que el número absoluto de infecciones es bajo (Mylotte, 1989). Este hecho también se puede constatar con las cefalosporinas de 2ª generación, pues Mulligan (1984), observa que después o durante la terapia con cefoxitina pueden hacerse más propenso a la infección por *Enterococcus*, resistente a la cefoxitina, que en ausencia de terapia previa. En la misma línea se encuentran los trabajos de Saah (1981) en los que se observa un aumento de infecciones por cepas cefoxitina-resistentes en pacientes expuestos a una variedad de agentes antimicrobianos.

Nuestros resultados con ceftazidima + amikacina muestran un aumento significativo de *Enterococcus*, lo que teniendo en cuenta según van der Waaij (1977), que la resistencia a la colonización, no solo disminuye por alteración de la MB anaerobia, sino también por un aumento de *Enterococcus* o *Candida*, podríamos decir que la RC disminuyó en este grupo de pacientes, y teniendo en cuenta que eran enfermos inmunodeprimidos, y que formaban la MBI aerobia predominante durante el tratamiento, pudieran producir infecciones en algún momento, cosa que nosotros no corroboramos. Por las mismas razones pudiera también estar disminuida la RC en los dos pacientes tratados con cefotaxima por nosotros.

Sin embargo con ciprofloxacino no observamos ningún aumento de *Enterococcus*, sino que, por el contrario, en estos pacientes presentaron una disminución significativa. Tampoco aumentaron las levaduras, ni disminuyó la MBI anaerobia, por lo que se puede decir que con este antibiótico y a la dosis utilizada por nosotros no alteró la RC.

Cefazolina hizo que proliferasen *Enterococcus* entre 3-6 log en 4 pacientes, por lo que la RC al igual que el grupo de la cefotaxima pudo estar disminuido en estos pacientes. *Candida* aumentó en un paciente 4 log y los microorganismos anaerobios no se afectaron.

E.- COLONIZACION POR *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*

A pesar del uso incrementado de antibióticos en la cirugía gastrointestinal hay poca información del efecto de los antibióticos iv, particularmente el de una sola dosis del antibiótico, sobre la MB gastrointestinal.

En el estudio sobre portadores de *Clostridium difficile*, realizado por Ambrose (1985) en 84 pacientes a los que se les administraron distintos β -lactámicos en dosis única, *Clostridium difficile* se aisló en un 31% y solamente en 5 se detectó su toxina, no presentando ninguno evidencia sigmoidoscópica de colitis pseudomembranosa. Esta es más frecuente en pacientes con trastornos malignos o enfermedad inflamatoria intestinal, donde la proporción de colitis pseudomembranosa por *Clostridium difficile* es mayor (Kappas, 1978; Mogg, 1979; Bolton, 1990).

En los cuatro grupos analizados por nosotros solamente en tres pacientes (5.7%) se aisló *Clostridium difficile* (pacientes 30, 33 y 34), estos enfermos pertenecían al grupo tratado con ceftazidima + amikacina, siendo el grupo que más tiempo permaneció hospitalizado. En un paciente se aisló a los 7 días del tratamiento y a los 10 días en los dos casos restantes.

Nuestros resultados no coinciden con los de Ambrose (1985) en lo que se refiere al tratamiento con una sola dosis iv de cefotaxima, este autor de seis enfermos tratados con cefotaxima lo aisló en 2 (33.3%), nosotros después de administrarla a 10 pacientes y analizar tres muestras en un período de una semana no aislamos en ningún paciente ni *Clostridium difficile* ni su toxina. Lo mismo nos ocurrió con los pacientes tratados con ciprofloxacino y cefazolina.

**E.- PORTADORES FECALES DE *STREPTOCOCCUS AGALACTIAE* (GRUPO B)
(SAGB)**

Los estreptococos del grupo B colonizan las mucosas de distintas localizaciones, siendo los principales lugares investigados, el tracto respiratorio superior, el tracto genital, perineo y tracto gastrointestinal (Easmon, 1985).

El lugar primario de colonización es el tubo digestivo (Franciosi, 1973; Badri, 1977; Dillon, 1982), y es a partir de aquí donde se produce colonización vaginal tan importante en la mujer embarazada (Badri, 1977; Anthony, 1978; Dillon, 1982; Easmon, 1985).

Según Anthony (1981), la frecuencia de portadores fecales es aproximadamente del 15%, aunque aislamientos fecales en otros estudios han sido menos frecuentes (Easmon, 1981; Islan, 1980).

A pesar de que los aislamientos de SAGB en heces se asocia a aislamientos en otras regiones anatómicas, en el 3.5% de los casos se presenta como única localización. (Cueto, 1989).

En un estudio realizado por Cueto (1989), sobre la colonización fecal en 100 adultos, 29 tratados y 71 no tratados, observa que la tasa de colonización en los no tratados fue del 7%, bajando hasta el 5% si se analizaban el total. En esta línea se encuentran nuestros resultados, pues sobre un grupo de 92 pacientes encontramos un 5.4% de portadores fecales (Tabla XLIII; p. 160), sin diferencia en cuanto a sexo o edad.

Conclusiones

CONCLUSIONES

1ª.- Cefazolina y cefotaxima, a las dosis y pautas utilizadas, no produjeron cambios significativos en ninguno de los grupos de microorganismos aerobios y anaerobios estudiados.

2ª.- Ciprofloxacino modificó sustancialmente la MBI aerobia, eliminando enterobacterias, disminuyendo *Enterococcus* y no modificando las levaduras. La MBI anaerobia no se alteró. Por todo ello podría ser un antibiótico útil en la DSD de pacientes inmunocomprometidos.

3ª.- De los antibióticos estudiados, el que más alteró la MB intestinal fue la combinación ceftazidima + amikacina, que no solo modificó la MBI aerobia, eliminando enterobacterias y aumentando significativamente *Enterococcus* y levaduras, sino que alteró también la MBI anaerobia disminuyendo significativamente *Clostridium spp.*, sin embargo *Bacteroides spp.*, principal anaerobio involucrado en la RC, no se modificó.

4ª.- La colonización por microorganismos potencialmente patógenos estuvo presente en 9 pacientes (17%), siendo *Pseudomonas aeruginosa* el aislado más frecuente, 4 pacientes (44.4%), le siguieron por orden de frecuencia *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter aerogenes*, *Acinetobacter anitratus* y *Citrobacter freundii*.

5ª.- *Clostridium difficile* se aisló en 3 pacientes (5.8%). De los 4 grupos estudiados, ni con ciprofloxacino, ni con cefazolina ni con cefotaxima se detectaron portadores de *Clostridium difficile*, solamente lo presentaron 3 pacientes (16.5%) del grupo tratado con ceftazidima + amikacina, probablemente debido al mayor tiempo de estancia hospitalaria.

6ª.- La tasa de portadores fecales de *Streptococcus agalactiae* (grupo B) fue del 5.4 %.

7ª.- Como conclusión práctica clínica, cabe proponer el estudio de las heces de pacientes inmunocomprometidos, para detectar colonización intestinal por cepas potencialmente resistentes, y tenerlo en cuenta a la hora de tratar los episodios febriles de estos pacientes.



5.0

5.6

6.3

7.1

8.0

9.0

10

11.2

12.5

14

16

18

20

22.5

25

28

32

36

40

45

50

56

63

71

80

90

100

112

125

140

160

180

200

22.5

25



MICROCOPY RESOLUTION TEST CHART
NATIONAL BUREAU OF STANDARDS
STANDARD REFERENCE MATERIAL 1010a
(ANSI and ISO TEST CHART No. 2)

7ª.- Como conclusión práctica clínica, cabe proponer el estudio de las heces de pacientes inmunocomprometidos, para detectar colonización intestinal por cepas potencialmente resistentes, y tenerlo en cuenta a la hora de tratar los episodios febriles de estos pacientes.

Bibliografía

BIBLIOGRAFIA

ABRAMS G.D., BAUER H., SPRINZ H. (1963). Influence of the normal flora on mucosal morphology and cellular renewal in the ileum. A comparison of germ-free and conventional mice. *Lab Invest*; 12: 355-364.

ABRAMS G.D., BISHOP J.E. (1965). Normal flora and leukocyte mobilization. *Arch Pathol*; 79: 213-217.

ALESTIG K., CARLBERG H., NORD C.E., TROLIFORS B. (1983). Effect of cefoperazone on faecal flora. *J Antimicrob Chemother*; 12: 163-167.

ALEXANDER M. (1971). *Microbial Ecology*. John Wiley & Sons, Inc. Nueva York.

AMBROSE N.S., JOHNSON M., BURDON B.W., KEIGHLEY M.R. (1985). The influence of single dose intravenous antibiotics on faecal flora and emergence of *Clostridium difficile*. *J Antimicrob Chemother*; 15: 319-326.

ANCONA R.J., FERRIERI P., WILLIAMS P.P. (1980). Maternal factors that enhance the acquisition of group B streptococci by newborn infants. *J Med Microbiol*; 13: 273-280.

ANDRIOLE V.T. (1988). Clinical overview of the newer 4-quinolone antibacterial agents, p. 155-200. In Andriole V.T.(ed). *The Quinolones*. Academic Press. London.

ANTHONY B.F., OKADA D.M. (1977). The emergence of group B streptococci in infections of the newborn infant. *Annu Rev Med*, 28: 355-369.

ANTHONY B.F., OKADA D.M., HOBEL C.J. (1979). Epidemiology of group B *Streptococcus*: Longitudinal observations during pregnancy. *J Infect Dis*; 137: 524-530

ANTHONY B.F., EISENSTADT R., CARTER J., KIM K.S., HOBEL C.J. (1981) Genital and intestinal carriage of group B streptococci during pregnancy. *J Infect Dis*; 143: 761-766.

ANTHONY B.F. (1982). Carriage of group B streptococci during pregnancy: A puzzler. *J Infect Dis*; 145: 789-793.

ANTHONY B.F. (1985). Epidemiology of GBS in man. *Antibiot Chemother*; 35: 10-16.

ARCHER G.L., ARMSTRONG B.C. (1983). Alteration of staphylococcal flora in cardiac patients receiving antibiotic prophylaxis. *J Infect Dis*; 147: 642-649.

- ARONSSON B., MOLLBY R., NORD C.E. (1985).** Antimicrobial agents and *Clostridium difficile* in acute enteric disease: 4 Epidemiological data from Sweden. 1980-1982. *J Infect Dis*; 151: 99-106.
- ARVIDSSON A., ALVAN G., ANGELIN B., BORGA O. NORD C.E. (1982).** Ceftriaxone: renal and biliary excretion and effect on the colon microflora. *J Antimicrob Chemother*; 10: 207-215.
- ATLAS R.M., BARTHA R. (1987).** Microbial ecology; Fundamental and application. Benjamin/Cummings Pub Co. Menlo Park, Ca.
- BACIEWICZ A.W., SELF T.H. (1984).** Rifampin drug interactions. *Arch Intern Med*; 144: 1667-1671.
- BADRI M.S., ZAWANEH S., CRUZ A. C., MANTILLA G., BAER H., SPELLACY W.N., AYOUB E.M. (1977).** Rectal colonization with group B *Streptococcus*: Relation to vaginal colonization of pregnant women. *J Infect Dis*; 135: 308-312.
- BAKER C.J., BARRET F.F. (1973).** Transmission of group B streptococci among parturient women and their neonates. *J Pediatr*; 83: 919-925.
- BAKER C.J., BARRET F.F. (1974).** Group B streptococcal infections in infant. *J Am Med Assoc*; 230: 1158-1160.
- BAKER C.J., GOROFF D.K., ALPERT S., CROCKETT V.A., ZINNER S.H., EVRARD J.R., ROSNER B., McCORMACK W.M. (1977).** Vaginal colonization with group B *Streptococcus*: A study in college women. *J Infect Dis*; 135: 392-397.
- BAKER C.J. (1980).** Group B streptococcal infections. *Adv Intern Med*; 25: 475-501.
- BALOWS B., HAUSLER W.J.Jr., HERRMANN K.L., ISENBERG H.D., SHADOMY H.J. (1991).** Manual of Clinical Microbiology. Balows A., Hausler W.J.Jr., Herrmann K.L., Isenberg H.D., Shadomy H.J. (eds). A.S.M. Massachusetts. Washington.
- BANNO Y., KOBAYASKI T., WATANABE K. (1981).** Two toxins (D-1 and D-2) of *Clostridium difficile* causing antibiotic-associated colitis: Purification and some characterization. *Biochem Int*; 2: 629-631.
- BAQUERO F., MORENO F. (1984).** The microcins. *FEMS. Microbiol Letters*; 23:117-124.
- BAQUERO F., FERNANDEZ-JORGE A., VICENTE M.F., ALOS J.I., REIG M. (1988).** Diversity analysis of the human intestinal flora: a simple method based of bacterial morphotypes. *Microbiol Ecol Health Dis*; 1: 101-108.

- BAQUERO F. (1991).** Microflora normal del hombre pp: 31-45. En: Perea E.J. (ed) Enfermedades infecciosas. Doyma. Barcelona.
- BARTLETT J.G. (1979).** Antibiotic-associated pseudomembranous colitis. Rev Infect Dis.; 1: 530-542.
- BARTLETT J.B., BUSTETTER L.A., GORBACH S.L., ONDERDONK A.B. (1985).** Comparative effect of tetracycline and doxycycline on the occurrence of resistant *Escherichia coli* in the fecal flora. Antimicrob Agents Chemother; 7: 55-57.
- BARZA M., GIULIANO M., JACOBUS N.V., GORBACH S.L. (1987).** Effect of broad-spectrum parenteral antibiotics on "Colonization Resistance" of intestinal microflora of humans. Antimicrob Agents Chemother; 31: 723-727.
- BATTS D. H., MARTIN D., HOLMES R. (1980).** Treatment of antibiotic-associated *Clostridium* diarrhea with oral vancomycin. J Pediatr; 97: 151-153.
- BAUERNFEIND A., PETERMULLER C. (1983).** In vitro activity of ciprofloxacin, norfloxacin and nalidixic acid. Eur J Clin Microbiol; 2: 111-115.
- BEERMANN D., SCHOOL H., WINGENDER W., FORSTER D., BEUBLER E., KUKOVETZ. (1986).** Metabolism of ciprofloxacin in man. En: New H.C., Neuta H. (Eds) 1st Ciprofloxacin Workshop, Proceedings. Excerpta Medica Current Clinical Practice Series; 34: 141-146
- BERG R.D., OWENS W.E. (1989).** Inhibition of translocation of viable *Escherichia coli* from the gastrointestinal tract of mice by bacterial antagonism. Infect Immun; 25: 820-827.
- BERGAN T., DELIN C., JOHANSEN S., KOLS-TAD I.M., NORD C.E., THORSTEINSSON S.B. (1986).** Pharmacokinetics of ciprofloxacin and effect of repeated dose on salivary and fecal microflora. Antimicrob Agents Chemother; 29: 298-302.
- BERGOGNE-BEREZIN E. (1989).** Microbial ecology and intestinal infections. Springer-Verlag. Paris.
- BEST W.R. (1970).** On the logarithmic transformation of intestinal bacterial counts. Am J Clin Nutr; 23: 1608-1609.
- BLUMBERG P.M., STROMINGER J.L. (1974).** Interaction of penicillin with the bacterial cell: penicillin-binding proteins and penicillin-sensitive enzymes. Bacteriol Rev; 291-335.
- BODEY G.P., FAINSTEIN V., GARCIA I., ROSENBAUM B., WONG Y. (1983).** Effect of broad-spectrum cephalosporins on the microbial flora of recipients. J Infect Dis; 148: 892-897.

- BOHNHOFF M., MILLER C.P., MARTIN W.R. (1964).** Resistance of the mouse's intestinal track to experimental *Salmonella* infections. *J Exp Med*; 120: 805-808.
- BOLTON R.P., SHERRIFF R.J., READ A.E. (1980).** *Clostridium difficile* associated with diarrhoea: a role in inflammatory bowel disease? *Lancet*; i: 383-384.
- BOYER K.M., GADZALA C.A., BUERDI L.I., FISHER D.E., PATON J.B., GOTOFF S.P. (1983a).** Selective intrapartum chemoprophylaxis of neonatal group B streptococcal early-onset disease. I Epidemiologic rationale. *J Infect Dis*; 148: 795-801.
- BOYER K.M., GADZALA C.A., KELLY., BURD L.I., GOTOFF S.P. (1983b).** Selective intrapartum chemoprophylaxis of neonatal group B streptococcal early-onset disease. II Predictive value of prenatal cultures. *J Infect Dis*; 148: 802-809.
- BRISMAR B., EDLUND C., MALMBORG A.S., NORD C.E. (1990a).** Ciprofloxacin concentrations and impact of the colon microflora in patients undergoing colorectal surgery. *Antimicrob Agents Chemother*; 34: 481-483.
- BRISMAR B., EDLUND C. NORD C.E. (1990b).** Impact of cefpodoxime proxetil and amoxicillin on the normal oral and intestinal microflora. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*; 9:714-719.
- BROOK T.D. (1977).** Principles of microbial ecology. Englewood Cliffs, Prentice-Hall. Nueva Jersey.
- BRUMFITT W., FRANKLIN I., GRADY D., HAMILTON-MILLER J. M. T., ILEFFE. A. (1984).** Changes in the pharmacokinetic of ciprofloxacin and fecal flora during administration of a 7-day course to human volunteers. *Antimicrobial Agents Chemother*; 26: 757-761.
- BRUMFITT W., FRANKLIN I., GRADY D., HAMILTON-MILLER J.M.T.(1986).** Effect of amoxicillin-clavulanate and cephadrine on the fecal flora of healthy volunteers not exposed to a hospital environment. *Antimicrob Agents Chemother*; 30: 335-337.
- BULL A.T., SLATER J.E. (1982).** Microbial interations and communities. Academic Press. Londres.
- BURKE JF. (1961).** The effective period of preventive antibiotic action in experimental incisions and dermal lesions. *Surgery*; 50: 161-168.
- CARRUTHERS M.M., KABAT W.J. (1983).** Mediation of staphylococcal adherence to mucosal cells by lipoteichoic acid. *Infect Immun*; 40: 444-446.
- CARTWRIGHT P.S., PITTAWAY D.E., JONES H.W. 3D., ENTMAN S.S. (1984).** The use of prophylactic antibiotics in obstetrics and gynecology: a review. *Obstet Gynecol Surv*; 39: 537-534.

- CHANG T.W., LAUERMANN M., BARLETT J.C. (1979).** Cytotoxicity assay in antibiotic-associated colitis. *J Infect Dis*; 140: 765-770
- CHIDA T., SHIBAOKA H., ISHIZUKA I., NAKAYA R. (1984).** The effect of ofloxacin (DL8280), a new antibacterial agent of pyridonecarboxylic acid derivative, on human fecal flora. *Chemotherapy*; 32: 109-117.
- CHODAK G.W., PLAUT M.E. (1977).** Use of systemic antibiotics for prophylaxis in surgery: A critical review. *Ach Surg*; 112: 326-335.
- CHRISTENSEN K.K., CHRISTENSEN P., JULDORF F., PETTERSON L. 1978).** Rectal colonization with group B streptococci: Relation to urogenital carriage. *Scand J Infect Dis*; 10: 291-293.
- CLARKE J.S., CONDON R.E., BARTLETT J.G., GORBACH S.L., NICHOLS R.L., OCHI S. (1977).** Preoperative oral antibiotics reduce septic complications of colon operations: results of prospective, randomized, double-blind clinical study. *Ann Surg*; 186: 251-259.
- CLARKE R.T.G., BAUCHOP T. (1977).** Microbial ecology of the gut. Academic Press. Londres.
- CLASENER H. A. L., VOLLAARD E. J., van SAENE H. K. F. (1987).** Long-term prophylaxis of infection by selective decontamination in leukopenia and in mechanical ventilation. *Rev Infect Dis*; 9: 295-328.
- CLASSEN D.C., EVANS R.S., PESTOTNIK S.L., HORN S.D., MENLOVE R.L. BURKE J.P. (1992).** The timing of prophylactic administration of antibiotic and the risk of surgical-wound infection. *N Engl J Med*; 326: 281-286.
- COFSKY R.D., DUBOUCHET L., LANDESMAN S.H. (1984).** Recovery of norfloxacin in faeces after administration of a single oral dose to human volunteers. *Antimicrob Agents Chemother*; 26: 110-111.
- COHEN M.L., MURPHY M. T., COUNTS G. W., BUCKNER C. D., CLIFT R. A., MEYERS J. D. (1983).** Prediction by surveillance cultures of bacteremia among neutropenic patients treated in a protective environment. *J Infect Dis*; 147: 789-793.
- COHEN M.J. (1984).** Empiric antifungal therapy in neutropenic patients. *J Antimicrobial Chemother*; 13: 409-411.
- COLLIER A.C., JUDSON F.N., MURPHY V.L. LEACH L.A. ROOT C.J., HANDSFIELD H.H. (1984).** Comparative study of ceftriaxone and espectinomycin in the treatment of uncomplicated gonorrhea in women. *Am J Med*; 77: 68-72.

- COOKE E.M., HETTIARATCHY G.T., BUCK A.C.(1972).** Fate of ingested *Escherichia coli* in normal persons. *J Med Microbiol*; 5: 361-369.
- COPPA G.F., ENG K., GOUGE T.H., RANSON J.H.C., LOCADIO S.A. (1983).** Parental and oral antibiotics in elective colon and rectal surgery: a prospective, randomized trial. *Am J Surg*; 145- 62-65.
- CORPET D.E. (1987).** Antibiotic residues and drug resistance in human intestinal flora. *Antimicrob Agents Chemother*; 31: 587-593.
- CORRODI P. (1984).** Jejunioileal bypass: change in the flora of the small intestine and its clinical impact. *Rev Infect Dis*; 6: 80-84.
- CRIDER S.R., COLBY S.D., MILLER L.K. (1984).** Treatment of penicillin-resistant *Neisseria gonorrhoeae* with oral norfloxacin. *N Engl J Med*; 311: 137-140.
- CUETO M. (1989).** Aspectos epidemiológicos y microbiología de la infección por *Streptococcus agalactiae* en adultos. Tesis Doctoral. Facultad de Medicina. Universidad de Granada.
- CZIROK E., ORSKOV I., ORSKOV F. (1982).** O:K:H:F serotypes of fimbriated *Escherichia coli* strain isolated from infant with diarrhea. *Infect Immun*; 37: 519-525.
- DASCHNER.F. (1992).** Emergence of resistance during selective decontamination of the digestive tract. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*; 11: 1-3.
- DE FREITAS M.J., FREDERICKSON A.G. (1978).** Inhibition as a factor in the maintenance of the diversity of microbial ecosystems. *J Gen Microbiol*; 106: 307-320.
- DE LA ROSA M., VILLAREAL R., VEGA D., MIRANDA C., MARTINEZ-BROCAL A. (1983).** Granada medium for detection and identification of group B Streptococci. *J Clin Microbiol*; 18: 779-785.
- DE LA ROSA M., PEREZ M., CARAZO C., PAREJA L., PEIS J.I., HERNANDEZ F. (1992a).** New Granada medium for detection and identification of group B Streptococci. *J Clin Microbiol*; 30: 1019-1021.
- DE LA ROSA M., PEREZ M., CARAZO C., ORTS A., GONZALEZ J., HERNANDEZ F. , RUIZ-BRAVO A. (1992b).** Datos epidemiológicos de la colonización por *Streptococcus agalactiae* en mujeres no gestantes. *Clin Invest Gin Obst*; 19: 376-379.
- DE VRIES-HOSPERS H. G., SLEIJFER D.T., MULDER N. H., WAAIJ D. van der. NIEWEG H. O., SAENE H. K. van. (1981).** Bacteriological aspects of selective decontamination of the digestive tract as a method of infection prevention in granulocytopenic patients. *Antimicrob Agents Chemother*; 19: 813-820.

- DE VRIES-HOSPERS H. G., WELLING G. W., SWABB E. A., WAAIJD. VAN DER. (1984).** Selective decontamination of the digestive tract with aztreonam: A study of 10 healthy volunteers. *J Infect Dis*; 150: 636-642.
- DEKKER A.W., ROZENBERG-ARSKA M., SIXMA J.J., VERHOEF J. (1982).** Prevention of infection by co-trimoxazole in patients with acute non-lymphocytic leukemia. *Ann Intern Med*; 95: 555-559
- DEKKER A.W., ROZENBERG-ARSKA M., VERHOEF J. (1987).** Infection prophylaxis in acute leukemia: A comparison of ciprofloxacin with trimethoprim-sulfamethoxazole and colistin. *Ann Intern Med*; 106: 7-12.
- DELMEE M., VERELLEN G., ARESANI V. (1988).** *Clostridium difficile* in neonates: Serogrouping and epidemiology. *Eur J Pediatr* ; 147: 36-40.
- DIAZ-MEDIAVILLA J., MARTINEZ R. (1988).** Descontaminación intestinal en el paciente leucémico. *Enf Infec y Microbiol Clín*; 6: 149-153.
- DILLON H.C., GRAY E., PASS M.A., GRAY B.M. (1982).** Anorectal and vaginal carriage of group B streptococci during pregnancy. *J Infect Dis*; 145: 794-799.
- DILLON H.C., KHARE S., GRAY B.M. (1987).** Group B streptococcal carriage and disease: A 6-year prospective study. *J Pediatr*; 110: 31-36.
- DIPIRO J.T., BOWDEN T.A. Jr., HOOKS V.H. III (1984).** Prophylactic parenteral cephalosporins in surgery: are the newer agents better?. *JAMA*; 252: 3277-3279
- DOMENECH-MASSONS J.M. (1977).** Bioestadística: Métodos estadísticos para investigadores. Herder (ed). Barcelona
- DONOWITZ G.R., MANDELL G.L. (1988).** Beta-lactam antibiotics. *N Engl J Med*; 318: 490-500.
- DRASAR B.S., BARROW P.A. (1985).** Intestinal microbiology. Van Nostrand Reinhold. Co. Ltd. Berkshire (UK)
- DUCLUZEAU R., RAIBAUD P. (1979).** Ecologie microbienne du tube digestif. Masson. Paris
- DUBOS R., SCHAEGLER R.W., COSTELO R., COSTELLO R. (1963).** Composition, alteration, and effects of the intestinal flora. *Gastroenterology*; 22: 1322-1329.
- DUBOS R., SCHAEGLER R.W., COSTELO R., HOET P. (1985).** Indigenous, normal and autochthonous flora of the gastrointestinal tract. *J Exp Med*; 122:67-75.

EASMON C.S.F., TANNA A., MUNDAY P., DAWSON S. (1981). Group B streptococci - gastrointestinal organisms?. *J Clin Path*; 34: 921-924.

EASMON C.S.F., HASTINGS M.J.G., BLOWERS A., BLOXHAM B., DEELEY J., MARWOOD R., RIVERS R.P.A., STRINGER J. (1983). Epidemiology of group B streptococci: one year's experience in an obstetric and special care baby unit. *Br J Obstet Gynecol*; 90: 241-246.

EASMON C.S.F., HASTINGS M.J.G. (1985). GBS colonisation in mothers and babies. *Antibiot Chemother*; 35: 28-39

EASMON C.S.F. (1986). The carrier state: group B *Streptococcus*. *J Antimicrob Chemother*; 18: 59-65

EDLUND C., BERGAN T., JOSEFSSON K., SOLBERG R., NORD C.E. (1987a). Effect of norfloxacin on human oropharyngeal and colonic microflora and multiple-dose pharmacokinetics. *Scand J Infect Dis*; 19: 113-121.

EDLUND C., LIDBECK A., KAGER L., NORD C. E. (1987b). Comparative effect of enoxacin and norfloxacin on colonic microflora of healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother*; 31: 1846-1848.

EDLUND C., NORD C.E. (1988a). A review on the impact of 4-quinolones on the normal oropharyngeal and intestinal human microflora. *Infection*; 16: 12-16.

EDLUND C., LINDQVIST L., NORD C.E. (1988b). Norfloxacin binds to human fecal material. *Antimicrob Agents Chemother*; 32: 1869-1874.

EDWARDS M.S., BAKER C.J. (1990). *Streptococcus agalactiae* (Group B *Streptococcus*) p. 1554-1563. En: Mandell G.L., Douglas R.G., Bennet J.E. (eds), Principles and practice of infectious disease, 3rd ed. Churchill Livingstone, New York.

EICKHOFF T.C. (1979). Nosocomial respiratory tract infections: the gastrointestinal tract as reservoir, pp 5-11. En: van der Waaij D., Verhoef J. (eds): New criteria for antimicrobial therapy: maintenance of digestive tract colonization resistance. Excerpta Medica. Amsterdam. Oxford.

ELLIOTT J.P., FREEMAN R.K., DORCHESTER W. (1982). Short versus long course of prophylactic antibiotics in cesarea section. *Am J Obstet Gynecol*; 143: 740-744.

ENZENBERGER R., SHAH P.M., KNOTHE H. (1985). Impact of oral ciprofloxacin on the faecal flora of healthy volunteers. *Infection* ; 13: 273-275.

EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. (1987). Ceftazidime combined with a short or long course of amikacin for empirical therapy of

gram-negative bacteremia in cancer patients with granulocytopenia. *N Engl J Med*; 317: 1692-1698.

ERAS P., GOLDSTEIN M.J., SHERLOCK P. (1972). Candida infection of the gastrointestinal tract. *Medicine*; 80: 829-833.

FEKETY R., KIM K.A., BRON D. (1981). Treatment of antibiotic-associated colitis. Isolation of *Clostridium difficile* from the hospital environment. *Am J Med*; 70: 906-909.

FEKETY R., SILVA J., KAUFFMAN C. (1989). Treatment of *Clostridium difficile* antibiotic-associated colitis with oral vancomycin: Comparison of two dosage regimens. *Am J Med*; 86: 15-19.

FINEGOLD S.M., INGRAM-DRAKE L., GEE R., REINHARDT J., EDELSTEIN M.A.C., MacDONALD K., WEXLER. (1987). Bowel flora changes in humans receiving cefixime (CL 284,635) or cefaclor. *Antimicrob Agents Chemother*; 31: 443-446.

FINEGOLD S.M. (1970). Interaction of antimicrobial therapy and intestinal flora. *Am J Clin Nutr*; 23: 1466-1471.

FINEGOLD S.M., BARON E.J. (1989). *Diagnostico Microbiológico*. Panamericana S.A. (ed). Buenos Aires

FINEGOLD S.M. (1989). Classification and Taxonomy of Anaerobes. pp: 23-36. En: Finegold S.M. and George L.W. (eds). *Anaerobic Infections in Humans*. Academic Press Inc. San Diego. California

FLAHERTY J.P., WAITLE D., EDLIN B., GEORGE D., ARNOW P., O'KEEFE P. (1989). Multicenter, randomised trial of ciprofloxacin plus azlocillin versus ceftazidime plus amikacina for empiric treatment of febrile neutropenic patients. *Am J Med*; 87: 278-282.

FRANCIOSI R.A., KNOSTMAN J.D., ZIMMERMAN R.A. (1973). Group B streptococcal neonatal and infant infections. *J Pediatr*; 82: 707-718.

FRETER R. (1974). Interactions between mechanisms controlling the intestinal microflora. *Am J Clin Nutr*; 27: 1409-1416.

FRETER R. (1988). Mechanisms of bacterial colonization of the mucosal surfaces of the gut. En: Roth J.A.(ed), *Virulence mechanisms of bacterial pathogenes*. A.S.M. Washington.

FUBARA E.S., FRETER R. (1972). Availability of locally synthesized and systemic antibodies in the intestine. *Infect Immun*; 6: 965-981.

GARCIA M. (1991). Análisis de las políticas de antibióticos en hospitales españoles de 400 o más camas. Comunicación al VI Congreso de Medicina Preventiva e Infección Hospitalaria. Mérida.

GARDNER S.E., YOU M.D., LEEDS L.J., THOMPSON P.K., MASON E.O., CLARK D.J. (1979). Failure of penicillin to eradicate group B streptococcal colonization in the pregnant woman. *Am J Obstet Gynecol*; 135: 1062-1065.

GASTINNE H., WOLFF M., DELATOUR F., FEURISSON F., CHEVRET S. (1992). A controlled trial in intensive care units of selective decontamination of the digestive tract with nonabsorbable antibiotics. *N Engl J Med*; 326: 594-599.

GATELL J.M., GARCIA S., LOZANO L. SORIANO E., RAMON R., SANMIGUEL J.G. (1987). Perioperative cefamandole prophylaxis against infections. *J Bone Joint Surg*; 8: 1189-1193.

GELLERT M., MIZUUCHI K., O'DEA M.H., (1976). DNA gyrase. An enzyme that introduces superhelical turns into DNA. *Proc Natl Acad Sci USA*; 73: 3872-3876.

GEORGE W.L., SUTTER V.L., CITRON D. (1979). Selective and differential medium for isolation of *Clostridium difficile*. *J Clin Microbiol*; 9: 214-216.

GERDING D.N., PETERSON L.R., HUGHES C.E., BAMBERGER D.M., LARSON T.A. (1991). Extravascular antimicrobial distribution and the respective blood concentrations in humans. pp. 880-961. En: Lorian V. (ed), *Antibiotics in Laboratory Medicine*. 3rd. ed., Williams and Wilkins. Baltimore. U.S.A.

GHONEIM A.T.M., TANDON A.P., IONESCU M.I. (1982). Comparative study of cefamandole versus ampicillin plus cloxacillin: Prophylactic in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*; 33: 152-158.

GIPPONI M., SCIUTTO C., ACCORNERO L., BONASSI S., RASO C., VIGNOLO C., CAFIERO F (1985). Assessing modifications of the intestinal bacterial flora in patients on long-term oral treatment with bacampicillin or amoxycillin: A random study. *Chemother*; 4: 214-217.

GIULIANO M., BARZA M., JACOBUS N. V., GORBACH S.L. (1987). Effect of broad-spectrum parenteral antibiotics on composition of intestinal microflora of humans. *Antimicrob Agents Chemother*; 31: 202-206.

GIULIANO M., PANTOSTI A., GENTILE G., VENDITTI M., ARCESE W., MARTINO P. (1989). Effects on oral and intestinal microfloras of norfloxacin and perfloxacin for selective decontamination in bone marrow transplant patients. *Antimicrob Agents Chemother*; 33: 1709-1713.

GARCIA M. (1991). Análisis de las políticas de antibióticos en hospitales españoles de 400 o más camas. Comunicación al VI Congreso de Medicina Preventiva e Infección Hospitalaria. Mérida.

GARDNER S.E., YOU M.D., LEEDS L.J., THOMPSON P.K., MASON E.O., CLARK D.J.(1979). Failure of penicillin to eradicate group B streptococcal colonization in the pregnant woman. *Am J Obstet Gynecol*; 135: 1062-1065.

GASTINNE H., WOLFF M., DELATOUR F., FEURISSON F., CHEVRET S. (1992). A controlled trial in intensive care units of selective decontamination of the digestive tract with nonabsorbable antibiotics. *N Engl J Med*; 326: 594-599.

GATELL J.M., GARCIA S., LOZANO L. SORIANO E., RAMON R., SANMIGUEL J.G. (1987). Perioperative cefamandole prophylaxis against infections. *J Bone Joint Surg*; 8: 1189-1193.

GELLERT M., MIZUUCHI K., O'DEA M.H., (1976). DNA gyrase. An enzyme that introduces superhelical turns into DNA. *Proc Natl Acad Sci USA*; 73: 3872-3876.

GEORGE W.L., SUTTER V.L., CITRON D. (1979). Selective and differential medium for isolation of *Clostridium difficile*. *J Clin Microbiol*; 9: 214-216.

GERDING D.N., PETERSON L.R., HUGHES C.E., BAMBERGER D.M., LARSON T.A. (1991). Extravascular antimicrobial distribution and the respective blood concentrations in humans. pp. 880-961. En: Lorian V. (ed), *Antibiotics in Laboratory Medicine*. 3rd. ed., Williams and Wilkins. Baltimore. U.S.A.

GHONEIM A.T.M., TANDON A.P., IONESCU M.I. (1982). Comparative study of cefamandole versus ampicillin plus cloxacillin: Prophylactic in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*; 33: 152-158.

GIPPONI M., SCIUTTO C., ACCORNERO L., BONASSI S., RASO C., VIGNOLO C., CAFIERO F (1985). Assessing modifications of the intestinal bacterial flora in patients on long-term oral treatment with bacampicillin or amoxicillin: A random study. *Chemother*; 4: 214-217.

GIULIANO M., BARZA M., JACOBUS N. V., GORBACH S.L. (1987). Effect of broad-spectrum parenteral antibiotics on composition of intestinal microflora of humans. *Antimicrob Agents Chemother*; 31: 202-206.

GIULIANO M., PANTOSTI A., GENTILE G., VENDITTI M., ARCESE W., MARTINO P. (1989). Effects on oral and intestinal microfloras of norfloxacin and perfloxacin for selective decontamination in bone marrow transplant patients. *Antimicrob Agents Chemother*; 33: 1709-1713.

- GOBERNADO M., SANTOS M. (1987).** Disbacteriosis intestinal. p: 15-71. Lab. Rocador, (ed), Marabal, Madrid.
- GOBERNADO M., SANTOS M (1991).** Microflora humana normal. p. 1-12. En: Garcia J.L.(ed), Infecciones por anaerobios. Provenza, Barcelona, España.
- GOLDMANN D.A., HOPKINS C.C., KARCHMER A.W. (1977).** Cephalothin prophylaxis in cardiac valve surgery: A prospective, double-blind comparison of two-day and six-day regimen. *J Thorac Cardiovasc Surg*; 73: 470-479.
- GOLDSTEIN E.J.C., CITRON D.M., CORRADO M.L. (1987).** Effect of inoculum size on in vitro activity of norfloxacin against fecal anaerobic bacteria. Rationale for selective decontamination of the digestive tract. *Am J Med*; 18: 84-87.
- GORBACH S.L. (1984).** Estrogens, breast cancer, and intestinal flora. *Rev Infect Dis*; 6: 85-90.
- GORBACH S.L. (1989).** The role of cefalosporins in surgical prophylaxis. *J Antimicrob Chemother*; 23: 61-70.
- GORBACH S.L. (1991).** Profilaxis antibiótica en cirugía pag: 238-241. En: Perea E. (ed). Enfermedades infecciosas. Doyma. Barcelona.
- GORBACH S.L., CONDON R.E., CONTE J.E., KAISER B., LEDGER W.J., NICHOLS R.L. (1992).** Evaluation of new antiinfective drugs for surgical prophylaxis. *Clin Infect Dis*; 15: 313-338.
- GUERRANT R.L. (1990).** Principles and syndromes of enteric infection , p. 837-851. En: Mandell G.L., Douglas R.G., Bennett J.E. (eds), Principles and practice of infectious disease, 3rd ed. Churchill Livingstone, New York.
- GUGGENBICHLER J.P., KOFLER J. (1984).** Influence of third generation cephalosporins on aerobic intestinal microflora. *J Antimicrob Chemother*; 14: 67-70.
- GUGGENBICHLER J.P., KOFLER J., ALLERBERGER F. (1985).** The influence of third-generation cephalosporins on the aerobic intestinal flora. *Infection*; 13: 137-139.
- GUGLIELMO B.J., HOHN D.C., KOO P.J., HUNT T.K., SWEET R.L., CONTE J.E. Jr. (1983).** Antibiotic prophylaxis in surgical procedures: a critical analysis of the literature. *Arch Surg*; 118: 943-955.
- GUIOT H.F.L., van BROEK P. J., van MEER J. W. M., van FURTH R. (1983).** Selective antimicrobial modulation of the intestinal flora of patients with acute nonlymphocytic leukemia: A double-blind, placebo-controlled study. *J Infect Dis*; 147: 615-623.

- GUIOT H.F.L., van FURTH R. (1977).** Partial antibiotic decontamination. *Br Med J*; 1: 800-802.
- GUIOT H.F.L., van der MEER J. W. M., van FURTH R. (1981).** Selective antimicrobial modulation of human microbial flora: infection prevention in patients with decreased host defense mechanisms by selective elimination of potentially pathogenic bacteria. *J Infect Dis*; 143: 644-654.
- GUYTON A.C. (1984).** Aparato Gastrointestinal. pp: 933-969. En: Guyton A.C. (ed), *Tratado de Fisiología Médica*, 6th ed. Interamericana.
- HAHN D. M., SCHIMPF S.C., FORTNER C.L., SMYTH C., YOUNG V.M., WIERNIK P.H. (1978).** Infection in acute leukemia patients receiving oral nonabsorbable antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother*; 13: 958-964.
- HAIMDAHL A., NORD C.E. (1979).** Effect of phenoxymethylpenicillin and clindamycin in the oral, throat and faecal microflora on man. *Scand J Infect Dis*; 11: 233-242.
- HAIMDAHL A., NORD C.E., WEILANDER K. (1979).** Effect of bacampicillin on human mouth, throat and colon flora. *Infection*; 7: 446-451.
- HAIMDAHL A., NORD C.E., OKUDA K. (1980).** Effect of tinidazole on the oral throat and colon microflora of man. *Med Microbiol Immunol*; 168: 1-10.
- HAIMDAHL A., NORD C.E. (1982).** Effect of erythromycin and clindamycin on the indigenous human anaerobic flora and new colonization of the gastrointestinal tract. *Eur J Clin Microbiol*; 1: 34-38.
- HAIMDAHL A., NORD C.E. (1983).** Influence of doxycycline on the normal human flora and colonization of the oral cavity and colon. *Scand J Infect Dis*; 15: 293-302.
- HAIMDAHL A., NORD C.E. (1985).** Colonization of the oropharynx with pathogenic microorganisms-A potential risk factor for infection in compromised patients. *Chemother*; 4: 186-191.
- HANCOCK R.E.W. (1981).** Aminoglycoside uptake and mode of action. with special reference to streptomycin and gentamicin. *Antagonists and mutans. J Antimicrob Chemother*; 8: 249-251.
- HANDSFIELD H.H., HOOK E.W. III (1987).** Ceftriaxone for treatment of uncomplicated gonorrhoea: routine use of a single 125-mg dose in a sexually transmitted disease clinic. *Sex Transm Dis*; 14: 227-230.
- HANN I.M., PRENTICE H.G. (1984).** Infection prophylaxis in the patient with bone marrow failure. *Clin Haematol*; 13: 523-547

- HARES M.M., GRECA F., YOUNG D. (1982).** Failure of antimicrobial prophylaxis with cefoxitin or metronidazole and gentamicin in colorectal surgery. Is mannitol to blame? *J Hospital Infection*; 2: 127-33.
- HARTMAN B., TOMASZ A. (1981).** Altered penicillin-binding proteins in methicillin-resistant strains of *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*; 19: 726-735.
- HARRIS R.L., FAINSTEIN V., ELTING L. (1985).** Bacteremia caused by *Aeromonas hydrophila* in hospitalized cancer patients. *Rev Infect Dis*; 7: 314-320.
- HENTGES D.J. (1970).** Enteric pathogen - normal flora interactions. *Am J Clin Nutr*; 23: 1451-1456.
- HENTGES D.J. (1983).** Human intestinal microflora in health and disease. pp. 25-60. Academic Press. Londres.
- HENTGES D.J. (1987).** Protection against enteric infections by normal intestinal flora. *Infect Dis Newsletter*; 6: 17-26.
- HENTGES D.J. (1989).** Anaerobes as normal flora. pp. 44-49. En: Finegold S.M., Lance G. (eds). *Anaerobic Infections in Humans*. Academic Press Inc. San Diego. California.
- HOLDEMAN L.V., GOOD I.J., MOORE W.E.C. (1976).** Human fecal flora: variation in bacterial composition within individuals and a possible effect of emotional stress. *Appl Environ Microbiol*; 31: 359-375.
- HOLT H.A., LEWIS D.A., WHITE L.O., BASTABLE S.Y., REEVES D.S. (1986).** Effect of oral ciprofloxacin on the faecal flora of healthy volunteers. *Eur J Clin Microbiol*; 5: 201-205.
- HOOPER D.C., WOLFSON J.S., NG EY, SWARTZ M.N. (1987).** Mechanisms of action of and resistance to ciprofloxacin. *Am J Med*; 82: 90-92.
- HOPWOOD D.A., CHATER K.F. (1989).** Genetics of bacterial diversity. pp. 145-170. Academic Press. Londres.
- HOUANG E.T., MARPLES R.R., WEIR I. MOURANT A.J. DE SAXE M.J., SINGLETON B. (1986).** Problems in the investigation of an apparent outbreak of coagulase-negative staphylococcal septicaemia following cardiac surgery. *J Hosp Infect*; 8: 224-232.
- HOWES E.L. (1946).** Prevention of wound infection by the injection of nontoxic antibacterial substances. *Ann Surg*; 124: 268-76.

ISLAM A.K.M., THOMAS E. (1990). Faecal carriage of group B streptococci. *J Clin Path*; 33: 1006-10008.

JAEHDE U., SORGEL F., NABER K., REITER A., SEELMANN R. (1989). Gastrointestinal secretion ciprofloxacin (CIP) in healthy volunteers. In Program and Abstracts of the Twenty-Ninth Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Houston, TX, 1989. Abstract 202, p.134. ASM. Washington.

JANIN N., MEUGNIER H., DESNOTTES J. F., WOEHRLE R., FLEURETTE J. (1987). Recovery of pefloxacin in saliva and feces and its action on oral and fecal floras of healthy volunteers *Antimicrob Agents Chemother*; 31: 1665-1668.

JOHNSON P.R.E., LIU YIN J.A., TOOTH J.A. (1990). High dose intravenous ciprofloxacin in febrile neutropenic patients. *J Antimicrob Chemother*; 16: 101-107.

JONES P.G., BODEY G.P., SWABB E.A., ROSENBAUM B. (1984). Effect of aztreonam on throat and stool flora of cancer patients. *Antimicrob Agents Chemother*; 26: 941-943.

JONES R.N. (1985). Gram-positive superinfections following beta-lactam chemotherapy: the significance of the *Enterococcus*. *Infection*; 13: 81-88.

JUDSON F.N., EHRET J.M., HANDSFIELD H.H. (1983). Comparative study of ceftriaxone and spectinomycin for treatment of uncomplicated gonorrhoea in men. *Lancet*; 2: 67-70.

JUDSON F.N. (1986). Treatment of uncomplicated gonorrhoea with ceftriaxone: a review. *Sex Transm Dis*; 13: 199-202.

KAGER L., LJUNGDAHL I., MALMBORG A.S., NORD C.E. (1981a). Effect of tinidazole prophylaxis on the colonic microflora in patients undergoing colorectal surgery. *Scand J Infect Dis*; 26: 84-91.

KAGER L., LILJEQVIST L., MALMBORG A.S., NORD C.E. (1981b). Effect of clindamycin prophylaxis on the colonic microflora in patients undergoing colorectal surgery. *Antimicrob Agents Chemother*; 20: 736-740.

KAGER L., LJUNGDAHL I., MALMBORG A.S., NORD C.E., PIEPER R., DAHLGREN P. (1981c). Antibiotic prophylaxis with cefoxitin in colorectal surgery. *Ann Surg*; 193: 277-282.

KAGER L., LILJEQVIST L., MALMBORG A.S., NORD C.E., PEIPER R. (1982). Effects of ampicillin plus sulbactam on bowel in patients undergoing colorectal surgery. *Antimicrob Agents Chemother*; 22: 208-212.

- KAGER L., MALMBORG A.S., SJOSTEDT S., NORD C.E. (1983a).** Concentrations of ampicillin plus sulbactam in serum and intestinal mucosa and effects on the colonic microflora in patients undergoing colorectal surgery. *Eur J Clin Microbiol*; 2: 559-663.
- KAGER L., MALMBORG A.S., NORD C.E., SJOSTEDT S. (1983b).** The effect of piperacillin prophylaxis on the colonic microflora in patients undergoing colorectal surgery. *Infection*; 11: 251-254.
- KAGER L., MALMBORG A.S., NORD C.E., SJOSTEDT S. (1984).** Impact of single dose as compared to three dose prophylaxis with moxalactam on the colonic microflora in patients undergoing colorectal surgery. *J Antimicrob Chemother*; 14: 171-177.
- KAGER L., BRISMAR B., MALMBORG A.S., NORD C.E. (1985).** Effect of aztreonam on the colon microflora in patients undergoing colorectal surgery. *Infection* ; 13: 111-177.
- KAISER A.B. (1986).** Drug therapy: Antimicrobial prophylaxis in surgery. *N Engl J Med*; 315: 1129-38
- KAISER A.B., PETRACEK M.R., LEA J.W. 4th., KERNODLE D.S., ROACH A.C., ALFORD W.C. Jr., BURRUS G.R., GLASSFORD D.M. Jr., THOMAS C.S.Jr., STONEY W.S. (1987).** Efficacy of cefazolin, cefamandole, and gentamicin as prophylactic agents in cardiac surgery. *Ann Surg*; 206: 791-797.
- KAISER A.B. (1988).** Overview of cephalosporin prophylaxis. *Am J Surg* ; 155: 52-55.
- KAISER A.B. (1990).** Postoperative infections and antimicrobial prophylaxis, p. 2245-2257. In: Mandel G.L., Douglas R.G., Bennet J.E. (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 3th ed. Churchill Livingstone Inc. Broadway, New York.
- KAPPAS A., SHINAGAWA N., ARABI Y., THOMPSON H., BURDON D.W., DIMOCK F., GEORGE R.H., ALEXANDER-WILLIAMS J. KEIGHLEY M.R.B. (1978).** Diagnosis of pseudomembranous colitis. *Br Med J*; i: 675-8.
- KARCHMER A.W., ARCHER G.L., DISMUKES W.E. (1983).** *Staphylococcus epidermidis* causing prosthetic valve endocarditis: Microbiologic and clinical observations as guides to therapy. *Ann Intern Med*; 98:447-55.
- KARP J.E., MERZ W.G., HENDRICKSEN C., LAUGHON B., REDDEN T., BAMBERGER B.J., BARTLETT J.G., SARAL R., BURKE P.J. (1986).** Infection management during antileukemia treatment-induced granulocytopenia: The role for oral norfloxacin prophylaxis against infections arising from the gastrointestinal tract. *Scand J Infect Dis*; 48: 66-78.
- KARP J.E., MERZ W.G., HENDRICKSEN C., LAUGHON B., REDDEN T., BAMBERGER B.J., BARTLETT J.G., SARAL R., BURKE P.J. (1987).** Oral

- norfloxacin for prevention of Gram-negative bacterial infections in patients with acute leukemia and granulocytopenia. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*; 106: 1-6.
- KAWAI Y., MOROTONI M. (1978).** Intestinal enzyme activities in germfree, conventional, and gnotobiotic rats associated with indigenous microorganisms. *Infect Immun*; 19: 771-778.
- KAUFMAN Z., ENGELBERG M., ELIASHIV A., REISS R. (1984).** Systemic prophylactic antibiotics in elective biliary surgery. *Arch Surg*; 119: 1002-1004.
- KAUFMAN R.H. (1986).** Vulvovaginal candidiasis. A symposium. *J Reprod Med*; 31: 639-672.
- KEATING J.P., FRANK A.L., BARTON L.L. (1974).** Pseudomembranous colitis associated with ampicillin therapy. *Am J Dis Children*; 128: 369-370.
- KEIGHLEY M.R.B., BURDON D.W., ARABI Y., (1978).** Randomized controlled trial of vancomycin for pseudomembranous colitis and postoperative diarrhea. *Br Med J*; 2: 1667-1668.
- KERN W.V., MARKUS A., ANDRIOF E. (1994).** Bacteremia due to Fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* in two immunocompromised patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*; 13: 161-165.
- KERNODLE D.S., BARG N.L., KAISER A.B., (1988).** Low-level colonization of hospitalized patients with methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci and their emergence during surgical antimicrobial prophylaxis. *Antimicrob Agents Chemother*; 32: 202-208.
- KERVER A.J.H., ROMMES J.H., MEVISSSEN-VERHAGE E.A.E., HULSTAERT P.F., VOS A., VERHOEF J., WITTEBOL P. (1988).** Prevention of colonisation and infection in critically ill patients: A prospective randomized study. *Crit Care Med*; 16: 1087-1093.
- KAYSER F.M. (1985).** The quinolones: mode of action and mechanism of resistance. *Research and Clinical Forums*; 7: 17-27.
- KINI P.M., FRENANDEZ N.L., CAUSAY R.S. (1978).** Double-blind comparison of cefazolin and cephalothin in open-heart surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*; 77: 908-913.
- KLASTERSKY J., CAPPEL R., DANPAU D. (1972).** Clinical significance of in vitro synergism between antibiotics in gram-negative infections. *Antimicrob Agents Chemother*; 2: 240-242.

- KLASTERSKY J., HENSGENS C., MEUNIER-CARPENTIER F. (1976).** Comparative effectiveness of combinations of amikacin with penicillin G and amikacin with carbenicillin in gram-negative septicemia: Double-blind clinical trial. *J Infect Dis*; 134: 433-435.
- KLEMEMM P.(1979).** Fimbrial colonization factor CFA/1 protein from human enteropathogenic *Escherichia coli* strains. *FEBS Lett.*; 108: 107-110.
- KNOTHE H. y LEMBKE U. (1966).** The action of ampicillin and pivampicillin on the intestinal microflora of human. *Zentralbl Bakteriol Hyg I Abt*; 216: 234-243.
- KNOTHE H. and LEMBKE U. (1973).** The effect of ampicillin and pivampicillin on the intestinal microflora of man. *Zentralbl Bakteriol Hyg I Abt*; A 223: 324-332.
- KNOTHE H. (1976).** The influence of pivmecillinam on the human gut flora. *Arzneimittel Forschung (Drug. Res.)*; 26: 427-431.
- KNOTHE H., DETTE G.A., SHAH P.M. (1985).** Impact of injectable cephalosporins on the gastrointestinal microflora. *Infection*; 13: 126-133.
- KONEMAN E.W., ALLEN S.D., DOWELL V.R., SOMMERS H.M. (1980).** Color Atlas and textbook of Diagnostic Microbiology. Lippincott Company (ed). Philadelphia. E.E.U.U.
- KORHOMEN T.K., LEFFER H., SVANBORG-EDEN C (1981).** Binding specificity of piliated strains of *Escherichia coli* and *Salmonella typhimurium* to epithelial cells, *Saccharomyces cerevisiae* cells and erythrocytes. *Infect Immun*; 32: 796-804.
- KUNIN C.M. (1977).** Non surgical prophylaxis. *Jama*; 237: 1134-1137.
- KURRLE E., DEKKER A.W., GAUS W., HARALAMBIE E., KRIEGER D., ROZENBERG-ARSKA M., De VRIES-HOSPERS H.G., VAN DER WAAJ J. D. (1986)** (E.O.R.T.C. Gnotobiotic Project Group Writing Committee): Prevention of infection in acute leukemia: prospective randomized study on the efficacy of absorbable and nonabsorbable antimicrobial drugs. *Infection*; 14: 226-232.
- LAMBERT-ZECHOVSKY N., BINGEN E., PROUX M. C., AUJARD Y., MATHIEU H. (1984).** Effect of amoxicillin combined with clavulanic acid on the fecal flora of children. *Pathol Biol*; 32: 436-438.
- LAMBERT-ZECHOVSKY N., BINGEN E., AUJARD Y. and MATHIEU H. (1985).** Impact of cefotaxime on the faecal flora in children. *Infection*; 13: 140-144.
- LARSON H.E., PRICE A.B., HONOUR P. (1978).** *Clostridium difficile* and the aetiology of pseudomembranous colitis. *Lancet*; 1: 1063-1065.

- LAU W.K., YOUNG L.S., BLOCK R.E. (1977).** Comparative efficacy and toxicity of amikacin/carbenicillin versus gentamicin/carbenicillin in leukopenic patients. *Am J Med*; 62: 959-961.
- LEDINGHAM I. McA., ALCOCK S.R., EASTAWAY A.T., McDONALD J.C., McKAY I.C., RAMSAY G. (1988).** Triple regimen of selective decontamination of the digestive tract, systemic cefotaxime, and microbiological surveillance for prevention of acquired infection in intensive care. *Lancet*; i: 785-790.
- LEIGH D.A., REEVES D.S., SIMMONS K., THOMAS A.L., WILKINSON P.J. (1976).** Talampicilina: a new derivative of ampicillin. *Br Med J*; 1: 1378-1380.
- LEIGH D.A. (1979).** Pharmacology and toxicological studies with amoxycillin, talampicillin and ampicillin and a clinical trial of parenteral amoxycillin in serious hospital infections. *Drugs Exp Clin Res*; 5: 129-139.
- LEIGH D.A., EMMANUEL F.X.S., TIGHE C., HANCOCK P., BODDY S. (1985).** Pharmacokinetic studies of norfloxacin in healthy volunteers and effect on the faecal flora. pp. 1835-1836. *Proc. Int. Cong. Chemother 14 th, Kyoto.*
- LEIGH D.A., WALSH B., HARRIS K., HANCOCK P., TRAVERS G. (1988).** Pharmacokinetics of ofloxacin and the effect on the faecal flora of healthy volunteers. *J Antimicrob Chemother*; 22: 115-125.
- LEIGH D.A., WALSH B., LEUNG A., TAIT S., PEATEY K., HANCOCK P. (1990).** The effect of cefuroxime axetil on the faecal flora of healthy volunteers. *J Antimicrob Chemother*; 26 :261-268.
- LEON GIL C. (1991).** Descontaminación digestiva selectiva. Una realidad por definir. *Enf Infec y Microbiol Clin*; 9: 72-75.
- LEONARD F., ANDREMONT A., LECLERQ B., LABIA R., TANCREDE C. (1989).** Use of β -lactamase-producing anaerobes to prevent ceftriaxone from degrading intestinal resistance to colonization. *J Infect Dis*; 160: 274-280.
- LEVY S.B. (1982).** Microbial resistance to antibiotics: an evolving and persistent problem. *Lancet* i: 83-88.
- LEVY S.B. (1984).** Antibiotics resistant bacteria in food of man and animals, pp 525-531. En: Woodbine M. (ed). *Antimicrobials and agriculture.* Butterworth. London.
- LEVY S.B., MARSHALL B., SCHLUEDERBERG S., ROWSE D., DAVIS J. (1988).** High frequency of antimicrobial resistance in human fecal flora. *Antimicrob Agents Chemother*; 32: 1801-1806

- LEWIN C.S., SMITH J.T. (1986).** Detection of a third bacterial mechanism of ciprofloxacin and ofloxacin. *J Pharmacy and Pharmacology*; 38: 44-47
- LINCOLN K., LIDIN-JANSON G., WINBERG J. (1970).** Resistant urinary infections as a consequences of changes in the resistance pattern of fecal flora induced by antibiotics and hospital environment. *Br J Med*; 1: 305-309.
- LONG S.S., SWENSON R.M. (1977).** Development of anaerobic fecal flora in healthy newborn infant: *J Pediatr*; 91: 298-301.
- LYKKEGAARD NIELSEN M., MOESGAARD F., JUSTESEN T. (1981).** Wound sepsis after elective cholecystectomy: Restriction of prophylactic antibiotics to risk groups. *Scand J Gastroenterol*; 16: 937-940.
- MACROWIAK P.A. (1982).** The normal microbial flora. *N Engl J Med*; 307: 83-93.
- MANGELS J.L. (1992).** Anaerobic-Bacteriology. pp 2.1-2.12. En: Isenberg H.D. (ed) *Clinical Microbiology Handbook*. A.S.M. Massachusetts. Washington.
- MASCARENHAS A.F. (1991).** Antibiotic prophylaxis in biliary surgery. *Infection*; 19: 456-458.
- MASON E.O., WONG P., BARRET F.F. (1976).** Evaluation of four methods for detection of group B streptococcal colonization. *J Clin Microbiol*; 4: 429-431.
- MATSUHASHI S., KAMIRYO T., BLUMBERG P.M. (1974).** Mechanism of action and development of resistance to a new amidino penicillin. *J Bacteriol*; 117: 578-587.
- MAYER K.H., OPAL S.M., MEDEIROS A.A. (1990).** Mechanisms of antibiotic resistance, p. 218-228. En: Mandel G.L., Douglas R.G., Bennet J.E. (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 3th ed. Churchill Livingstone Inc. Broadway, New York.
- Mc ENIRY D.W., GORBACH S.L. (1987).** Cephalosporins in Surgery: Prophylaxis and therapy. *Drug*; 2: 216-239
- MEAD P.J., HARRIS R.E. (1978).** The incidence of group B hemolytic *Streptococcus* in antepartum urinary tract infections. *Obstet Gynaecol*; 51: 412-414.
- MEIJER-SEVERS G.J., van SANTEN E., VRIES-HOSPERS H.G. (1990).** Low-dose ciprofloxacin for selective decontamination of the digestive tract in human volunteers. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*; 9: 285-287.
- MENTZING L.O., RINGERTZ O. (1968).** *Salmonella* infection in tourists. 2. Prophylaxis against salmonellosis. *Acta Pathol Microbiol Scand*; 74: 405-410.

- MICKELSON C. (1956).** Intestinal synthesis of vitamins in the nonruminant. *Vitam Horm*; 14: 1-95.
- MIDTVEDT T. (1987).** Influence of ofloxacin on the Faecal Flora. *Drugs*; 34: 154-158.
- MIDTVEDT T. (1990).** The Influence of quinolones on the faecal flora. *Scand J Infect Dis*; 68: 14-18.
- MISSET B., KITZIS M.D., CONSCIENCE G., GOLDSTEIN F.W., FOURRIER A., and CARLET J. (1994).** Mechanisms of failure to decontaminate the gut with polymixin E, gentamicin B in patients in intensive care. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*; 13: 165-171.
- MITTERMAYER H. W. (1983).** The effect of amoxycillin and amoxycillin plus clavulanic acid on human bowel flora, pp. 125-133. In : Croydon E.A.P., M.F. Michel (eds) "Augmentin: Clavulanate-potentiated Amoxycillin." Excerpta Medica. Amsterdam.
- MOELLERING R.C. Jr., WENNERSTEIN C., WEINBERG A.N. (1971).** Studies on antibiotic synergism against enterococci: I. Bacteriologic studies. *J Lab Clin Med*; 77: 821-825.
- MOELLERING R.C. Jr., SWARTZ M.N. (1976).** The newer cephalosporins. *N Engl J Med*; 294: 24-28.
- MOELLERING R.C. Jr. (1978).** Monotherapy with expanded-spectrum cephalosporins for empiric treatment of serious infectious diseases, p. 49-60. En: Hoepelman I.M., Moellering R.C. Jr. (eds). *New Directions in Cephalosporins Therapy: The Expanded Spectrum Cephalosporins*. Winchester. UK.
- MOGG G.A.G., KEIGHLEY M.R.B., BURDON D.W., ALEXANDER-WILLIAMS J., YOUNGS D., JOHNSON M., BENTLY S., GEORGE R. (1979).** Antibiotic associated colitis: a review of 66 cases. *British J of Surgery*; 66: 738-742.
- MOORE W.E.C., HOLDEMAN L.V. (1974).** Human fecal flora: the normal flora of 20 Japanese-Hawaiians. *Appl Microbiol*; 27: 961-979.
- MORRIS D., FABRICIUS P.J., AMBROSE N.S., SCAMMEL B., BURDON D.W., KEIGHLEY M.R.B. (1984).** A prospective randomised trial to determine whether addition of metronidazole is needed with latamoxef for prophylaxis in colorectal surgery. *J hospital infection*; 10: 125-142.
- MUERS M.F., ARNOLD A.G., SLEIGHT P. (1981).** Prophylactic antibiotics for cardiac pacemaker implantation: A prospective trial. *Br Heart J*; 46: 539-44.
- MULLIGAN M.E., CITRON D.M., McNAMARA B.T., FINEGOLD S.M. (1982).** Impact of cefoperazone therapy on faecal flora. *Antimicrob Agents Chemother*; 22:

226-230.

MULLIGAN M.E., CITRON D., GABAY E., KIRBY B.D., GEORGE W.L. FINEGOLD S.M. (1984). Alterations in human fecal flora, ingrowth of *Clostridium difficile*, related to cefoxitin Therapy. *Antimicrob Agents Chemother*; 26: 343-346.

MURDOCH D.A., GIBBS S., PRICE C.G.A., EASTMON S., FRANKLIN J., LISTER.A., TABAQCHALI S. (1990). Effect of ceftazidime and gentamicin on the oropharyngeal and faecal flora of patients with haematological malignancies. *J Antimicrob Chemother*; 26: 418-428.

MURRAY B.E. (1989). Impact of fluoroquinolones on the gastrointestinal flora. *Rev Infect Dis*; 11: 1372-1378.

MYEROWITZ P.D., CASWEL K., LINDSAY W.G., NICOLOFF D.M. (1977). Antibiotic prophylaxis for open-heart surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*; 73: 625-632.

MYLOTTE J.M., WHITE D., McDERMOTT C., HOLDAN C. (1989). Nosocomial bloodstream infection at a veterans hospital; 1979 to 1987. *Infection Control and Hospital Epidemiology*; 10: 455-64

NEU H.C., LABTHAVIKUL P. (1982). Antibacterial activity and beta-lactamase stability of ceftazidime, an aminothiazolyl cephalosporin potentially active against *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*; 21: 11-18.

NILSSON-EHLE I., NORD C.E. and URSING B. (1985). Ceftriaxone: Pharmacokinetics and effect on the intestinal microflora in patients with acute bacterial infections. *Scand J Infect Dis*; 17: 77-82.

NOBLE W.C. (1975). Skin as a microhabitat. *Postgrad Med J*; 51: 151-156

NOBLE W.C. (1981). Microbiology of human skin. p. 362-365. Lloyd-Luke Medical Books, 2nd ed. London.

NORD C.E., DELIN C., BERGAN T., JOHANSEN S., KOLSTAD I.M., THORSTEINSSON S.B. (1984a). The effect of ciprofloxacin on oropharyngeal and colon microflora. *Research and Clinical forums*; 7: 89-94.

NORD C.E., HEIMDAHL A., KAGER L., MALMBORG A.S. (1984b). The impact of different antimicrobial agents on the normal gastrointestinal microflora of humans. *Rev Infect Dis*; 6: 270-275.

NORD. C.E., KAGER L., PHILIPSON A., STIERNSTEDT G. (1984c). Impact of imipenem/cilastatin therapy on faecal flora. *Eur J Clin Microbiol*; 3: 475-477.

- NORD. C.E., KAGER L., HEIMDAHL. (1984d).** Impact of antimicrobial agents on the gastrointestinal microflora and the risk of infections. *Am J Med*; 76: 99-106.
- NORD C.E., BERGAN T., AASE S. (1986).** Impact of azlocillin on the colon microflora. *Scand J Infect Dis*; 18: 163-166.
- NORD. C.E., HEIMDAHL A., LUNDBERG C., MARKLUND G. (1987).** Impact of cefaclor on the normal human oropharyngeal and intestinal microflora. *Scand J Infect Dis*; 19: 681-685.
- NORD C.E. (1988a).** Laboratory diagnosis and clinical implications of *Clostridium difficile* associated diseases. *Royal Soc. Med. Proc*, in pres.
- NORD C.E., MOVIN G., STALDERG D. (1988b).** Impact of cefixime on the normal intestinal microflora. *Scand J Infect Dis*; 20: 547-522.
- NORD C.E. (1988c).** Effect of new quinolones on the human gastrointestinal microflora. *Rev Infect Dis*; 10: 193-196.
- NORD C.E. (1989).** Effect of antimicrobials on human flora. pp: 55-80. En: Finegold S.M. and George L.W. (eds). *Anaerobic Infections in Humans*. Academic Press Inc. San Diego. California.
- NORD. C.E., BRISMAR B., KASHOLM-TENGVE B., TUNEVALL G. (1992).** Effect of piperacillin/tazobactam therapy on intestinal microflora. *Scand J Infect Dis*; 24: 209-213.
- NORDEN C.W. (1983).** A critical review of antibiotic prophylaxis in orthopedic surgery. *Rev Infect Dis*; 5: 928-32.
- NORRIS S., MANDELL G.L. (1988).** The quinolones: History and overview, p. 1-22. In Andriole V.T.(ed). *The Quinolones*: Academic Press. London.
- NORRIS S., NIGHTINGALE C.H., MANDELL G.L. (1990).** Tables antimicrobial agent pharmacology, p. 434-460. En: Mandell G.L., Douglas R.G. Bennett J.E. (eds), *Principles and Practice of infectious diseases*. 3th ed. Churchill Livingstone Inc. Broadway, New York.
- O'GORMAN D.J., FENNELLY J.J., GANNON M. (1984).** A study of combination therapy with ceftazidime and gentamicin in immunosuppressed patients with fever. Abstracts from the fourth Mediterranean Congress of Chemotherapy. Rhodos. Abstract 178, p. 105.
- OLSON B., WEINSTEIN R.A., NATHAN C., CHAMBERLIN W., KABINS S.A.(1985).** Occult aminoglycoside resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: Epidemiology and implications for therapy and control. *J Infect Dis*; 152: 769-774

- PARRY M.F., SMEGO D.A., DIGIOVANNI M.A. (1988).** Hepatobiliary kinetics and excretion of ciprofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother*; 32: 982-985.
- PASHBY N.L., BOLTON R.P., SHERRIFF R.J. (1979).** Oral metronidazole in *Clostridium difficile* colitis. *Br Med J*; 1: 1605-1606.
- PASS M.A., GRAY B.M., KHARE S., DILLON H.C. (1979).** Prospective studies of group B streptococcal infections in infants. *J Pediatr*; 95: 437-443.
- PECQUET S., ANDREMONT A., TANCREDE C. (1986).** Selective antimicrobial modulation of the intestinal tract by norfloxacin in human volunteers and in gnotobiotic mice associated with a human fecal flora. *Antimicrob Agents Chemother*; 29: 1052-1077.
- PECQUET S., ANDREMONT A., TANCREDE C. (1987).** Effect of oral ofloxacin on fecal bacteria in human volunteers. *Antimicrob Agent Chemother*; 31: 124-125.
- PECQUET S., RAVOIRE S., ANDREMONT A. (1990).** Faecal excretion of ciprofloxacin after a single oral dose and its effect on faecal bacteria in healthy volunteers. *J Antimicrob Chemother*; 26: 125-129.
- PEIKIN S.R., GOLDIBINI J., BARLETT J.G. (1980).** Role of *Clostridium difficile* in a case of nonantibiotic-associated pseudomembranous colitis. *Neth J Surg*; 34:81.
- PESTKA S. (1977).** Inhibitors of protein synthesis, p. 467. In Weissback H., Pestka S., eds. *Molecular Mechanisms of Protein Synthesis*. Academic Press. New York.
- PEZZLO M. (1992).** Aerobic-Bacteriology. pp 1.1-i.20. En: Isenberg H.D. (ed) *Clinical Microbiology Handbook*. A.S.M. Massachusetts. Washington
- PHILLIPS I., KING A., SHANNON K. (1988).** In vitro properties of the quinolones, p. 83-117. In: Andriole V.T. (ed). *The Quinolones*. Academic Press. London.
- PHILPOTT-HOWARD J.N., BARKER K.F., WADE J.J., KACZMARSKI R.S., SMEDLEY J.C., MUFTI G.J. (1990).** Randomized multicentre study of ciprofloxacin and azlozillin versus gentamicin and azlocillin in the treatment of febrile neutropenic patients. *J Antimicrob Chemother*; 26: 89-99.
- PICCART M., KLASTERSKY J., MEUNIER F. LAGAST H., VAN LAETHEM Y., WEERTS D. (1984).** Single-drug versus combination empirical therapy for gram-negative bacillary infections in febrile cancer patients with and without granulocytopenia. *Antimicrob Agents Chemother*; 26: 870-875.
- PIZZO P.A. (1983).** Antimicrobial prophylaxis in the immunosuppressed cancer patient, p. 153-185. En: Remington J.A., Swartz M.N. (eds). *Current Clinical Topics in infectious Diseases*. Vol 4, McGraw-Hill. Nueva York.

PIZZO P.A., HATHORN J.W., HIEMENZ J., BROWNE M., COMMERS J., COTTON D., GRESS J., LONGO D., MARSHALL D., McKNIGHT J. (1986). A randomized trial comparing ceftazidime alone with combination antibiotic therapy in cancer patients with fever and neutopenia. *N Engl J Med*; 315: 552-558.

POLIKARPOV N.A., SHILOV V.M., ZUBKOV M.N., FURLETOVA N.M., KUCHKOVA G.A. (1986). Biological properties of opportunistic enterobacteria isolated from healthy persons and from patients with intestinal dysbacteriosis. *Microbiol Epidemiol Immunobiol*; 2: 34-38

PREISLER H.D., GOLDSTEIN I.M., HENDERSON E.S. (1970). Gastrointestinal "sterilization" in the treatment of patients with acute leukemia. *Cancer*; 20: 1076-1081.

PREVOT M.E., ANDREMONT A., SANCHO-GARNIER H., TANCREDE C. (1986). Epidemiology of intestinal colonization by members of the family enterobacteriaceae resistant to cefotaxime in a Hematology-Oncology Unit. *Antimicrob Agents Chemother*; 30: 945-947.

PRICE D.J.E., SLEIGH J.D. (1970). Control of infection due to *Klebsiella aerogenes* in a neurosurgical unit by withdrawal of all antibiotics. *Lancet*; 2: 1213.

QUE J.U., CASEY S.W., HENTGES D.J. (1986). Factors responsible for increased susceptibility of mice to intestinal colonization after treatment with streptomycin. *Infect Immun*; 53: 116-23.

RATCLIFFE N.T., SMITH J.T. (1984). Ciprofloxacin and ofloxacin exhibit a rifampicin-resistant bactericidal mechanism not detectable in other 4-quinolone antibacterial agents. *J Pharmacy and Pharmacology*; 36: 59-62.

REEVES D.S. (1986). The effect of quinolone antibacterials on the gastrointestinal flora compared with that of other antibacterials. *J Antimicrob Chemother*; 18: 89-102

REGAMEY C., LIBKE R.D., ENGELKING E.R. (1975). Inactivation of cefazolin, cephaloridine, and cephalothin by methicillin-sensitive and methicillin-resistant strains of *Staphylococcus aureus*. *J Infect Dis*; 131: 291-4.

RIFKIN G.D., FEKETY F.R., SILVA J. (1977). Antibiotic-induced colitis: Implication of a toxin neutralized by *Clostridium sordelli* antitoxin. *Lancet*; 2: 1103.

REISSIG J.L. (1977). Microbial interactions, p. 25-56. Chapman & Hill. Reissig J.L. (eds). Londres.

RIAL D.R., HALEBIAN S., FINEGOLD S.M. (1981). Bacterial interference between *Clostridium difficile* and normal fecal flora. *J Infect Dis*; 3: 470-475.

- RIAL D.R. (1984).** Interactions among microorganisms of the indigenous intestinal flora and their influence on the host. *Rev Infect Dis*; 6: 73-79.
- RODDY R.E., HANDSFIELD H.H., HOOK E.W. III (1986).** Comparative trial of single-dose ciprofloxacin and ampicillin plus probenecid for treatment of gonococcal urethritis in men. *Antimicrob Agents Chemother*; 13: 169-171.
- ROLFE R.D., HALEBIAN S., FINEGOLD S.M. (1981).** Bacterial interference between *Clostridium difficile* and normal faecal flora. *J Infect Dis*; 143: 470-475.
- ROLFE R.D. (1984).** Interactions among microorganisms of the indigenous intestinal flora and their influence on the host. *Rev Infect Dis*; 6: S73-S79
- ROLLASON T.P., STONE J., RHODES J.M. (1984).** Spiral organisms in endoscopic biopsies of the human stomach. *J Clin Pathol*; 37: 23-26.
- ROSS P. W. (1984).** Group B *Streptococcus*. Profile of an organism. *J Med Microbiol*; 18: 139-166.
- ROTINI V.O., DUERDEN B.L. (1981).** The development of bacterial flora in normal neonates. *J Med Microbiol*; 14: 51-62.
- ROZENBERG-ARSKA M., DEKKER A. W. and VERHOEF J. (1985).** Ciprofloxacin for selective decontamination of the alimentary tract in patients with acute Leukemia during remission induction treatment: The effect on fecal flora. *J Infect Dis*; 152: 104-107.
- RYAN C.A. NICKELS M.K., HARGRETT-BEAN N.T. (1987).** Massive outbreak of antimicrobial-resistant salmonellosis traced to pasteurized milk. *Jama*; 258: 3269-3274.
- SABATH L.D., WILCOX C., GARNER C. (1973).** In vitro activity of cefazolin against recent clinical bacterial isolates. *J Infect Dis*; 128: 320-326.
- SANDUKY W.R. (1980).** Use of prophylactic in surgical patients. *J Clin North Am*; 1: 60-61.
- SARKANY I., GAYLARDE C.C. (1986).** Bacterial colonisation of the skin of the newborn. *J Pathol Bacteriol*; 95: 115-122.
- SAWA K., KOBAYASHI T., KOUNO H., WATANABE K., UENO K. NAKASHIMA M. (1985).** The effect of ceftixime on bacterial flora in the intestinal tracts of healthy male volunteers. *Chemotherapy* ; 33: 169-180.
- SCHIMPF S.C., YOUNG V.M., GREEN W.H., VERMEULEN G.D., MOODY M.R., WIERNICK P.H. (1972).** Origin of infection in acute non-lymphocytic leukemia: Significance of hospital acquisition of potential pathogens. *Ann Intern Med*; 77: 707-714.

- SCHRAGER J. (1970).** The chemical composition and function of gastrointestinal mucus. *Gut*; 11: 450-451.
- SCULLY B. E., M. B., KETHY JULES B. CH., M. D., NAIXUNCHIN, M. D., NEU H.C., M. D. (1987).** Effect of ciprofloxacin on fecal flora of patients with cystic fibrosis and other patients treated with oral ciprofloxacin. *Am J Med*; 82: 336-338.
- SCHRANK G.D., VERWEY W. F., (1976).** Distribution of cholera organisms in experimental *Vibrio cholerae* infections: Proposed mechanisms of pathogenesis and antibacterial immunity. *Infec Immun* ; 13: 195-201.
- SHAAH A.J., DRUSANO G.L., WARREN J. W., TENNEY J.H., CAPLAN E.S. (1981).** Cefoxitin-resistant facultative or aerobic Gram-negative bacilli in infections associated with the gastrointestinal tract. *Ann. Intern. Med*; 94: 470-488.
- SHAH P.M., SAMMANN A., SCHÄFER V., SECZENDI M., KNOTHE H. (1988).** Fleroxacin: safety, tolerance and effect on the faecal flora of healthy volunteers. *J Antimicrob Chemother*; 22: 209-213.
- SHAPIRO M., TOWNSEND T.R., ROSNER B., KASS E.H. (1979).** Use of antimicrobial drugs in general hospitals : patterns of prophylaxis. *N Engl J Med*; 301: 351-355.
- SILVA J., BATTS D.H., FEKETY R. (1981).** Treatment of *Clostridium difficile* colitis and diarrhea with vancomycin. *Am J Med*; 71: 815-820.
- SILVA M., CORNICK N.A., GORBACH S.L. (1989).** Suppression of colonic microflora by cefoperazone and evaluation of the drug as potential prophylaxis in bowel surgery. *Antimicrob Agents Chemother*; 33: 835-838.
- SIMILA S., KUVALAINEN K., MABELA P. (1976).** Pseudomembranous colitis after amoxicillin. *Lancet*; i: 317-318.
- SKINNER F.A., CARR J.C. (1974).** The normal microbial flora of man, p. 15-38. Skinner F.A., Carr J.C. (eds). Academic Press. Londres.
- SLAMA T.G., SKLAR S.J., MISINSKI J. (1986).** Randomized comparison of cefamandole, cefazolin and cefuroxime prophylaxis in open-heart surgery. *Antimicrob Agents Chemother*; 206: 744-747.
- SLEIJFER D.TH., MULDER N. H., VRIES-HOSPERS H.G., FIDLER V., NIEWEG H.O., VAN DER WAAIJ D., VAN SAENE H.K.F. (1980).** Infection prevention in granulocytopenic patients by selective decontamination of the digestive tract. *Europ J Cancer*; 16: 859-869.

- SMITH C.R. (1982).** Cefotaxime and cephalosporins: adverse reactions in perspective. *Rew infect Dis*; 4: 481-488.
- SMITH J.T. (1984).** Awakening the slumbering potential of 4-quinolone antibacterials. *Pharmaceutical J*; 233: 299-305.
- SMITH J.T. (1986).** The mode of action of 4-quinolones and possible mechanisms of resistance. *J Antimicrob Chemother*; 18: 21-29.
- SOBEL J.D. (1986).** Recurrent vulvovaginal candidiasis. A prospective study of the efficacy of maintenance ketoconazole therapy. *N Engl J Med*; 315: 1455-1459.
- SPEEKENBRINK A.B.J., ALCOCK S.R., FORRESTER J., PARROTT D.M.V. (1987).** The effect of selective decontamination of the digestive tract with the addition of systemic cefotaxime on the aerobic faecal flora of mice. *Epidem Inf*; 98: 385-395.
- SPRATT B.G. (1977).** Properties of the penicillin-binding proteins of *Escherichia coli* K12. *Eur J Biochem*; 72: 341-352.
- SPRUNT K., REDMAN W. (1968).** Evidence suggesting importance of role of interbacterial inhibition in maintaining balance of normal flora. *Ann Intern Med*; 68: 579-590.
- STARK P.L., LEE A. (1982).** The microbial ecology of the large bowel of breast-fed infants and formula-fed infants during the first year of life. *J Med Microbiol*; 15: 189-203.
- STORRING R. A., JAMESON B., McELWAIN T.J., WILTSHAW E. (1987).** Oral non-absorbed antibiotics prevent infection in acute nonlymphoblastic leukaemia. *Lancet*; i: 837-840.
- STOUTENBEEK C.P., VAN SAENE H.K.F., MIRANDA D.R., ZANDSTRA D. F. (1984).** The effect of selective decontamination of the digestive tract on colonization and infection rate in multiple trauma patients. *Intensive Care Med*; 10: 185-192.
- STOUTENBEEK C.P., VAN SAENE H.K.F., MIRANDA D.R., ZANDSTRA D. F., LANGREHR D. (1987).** The effects of oropharyngeal decontamination using topical non-absorbable antibiotics on the incidence of nosocomial respiratory tract infections in multiple trauma patients. *J Trauma*; 27: 357-363.
- STYRT B., GORBACH S.L. (1988).** Prophylactic antibiotics for bowel surgery. pp 268-308. En: Remington J.C., Swartz M.N. (eds). *Current Clinical Topics in infectious diseases*. Vol 3, Mc Graw-Hill. Nueva York.
- SUTER V.L., KWOK Y.-Y., BULKACZ J. (1985).** Comparative activity of ciprofloxacin against anaerobic bacterial. *Antimicrobial Agents Chemother*; 27: 427-428.

- SUTTER V.L., CITRON D.M., EDELSTEIN M.A.C., FINEGOLD S.M. (1986).** Wadsworth Anaerobic Bacteriology Manual, p.1-69. Satar Publishing Company. Belmont, Los Angeles, California.
- T-ZECHOVSKY N., BINGEN E., PROUX M. C., AUJARD Y., MATHIEU H. (1984).** Effects of cefoperazone on children's fecal flora. *Pathol Biol*; 32: 439-442.
- TAGG J.R., DAJANI A.S., WANNAMAKER L.W. (1976).** Bacteriocins of gram-positive bacteria. *Bacteriolog Rev*; 40: 722-756.
- TANCREDE C.H. and ANDREMONT A.O. (1985).** Bacterial tranlocation and gram-negative bacteremia in patients with hematological malignancies. *J Infect Dis*; 152: 99-103.
- TANNOCK G.W., SAVAGE D.C. (1976).** Indigenous microorganisms prevent reduction in fecal size induced by *Salmonella typhimurium* in vaccinated gnotobiotic mice. *Infec Immun*; 13: 195-207.
- TAYLOR N.S., THORNE G.M., BARLETT J. G. (1981).** Comparison of two toxins produced by *Clostridium difficile*. *Imfect Immun*; 34 : 1046-1048.
- TEDESCO F., MARHAM R., GURWITH M. (1978).** Oral vancomycin for antibiotic-associated pseudomembranous colitis. *Lancet*; 2: 226-230.
- THE MEDICAL LETTER (1981):** Profilaxis antimicrobiana en cirugia. *Med Letter*; 11: 99-103.
- THOMPSON G.R., TREXLER P.C. (1971).** Gastrointestinal structure and funtion in germ-free or gnotobiotic animals. *Gut*; 12: 230-235.
- THOMPSON R.L., WRIGHT A.J. (1983).** Cephalosporin antibiotics. *Mayo Clin Proc*; 58: 79-87.
- TOMASZ A., WAKS S. (1975).** Enzyme replacement in a bacterium: phenotypic correction by the experimental introduction of the wild type enzyme into a live enzyme defective mutant pneumococcus. *Biochem Biophys Res Commun*; 65: 1311-1319.
- TOMASZ A., HOLTJE S.V. (1977).** Murein hydrolases and the lytic and killing action of penicillin, pp. 209-215. In: Schiessinger D. (ed). *Microbiology 1977*. A.S.M. Washington, DC.
- TOMASZ A. (1979).** The mechanism of the irreversible antimicrobial effects of penicillins: how the β -lactam antibiotics kill and lyse bacteria. *Annu Rev Microbiol*; 33: 113-137.

- TOMASZ A. (1982).** Penicillin-binding proteins in bacteria. *Ann Intern Med*; 96: 502-504.
- TOMASZ A. (1986).** Penicillin-binding proteins and the antibacterial effectiveness of β -lactam antibiotics. *Rev Infect Dis*; 8: 260-278.
- TWUM-DANSO (1992).** Microbiology of postoperative wound infection: A prospective study of 1770 wounds. *J Hosp Infect*; 21: 29-37.
- USHIJIMA T., OZAKI Y. (1986).** Potent antagonism of *Escherichia coli*, *Bacteroides ovatus*, *Fusobacterium variun* and *Enterococcus faecalis*, alone or in combination, for enteropathogens in anaerobic continuous flow cultures. *J Med Microbiol*; 22: 157-163.
- UTTLEY A.H.C., COLLINS C.H., NAIDOO J. (1988).** Vancomycin-resistant enterococci. *Lancet*; 1: 57-58.
- WALLIN J., FORSGREN A. (1975).** Group B streptococci in venereal disease clinic patients. *Br J Vener Dis*; 51: 401-404.
- VAN DER BOGAARD A.E.J.M., WEIDEMA W.F. (1986).** Recolonization and colonization resistance of large bowel after three methods of preoperative preparation of the gastrointestinal tract for elective colorectal surgery. *J Hyg*; 97: 49-59.
- VAN DER WAAIJ D., BERGHUIS-de VRIES J. M., LEKKERKERK van der WEES J.E.C. (1971).** Colonization resistance of the digestive tract in conventional and antibiotic-treated mice. *J Hyg*; 69: 405-411.
- VAN DER WAAIJ D. (1972a).** Gut resistance to colonization: Clinical usefulness of selective use of orally administered antimicrobial and antifungal drug, p.73-85. En: Klustersky J (ed). *Infections in Cancer patients*. Raven Press. Nueva York.
- VAN DER WAAIJ D., BERGHUIS-VRIES J. M., LEKKERKERK van der WEES J.E.C. (1972b).** Colonization resistance of the digestive tract of mice during systemic antibiotic treatment. *J Hyg*; 70: 605-610.
- VAN DER WAAIJ D., VOSSEN J.M., KORTHALS ALTES C., HARTGRINK C. (1972c).** Reconventionalization following antibiotic decontamination in man and animals. *American J Clin Nutrition*; 30: 1887-95.
- VAN DER WAAIJ D., BERGHUIS-de VRIES J. M. (1974a).** Determination of the colonization resistance of the digestive tract of individual mice. *J Hyg*; 72: 379-387.
- VAN DER WAAIJ D., BERGHUIS-de VRIES J. M. (1974b).** Selective elimination of Enterobacteriaceae species from the digestive tract in mice and monkeys. *J Hyg*; 72: 205-211.

VAN DER WAAIJ D., TIELEMANS-SPELTIE T.M., de ROUCK-HOUBEN A.M.J. (1977). Infection by and distribution of biotypes of Enterobacteriaceae species in leukaemia patients treated under ward conditions and in units for protective isolation in seven hospital in Europe. *Infection*; 5: 188-194.

VAN DER WAAIJ D. (1979a). Colonization resistance of the digestive tract as a major lead in the selection of antibiotics for therapy, p. 271-280. En: van der Waaij D., Verhoef J. (eds) :New criteria for antimicrobial therapy: maintenance of digestive tract colonization resistance. Excerpta Médica. Amsterdam. Oxford.

VAN DER WAAIJ D., VERHOEF J. (1979b). New criteria for antimicrobial therapy: maintenance of digestive tract colonization resistance. Excerpta Médica. Amsterdam

VAN DER WAAIJ D. (1982a). Colonization resistance of the digestive tract. Clinical consequences and complications *J Antimicrob Chemother*; 10: 263-270.

VAN DER WAAIJ D. (1982b). The digestive tract in immunocompromised patients: importance of maintaining its resistance to colonization, especially in hospital inpatients and in those taking antibiotics, p. 104-118. In: Sabath L.D. (ed): Action of antibiotics in patients. Hans Huber Publishers. Bern. Stuttgart, Vienna.

VAN DER WAAIJ D. (1983). Colonization pattern of the digestive tract by potentially pathogenic microorganisms: Colonization-controlling mechanisms and consequences for antibiotic treatment. *Infection* 11: 90-92.

VAN DER WAAIJ D. (1985). Selective decontamination of the digestive tract with oral aztreonam and temocillin. *Rev Infect Dis*; 7: 628-634.

VAN DER WAAIJ D., VRIES-HOSPERS H.G. and WELLING G. W.(1986). The influence of antibiotics on gut colonization. *J Antimicrob Chemother*; 18: 155-158

VAN DER WAAIJ. (1988). Evidence of immunoregulation of the composition of intestinal microflora and its practical consequences. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*; 7: 103-106.

VAN DER VALL E., VERKOOYEN R.P., MINTJES-DE GROOT J., OOSTINGA J., VAN DIJK A., HUSTINX W.N., VERBRUGH H.A. (1992). Prophylactic ciprofloxacin for catheter-associated urinary-tract infection. *Lancet* ; 339: 946-951.

VAN SAENE H.K.F., LEMMENS S.E.B., van SAENE J.J.M. (1988). Gut decontamination by oral ofloxacin and ciprofloxacin in healthy volunteers. *J Antimicrob Chemother*; 22: 127-134.

VERHOEF J., ROZENBERG-ARSKA M., DEKKER A. (1989). Prevention of infection in the neutropenic patient. *Rev Infect Dis*; 2: 1545-1550.

- VERHOEF J. (1991).** Selective decontamination of intestines: An important clinical treatment modality?. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*; 10: 477-478.
- VLASPOLDER F., ZEEUW G., ROZENBERG-ARSKA M., EGYEDI P., VERHOEF J. (1987).** The Influence of flucloxacillin and amoxicillin with clavulanic acid on the aerobic flora of alimentary tract. *Infection*; 15: 241-244.
- VOGEL F., KNOTHE H. (1985).** Changes in aerobic faecal flora of severely ill patients during antibiotics treatment. *Klin wochenschr*; 63: 1174-1179.
- VOLLAARD E.J., CLASENER H.A.L., van GRIETHUYSEN A.J.A., JANSSEN A.J.H.M., SANDERS-REIJMERS A.J. (1987).** Influence of amoxycillin, erythromycin and roxithromycin on colonization resistance and on appearance of secondary colonization in healthy volunteers. *J Antimicrob Chemother*; 20: 131-138.
- VOLLAARD E.J., CLASENER H.A.L., van GRIETHUYSEN A.J.A., JANSSEN A.J.H.M., SANDERS-REIJMERS A.H.J., MULLER N.F. (1988).** Influence of cefaclor, phenethicillin, cotrimoxazole and doxycycline on colonization resistance in healthy volunteers. *J Antimicrob Chemother*; 22: 747-58.
- VOLLAARD E.J., CLASENER H.A.L., JANSSEN A.J.H.M. WYNNE H.J.A., (1990a).** Influence of cefotaxime on microbial colonization resistance in healthy volunteers. *J Antimicrob Chemother*; 26: 117-123.
- VOLLAARD E.J., CLASENER H.A.L., JANSSEN A.J.H.M., WYNNE H.J.A., (1990b).** Influence of amoxycillin on microbial colonization resistance in healthy volunteers. A methodological study. *J Antimicrob Chemother*; 25: 861-871.
- VOLLAARD E.J., CLASENER H.A.L., van SAENE H.K.F. (1990c).** Effect on colonization resistance: an important criterion in selecting antibiotics. *DICP. Annals Pharmacotherapy*; 24:60-66.
- VOLLAARD E.J., CLASENER H.A.L., JANSSEN A.J.H.M. (1992).** Influence of pefloxacin on microbial colonization resistance in healthy volunteers. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*; 11: 257-260
- WADE J.C., JONGH C.A., NEUMAN K.A., CROWLEY J., WIERIK P.H., SCHIMPF S.C. (1983).** Selective antimicrobial modulation as prophylaxis against infection during granulocytopenia: Trimethoprim-sulfamethoxazole vs. nalidixico acid. *J Infect Dis*; 147: 624-634.
- WARREN J.R. (1983).** Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet*; 4: 1273.
- WARREN R.E., WIMPERIS J.Z., BAGLIN T.P., CONSTANTINE C.E., MARCUS P (1990).** Prevention of infection by ciprofloxacin in neutropenia. *J Antimicrob*

Chemother; 26:109-123.

WAXMAN D.J., STROMINGER J.L.(1983). Penicillin-binding proteins and the mechanism of action of β -lactam antibiotics. *Annu Rev Biochem*; 52: 825-69.

WELCH D. F., MARKS M.I. (1982). Is *Clostridium difficile* pathogenic in infants?. *J Pediatr*; 100: 393

WELKON C.J., LONG S.S., GUILLIGAN P. H. (1986). Effect of imipenem-cilastatin therapy on fecal flora. *Antimicrob Agents Chemother*; 29: 741-743.

WELKON C.J., LONG S., GILLIGAN P. H. (1988). Effect of imipenem-cilastatin therapy on fecal flora. *Antimicrob Agents Chemother*; 29: 741-743.

WELLING G.W., GROEN G. (1978). β -Aspartylglycine a substance unique to caecal contents of germ-free and antibiotic-treated mice. *Biochem J*; 175: 807-812.

WELLS C.L., PODZORSKI R.P., PETERSON P.K., RAMSAY N.K., SIMMONS R.L. RHAME F.S.(1987). Incidence of trimethoprim-sulfamethoxazole-resistant *Enterobacteriaceae* among transplant recipients. *J Infect Dis*; 150: 699-706.

WELLS C.L., MADDAUS M.A., REYNOLDS C.M., JECHORECK R.P., SIMMONS R.L. (1987). Role of anaerobic flora in the translocation of aerobic and facultatively anaerobic intestinal bacteria. *Infect Immunity*; 55: 2689-2694.

WHITT D.D., SAVAGE D.C. (1981). Influence of indigenous microbiota on amount of protein and activities of alkaline phosphatase and disaccharidases in extracts of intestinal mucosa in mice. *Appl Environ Microbiol*; 42: 513-520.

WINSTON D.J., HO W.G., CHAMPLIN R.E. (1987). Norfoxacin for prevention of bacterial infections in granulocytopenic patients. *Am J Med*; 82: 40-6.

WOOD E.G., DILLON H.C. (1981). A prospective study of group B streptococcal bacteriuria in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*; 140: 515-520.

YOW M.D., LEEDS L.J., THOMPSON P.K., MASON E.O., CLARK D.J., BEACHLER C.W. (1980). The natural history of group B streptococcal colonization in the pregnant woman and her offspring. I. Colonization studies. *Am J Obstet Gynecol*; 137: 34-38.

ZALEZNIKI D.F., KASDPER D.L. (1989). Role of Bacterial Virulence Factors in Pathogenesis of Anaerobic Infections. pp: 81-95. En: Finegold S.M. and George L.W. (eds). *Anaerobic Infections in Humans*. Academic Press Inc. San Diego. California.