

Antibióticos en la cirugía del colon 13

HENRY A. PITT

HISTORIA

Aun antes del desarrollo de los antibióticos se hicieron intentos por reducir la incidencia de infecciones posoperatorias de heridas en cirugía del colon. Diversos agentes —incluyendo carbón, cloro, iodoformo, naftaleno y salicilatos— fueron usados intentando reducir la concentración de bacterias dentro del colon.¹²⁷ Poco después de la introducción de las sulfamidas a fines de la década de 1930, Garlock y Seley⁶⁰ comunicaron el uso de sulfamidas antes de la cirugía facultativa del colon y llegaron a la conclusión de que este agente reducía la incidencia de complicaciones posoperatorias de la herida. En los 30 años siguientes se llevaron a cabo numerosos estudios con diversos agentes antibacterianos, en un esfuerzo por demostrar la eficacia de los antibióticos orales preoperatorios para reducir la incidencia de la infección de heridas en estos pacientes.

Sin embargo, se generó debate en cuanto a que los antibióticos orales no reabsorbibles en realidad aumentarían la morbilidad infecciosa, permitiendo la superpoblación de microorganismos resistentes. Altemeier y col.⁵ estuvieron entre los primeros en comunicar el desarrollo de enterocolitis estafilocócica entre sus pacientes tratados en el preoperatorio con antibióticos orales en preparación para cirugía del colon. En cambio, otros investigadores no experimentaron esta complicación con igual frecuencia y durante todo ese período la mayoría de los cirujanos continuaron usando antibióticos orales en la preparación preoperatoria de sus pacientes.

En la década de 1960, el debate acerca del uso de antibióticos en cirugía del colon se complicó todavía más, al aparecer en la literatura trabajos que comparaban el uso de antibióticos

sistémicos posoperatorios más antibióticos tópicos intraoperatorios con la preparación mediante antibióticos orales preoperatorios. La obra de Bernard y Cole¹⁷ parece demostrar claramente las ventajas de los antibióticos sistémicos profilácticos en pacientes sometidos a operaciones abdominales potencialmente contaminadas.

Las investigaciones realizadas por Miles y col.¹⁰³ a fines de la década de 1950 y por Burke²³ a principios de 1960 demostraron también en modelos animales que, para ser efectivos, los antibióticos sistémicos deben ser administrados antes del pico de contaminación bacteriana o durante él. En estos experimentos se demostró claramente que, si se comienzan a dar antibióticos sistémicos 4 o más horas después del episodio contaminante, el resultado era como si nunca se los hubiese administrado. Durante la década de 1960 se produjeron otros dos cambios importantes que afectaron profundamente los conocimientos acerca del uso de antibióticos en cirugía de colon durante las dos décadas siguientes. Primero, una cantidad de investigadores comprendieron que, con el fin de producir datos significativos, los estudios clínicos deberían ser prospectivos, aleatorios y correctamente controlados. Como resultado, durante las dos décadas pasadas se hicieron numerosos trabajos sobre pacientes con cirugía facultativa de colon teniendo en mente estos factores. Además, durante ese mismo período fue aceptada una definición relativamente estandarizada de infección de heridas: purulencia evidente en ellas. El segundo cambio importante fue la apreciación por parte de una cantidad de investigadores de que *Bacteroides fragilis* es un miembro importante de la microflora colónica y que los antibióticos que apuntan específicamente contra este microorganismo pue-

den ayudar a reducir la infección de heridas, después de cirugía colónica.

Recién hacia mediados y fines de la década de 1960 quedaron establecidos firmemente nuestros conocimientos actuales sobre flora bacteriana del colon. Como resultado de esta nueva información, los datos sobre uso de antibióticos en cirugía de colon han proliferado durante las dos décadas transcurridas. En este capítulo se evaluarán esos datos a la luz de la adecuación de los antibióticos usados y de la vía de administración de los antibióticos. Antes de revisar el rol de los antibióticos en cirugía del colon, presentaremos una discusión sobre conceptos actuales de bacteriología del colon.

BACTERIOLOGÍA DEL COLON

La cantidad y la distribución de las especies bacterianas en diferentes secciones del tracto intestinal varía considerablemente y es función de diversos factores, incluyendo pH, presencia de mucus, presencia de bilis y motilidad relativa. Existe una correlación directa entre el pH del tracto intestinal y la cantidad de bacterias aisladas. En consecuencia, relativamente pocos microbios del estómago de individuos normales podrán ser cultivados, porque tiene pH 3.0. En cambio, en el colon el pH está entre 6,8 y 7,3, con el consecuente crecimiento de 10^9 hasta 10^{12} bacterias/ml de materia fecal. Se ha hecho notar que los ácidos biliares desempeñan un papel en el control de la flora gastrointestinal inhibiendo el crecimiento de anaerobios entéricos.^{18,58,136,154} Aunque esto puede ser importante al inhibir el crecimiento anaeróbico en yeyuno e íleon, el hecho de que las sales biliares son reabsorbidas en el íleon terminal ayuda a permitir la proliferación de los anaerobios observados en el colon.

La presencia de mucus en el tracto gastrointestinal superior también puede desempeñar un papel en la flora colónica al revestir a las bacterias en cuanto éstas penetran en el estómago, protegiéndolas así de los efectos del pH y de los ácidos biliares y permitiendo que esas bacterias pasen por el intestino delgado, hacia el colon. Otro importante factor en el desarrollo de la flora bacteriana es la relativa motilidad de diversas porciones del tracto gastrointestinal. Una de las explicaciones de la esterilidad del yeyuno en aproximadamente un tercio de los pacientes es la motilidad relativamente rápida en esa sección del tracto intestinal.^{45,85} La motilidad relativamente rápida en el íleon también tiene parte en la concentración de bacterias hallada, ya que se aíslan generalmente de 10^5 hasta 10^8 organismos/ml de líquido en esta porción intestinal. En consecuencia, en colon la combi-

Cuadro 13-1. Concentración de bacterias presentes en el colon humano normal

Bacterias	Concentración
<i>Anaerobias</i>	
<i>Bacteroides</i> spp.	$10^9 - 10^{12}$
<i>Lactobacillus</i>	$10^6 - 10^{12}$
<i>Clostridia</i> spp.	$10^3 - 10^{10}$
<i>Aerobias</i>	
Coliformes	$10^5 - 10^8$
<i>Streptococcus</i> spp.	$10^4 - 10^7$
<i>Lactobacillus</i>	$10^3 - 10^7$
<i>Staphylococcus</i> spp.	$10^2 - 10^4$

nación de motilidad algo menor, falta de ácidos biliares y pH relativamente alto produce elevada concentración de bacterias.^{46,47,70,85}

Como resultado de estos y otros factores, la concentración de bacterias dentro del colon de individuos sanos varía entre 10^9 y 10^{12} microorganismos/ml. En el cuadro 13-1 presentamos la concentración relativa de diversos gérmenes dentro del colon humano. En el colon, la cantidad de anaerobios generalmente excede a la de aerobios en varias potencias exponenciales y se encuentran en la más alta concentración las especies de *Bacteroides*, especialmente *B. fragilis*. Los lactobacilos anaerobios y clostridios también son aislados en alta concentración en colon humano normal; también se encuentran otros anaerobios en proporción algo más baja. Entre los microorganismos aerobios hallados más comúnmente en el colon, los coliformes, en especial *Escherichia coli*, se encuentran en mayor concentración; también hay especies de estreptococos en alta concentración, siendo *Streptococcus faecalis* (enterococcus) el estreptococo aerobio aislado más frecuentemente.

Los factores adicionales que pueden alterar la flora colónica normal incluyen: deficiencias de inmunoglobulina, actividad lisozímica de la mucosa, medio ambiente, dieta, interacciones bacterianas, anormalidades anatómicas, obstrucción intestinal y antibióticos. Se ha notado que los pacientes con nivel de gamaglobulina reducido tienen marcado aumento en la concentración de microorganismos anaerobios en intestino delgado y grueso. La capacidad de las bacterias para fijarse a la mucosa intestinal puede ser regulada por la actividad lisozímica de la mucosa y ese factor puede ayudar a regular la flora bacteriana del colon. El medio ambiente hospitalario, en el cual están presentes muchos microorganismos resistentes, también puede tener parte en la alteración de la flora bucal y gastrointestinal de pacientes que requieren internación prolongada.¹³⁹

Por lo general, los cambios en la dieta no afectan a la flora residente gastrointestinal e in-

cluso alteraciones extremadamente no fisiológicas de la dieta producirán sólo cambios mínimos.⁴⁶ Las interacciones bacterianas también podrían desempeñar un importante papel en la flora colónica mediante diferentes mecanismos, que incluyen la mutua competencia por los nutrientes disponibles, las enzimas compartidas y la producción de metabolitos tóxicos por las bacterias. Un ejemplo del significado de las interacciones bacterianas es el hecho de que, sin utilización de oxígeno por los coliformes y enterococos colónicos, el colon no sería suficientemente anaerobio como para que sobrevivan microorganismos anaerobios.

Además, la transferencia entre microorganismos del tracto intestinal de resistencia a los antibióticos afecta profundamente la flora gastrointestinal en pacientes hospitalizados. La presencia de una anomalía anatómica como una fístula gastrocólica o rectovaginal; de una patología colónica como la colitis ulcerosa o la enfermedad de Crohn y la existencia de obstrucción también pueden afectar la flora colónica en algunos pacientes. A pesar de estos numerosos factores, la flora gastrointestinal es relativamente resistente al cambio y son necesarias concentraciones relativamente grandes de enteropatógenos como *E. coli*, *Salmonella*, *Shigella* o *Vibrio cholera* para colonizar al tracto intestinal.⁴⁶ De los diferentes factores que afectan a las características bacteriológicas del colon normal, el mantenimiento de motilidad relativamente normal debe considerarse uno de los reguladores más importantes.

Además de estos múltiples factores, la flora gastrointestinal puede resultar afectada profundamente por tratamientos con antibióticos por vía oral o sistémica. Esta alteración puede llevar a la superpoblación de microorganismos resistentes o de especies de estafilococos o clostridios, que a su vez producen toxinas específicas y dan por resultado enterocolitis pseudomembranosa. Pese a estos posibles efectos adversos de los antibióticos sobre la flora colónica, el concepto de reducción de esta flora mediante administración de antibióticos orales antes de la cirugía facultativa del colon se popularizó desde la presentación de las sulfamidas a fines de los años de la década de 1930. Pocos años después, Sarnoff y Poth¹³⁴ demostraron en experimentos con animales que los antibióticos intraluminales aumentan la supervivencia de segmentos intestinales parcialmente isquémicos. De estas experiencias se extrapolaron muchas conclusiones que llevaron al uso extendido de la preparación preoperatoria del intestino con antibióticos orales, empleando antibióticos que se absorben mal. Desde aquellos tiempos, mucho se aprendió acerca de los relativos méritos de cada antibiótico para proveer antiseptia

intestinal y también se obtuvo información adicional sobre el rol de la preparación mecánica del intestino, dietas elementales y plena irrigación intestinal durante la preparación preoperatoria.

ANTISEPSIA INTESTINAL

La fuente de las bacterias que causan infecciones después de la cirugía de colon puede ser exógena (ambiental) o endógena. A pesar de que se escribió mucho acerca de las fuentes de bacterias ambientales, tales como el aire de la sala de operaciones, el equipo de anestesia o la flora cutánea o nasofaríngea del equipo quirúrgico, disponemos de muy escasas evidencias que sustenten la teoría de que las bacterias exógenas sean los agentes causales de la infección de heridas.¹²⁸ Por el contrario, actualmente hay numerosos datos disponibles que implican a la flora bacteriana del propio paciente como fuente de contaminación en la mayoría de las infecciones posoperatorias de heridas. Las bacterias presentes en piel y colon en el momento de la operación son las que más probablemente generen infección posoperatoria de la herida en un paciente sometido a cirugía del colon.

Smith¹³⁹ demostró claramente que la mayoría de las infecciones de heridas por estafilococos se originan en bacterias residentes en la piel del paciente. Asimismo, se obtuvieron evidencias netas de que los microbios presentes en colon en el momento de la operación son fuente de infección posoperatoria de heridas, según lo demostraron Altemeier y col.⁵ usando fagotipos de *Staphylococcus aureus* y Thomsen y col,¹⁴⁶ trabajando con serotipos de *E. coli*. Al contar con esta información se hicieron esfuerzos por reducir la incidencia de infecciones posoperatorias de heridas, disminuyendo la concentración de bacterias en piel y dentro del colon del paciente antes de una cirugía facultativa. La flora bacteriana de la piel puede ser reducida durante el preoperatorio por medio de jabón y cepillo u otros métodos mecánicos. Diversos antibióticos absorbibles o no absorbibles fueron utilizados en un esfuerzo por reducir la concentración de bacterias en el colon.

Métodos mecánicos

La preparación mecánica del colon por medio de catárticos y enemas se convirtió en estándar cuando se observó que la morbimortalidad era menor entre pacientes operados de colon si se eliminaba la mayor parte de las heces del colon por medios mecánicos. Tyson y Spaulding¹⁴⁷ pudieron demostrar que la concen-

tración de bacterias en colon podía ser reducida por preparación mecánica desde 10^8 - 10^9 microorganismos/g, hasta 10^6 - 10^7 microorganismos/g de materia fecal. Sin embargo, esta reducción era transitoria, durando solamente 12 a 18 horas y estudios ulteriores por Bornside y Cohn,¹⁹ Nichols y col.,¹⁰⁷ y Arabi y col.⁸ no pudieron demostrar ninguna reducción significativa de la flora bacteriana aerobia o anaerobia del colon tras la preparación mecánica estándar del intestino. Este método de preparación preoperatoria tiene también la desventaja de consumir mucho tiempo del equipo de enfermería, requiere tiempo preoperatorio adicional en el hospital y puede causar pérdida significativa de líquidos posiblemente mal tolerada por pacientes ancianos con enfermedad cardiovascular asociada.

Recientemente han sido desarrollados otros dos métodos de preparación del intestino, que no requieren una larga estadía preoperatoria en el hospital: dietas elementales e irrigación del intestino completo. Investigaciones por Winitz y col.¹⁵⁶ sugieren que la ingestión prolongada de una dieta elemental reduce la cantidad de bacterias del colon y Glotzer y col.⁶⁶ señalaron que este método de preparación intestinal tiene la ventaja de proveer nutrición adicional a los pacientes sometidos a cirugía colónica.

La técnica de irrigación del intestino completo, en la cual se hace perfusión de una solución de electrolitos a través de un tubo nasogástrico, a razón de 4 L/hora hasta que salga por el recto solamente líquido transparente, fue presentada y popularizada por Hewitt y col.⁷⁴ y por Crapp y col.³⁸ La irrigación del intestino completo tiene las siguientes ventajas: permite que el paciente reciba dieta normal hasta el día previo a la operación, evita el uso de catárticos y enemas, minimiza la internación preoperatoria y demostrará que es segura incluso en pacientes con enfermedad cardiovascular (cuadro 13-2). Empero, al comparar los efectos de la preparación mecánica convencional, de una dieta elemental durante 5 días y de la irrigación del intestino completo, Arabi y col.⁸ no pudieron demostrar ninguna reducción significativa de las bacterias colónicas en pacientes sometidos a cualquiera de los tres métodos, comparados con el grupo control. Los autores observaron una reducción significativa ($p \leq 0,02$) en la cantidad de *E. coli* aislada en pacientes que recibieron la dieta elemental; en cambio, no notaron ninguna otra reducción significativa entre los otros 15 microorganismos estudiados en esos pacientes. Por ello, a pesar de que cada uno de estos tres métodos de preparación intestinal preoperatoria ofrece un colon libre de materia fecal, ninguno de ellos reduce la cantidad de bacte-

Cuadro 13-2. Irrigación del intestino completo

Un día antes de la operación	Insertar tubo nasogástrico y pesar al paciente. Comenzar con solución de polietilenglicol por vía del tubo nasogástrico, inicialmente a razón de 100 ml/20 min y ajustar el ritmo para minimizar cólicos y distensión. Ubique al paciente sobre el inodoro. Continúe con el lavaje hasta administrar 10 L o hasta que el efluente anal sea claro. Pese al paciente y determine los electrolitos en suero. De ser necesario ordene diuréticos o suplemento con electrolitos.
El día de la operación	El paciente evacuará el recto a las 6 de la mañana. No se hacen enemas.

rias del colon. No obstante, la eliminación mecánica de la masa de heces sólidas sigue siendo importante en la antisepsia intestinal porque la sola administración de antibióticos orales no reabsorbibles, sin preparación mecánica, tiene escasos efectos sobre la flora bacteriana colónica.^{19,147}

El antibiótico oral ideal

Durante los años de la década de 1950 Poth¹²⁰ y Cohn²⁷ describieron una cantidad de cualidades que debe poseer un antibiótico oral para tornarlo ideal para la antisepsia intestinal; por razones de conveniencia se los incluye en el cuadro 13-3. Los tres factores más importantes fueron: amplio espectro contra bacterias presentes en el colon, bajo nivel de toxicidad local y sistémica (incluyendo la capacidad de evitar el desarrollo de superpoblación de microbios patógenos) y absorción limitada desde el tracto gastrointestinal. Una cantidad de otros factores que idealmente debieran estar presentes en un antibiótico así incluyen: acción rápida contra la flora bacteriana colónica, estabilidad del antibiótico en presencia de enzimas digestivas; actividad en presencia de alimentos, que permita la ingesta continuada durante la preparación preoperatoria; capacidad para ayudar a la preparación mecánica sin irritar la mucosa gastrointestinal; gusto agradable y bajo costo. Numerosos antibióticos fueron usados teniendo en cuenta estos factores para intentar proveer antisepsia intestinal. En las décadas de 1950 y 1960, antes de la apreciación de que *B. fragilis* era un factor dominante en la microflora colónica, las sulfamidas y los aminoglucósidos fueron los antibióticos más estudiados y usados en

Cuadro 13-3. Cualidades de un antibiótico ideal para la preparación del colon*

<i>Absolutas</i>	<i>Relativas</i>
Amplio espectro antibacteriano	Acción rápida
Baja toxicidad - impide la superpoblación	Estable en el tracto gastrointestinal
Absorción limitada	Activo en presencia de alimentos
	Ayuda a la preparación mecánica
	No irritante para la mucosa gastrointestinal
	Sabor agradable
	Bajo costo

* Datos de Poth, E. J.: Intestinal antisepsis in surgery. JAMA 153:1516, 1953 y Cohn, I. (h.): Antibiotics in colon surgery. Gastroenterology 35:583, 1958.

la preparación preoperatoria del colon. Desde que se comprendió la importancia de *B. fragilis*, se usaron con estos fines antibióticos que son al menos parcialmente efectivos contra este microbio, especialmente tetraciclinas, eritromicina y metronidazol. Estos agentes, incluyendo combinaciones diversas, fueron ampliamente estudiados para la preparación del colon. A continuación se incluye un breve resumen de esos trabajos.

SULFAMIDAS

Poco después de la presentación de las sulfamidas en la década de 1930, Garlock y Seley⁶⁰ administraron grandes dosis de sulfamida a 21 pacientes sometidos a cirugía de colon y comunicaron una sola infección de herida. El succinilsulfatiazol fue introducido como agente antiséptico gastrointestinal a principios de la década de 1940 e investigaciones hechas por Firor⁵⁷ y Poth¹²⁰ demostraron que este agente no se absorbía bien en el tracto gastrointestinal y era capaz de reducir significativamente la cantidad de microbios aerobios, aunque sus efectos sobre la flora anaerobia no fueron estudiados en aquel momento.

El siguiente agente estudiado fue el ftalilsulfatiazol (Sulfathalidina). Poth¹²¹ demostró que este agente tiene el doble de actividad antibacteriana que el succinilsulfatiazol contra coliformes colónicos y en su estudio la cantidad de coliformes en heces fue reducida de 10^7 a 10^2 microorganismos/g de heces si se administraban 1,5 g de ftalilsulfatiazol cada 4 horas durante 5 a 10 días. Además, con este agente era rara la cristaluria por su mala absorción, produciéndose solamente cuando el pH urinario era extremadamente bajo. A causa de estos primeros informes sobre toxicidad relativamente baja, malabsorción y espectro de efectividad contra coliformes, el ftalilsulfatiazol fue ampliamente utilizado para antisepsia intestinal.

Sin embargo, estudios ulteriores demostraron claramente que las sulfamidas tienen efectos inconstantes sobre los aerobios colónicos y no son efectivas contra la flora bacteriana anaerobia del colon.^{27,42} Estudios publicados en los años de la década de 1960 por Gorbach y col.⁷⁰ y por Cooke³⁶ demostraron adicionalmente que se produce superpoblación bacteriana con *Clostridium perfringens* en pacientes con colitis ulcerosa tratados con salicilazosulfapiridina (sulfasalazina; Azulfidine). En resumen, aunque un corto tratamiento con sulfonamida para la antisepsia intestinal es generalmente bien tolerado, el espectro antibacteriano de las sulfamidas contra coliformes aerobios y especialmente contra anaerobios que se hallan en colon, no es suficiente para justificar su uso para la preparación preoperatoria rutinaria del colon.

AMINOGLUCÓSIDOS

El uso de aminoglucósidos para la antisepsia intestinal se remonta a la década de 1940, con la introducción de la estreptomycin. Se halló que este agente presenta reducida absorción en el tracto gastrointestinal y, como resultado, la toxicidad sistémica tras su administración oral no constituía un problema.¹²² No obstante, Lockwood y col.⁹⁶ advirtieron el rápido desarrollo de bacterias resistentes tras la administración de estreptomycin oral y esta observación fue confirmada por Dearing y Heilman.⁴² Consecuentemente, pese a las ventajas de su limitada absorción, baja toxicidad y amplia cobertura contra aerobios, el uso de estreptomycin oral pronto fue abandonado por causa del rápido desarrollo de microbios resistentes.

El siguiente aminoglucósido estudiado fue la neomicina. Este antibiótico fue presentado como antiséptico intestinal por Poth y col.¹²⁴ Trabajos de este investigador y de otros demostraron que la neomicina tiene amplio espectro contra las bacterias aeróbicas del colon.^{41,124,130} Empero, la neomicina no tiene efectos significativos sobre *Bacteroides* y clostridios que se hallan en colon. Se halló efectivo a este agente contra la microflora aeróbica tras solamente 24 horas de administración y no aparecieron microorganismos resistentes cuando se lo administraba por un período corto antes de la operación.^{41,130} En cambio, Poth y col.¹²⁴ notaron la aparición de *Enterobacter aerogenes* resistentes en aproximadamente 10% de los pacientes que recibían tratamiento prolongado con neomicina. Por esa razón y cuando se emplea para antisepsia intestinal, la neomicina deberá usarse solamente por 24 horas y no como agente único, porque no controla la flora anaerobia del colon.

El siguiente aminoglucósido usado para antisepsia intestinal fue la kanamicina. A fines de la década de 1950 varios trabajos de Cohn y col. mostraron que un tratamiento de 72 horas con kanamicina oral reducía significativamente todas las bacterias principales halladas en colon, con excepción de los *Bacteroides*.^{27,28,31} A causa de la dificultad para aislar especies de *Bacteroides* con los métodos de cultivo disponibles generalmente en esa época, no pudieron apreciar que estos gérmenes desempeñan un rol significativo en infecciones ulteriores a cirugía colónica. Sin embargo, Edmond⁴⁸ informó acerca de cuatro infecciones de heridas sobre 32 pacientes que recibieron kanamicina oral antes de la cirugía del colon y en tres de esos cuatro pacientes los microbios aislados en la herida infectada eran, predominantemente, *Bacteroides*. Investigaciones adicionales efectuadas por Moore y col.¹⁰⁴ y por Saksena y col.¹³² confirmaron que *B. fragilis* es aislado frecuentemente en infecciones ulteriores a cirugía del colon. Por esa causa, como con la neomicina, la kanamicina tiene la ventaja de su reducida absorción, baja toxicidad y amplia cobertura antibacteriana; en cambio, no puede ser recomendada como agente único para antisepsia intestinal debido a su incapacidad para inhibir el crecimiento de *B. fragilis*.

Los aminoglucósidos más nuevos como gentamicina, tobramicina y otros, son similares a la neomicina y la kanamicina con respecto a su baja absorción oral, con la resultante toxicidad limitada cuando se administran por esa vía. Aunque el espectro bacteriano de estos agentes más nuevos es algo más amplio que el de la neomicina y la kanamicina, los microorganismos que son controlados preferencialmente con los nuevos aminoglucósidos por lo general no son aquellos que se encuentran abundantemente en la flora colónica. Por su más amplio espectro antibacteriano, los nuevos aminoglucósidos no deben emplearse para la antisepsia intestinal sino que deben reservarse para el tratamiento de infecciones severas. Además, la limitación de su uso puede ayudar a demorar el desarrollo de gérmenes resistentes.

Antes de la apreciación de la importancia de los anaerobios en la flora colónica, Poth y col. recomendaron la combinación de neomicina y ftalilsulfatiazol para la antisepsia intestinal, con el fin de impedir la superpoblación de *E. aerogenes*, que ocurría cuando la neomicina se administraba sola.^{123,124} Bacon y col.⁹ demostraron que esta combinación reducía la cantidad de aerobios de 10^9 a 10^5 microorganismos/g de materia fecal y que también se reducían los anaerobios, pero en menor grado. Otra combinación sugerida en ese tiempo por Fog⁵⁹ fue la de neomicina más bacitracina. Aunque la baci-

tracina no es efectiva contra la mayoría de los coliformes, provee cobertura adicional contra muchos anaerobios no afectados por la neomicina. Dearing y Needham³ sugirieron también que esta combinación puede impedir la superpoblación por *S. aureus* en pacientes que reciben antibióticos orales para preparación del colon.

Sin nuestros actuales conocimientos acerca de la importancia de *B. fragilis* como miembro de la flora colónica y del papel que este germen desempeña en la infección de heridas después de cirugía del colon, no resulta sorprendente que las investigaciones clínicas que utilizaron sulfamidas, aminoglucósidos y bacitracina generalmente no hayan demostrado que esos agentes prevengan la infección ulterior a cirugía de colon. Empero, durante los años de 1960 y 1970 esos agentes solos o en combinación siguieron siendo usados en investigaciones clínicas, frecuentemente como grupos control cuando se ensayaban combinaciones en busca de cobertura contra *B. fragilis*.

Una revisión de los trabajos publicados en lengua inglesa durante ese período reveló que, en 19 estudios, un total de 749 pacientes fueron sometidos a cirugía facultativa del colon sin cobertura antibiótica, con una tasa de infección resultante del 39,7%. En comparación, 127 pacientes de tres estudios recibieron solamente ftalilsulfatiazol, con una tasa de infección del 45,7 %.^{11,135,145a} y en otros cinco estudios, 160 pacientes recibieron solamente un aminoglucósido, con una tasa de infección del 40,6%.^{51,90,148,152} Los resultados de estos estudios están resumidos en el cuadro 13-4. Estas cifras derivan de la combinación de tasas de varios estudios y pueden ser cuestionadas sobre esa base, pero se debe señalar que solamente se incluyeron en este análisis estudios prospectivos y aleatorios con pacientes sometidos a cirugía facultativa del colon y otros con similar definición de infección de heridas.

En una investigación, la combinación de ftalilsulfatiazol más colistina dio por resultado una tasa de infección de heridas levemente superior al 30%.¹¹ La combinación de ftalilsulfatiazol más neomicina en cuatro investigaciones que involucraron a 115 pacientes produjo una tasa general de infección de heridas del 26,1%.^{22,116,129,148} Esta incidencia de infección de heridas fue significativamente mejor que la tasa lograda cuando cualquiera de esos agentes fue usado aisladamente; no obstante, es inaceptable tener una infección cada cuatro pacientes de cirugía electiva del colon.

La combinación de bacitracina más neomicina dio por resultado una tasa de infección del 18,3% sobre 240 pacientes estudiados, siendo entonces la tasa más baja con combinaciones

Cuadro 13-4. Resultados de estudios en pacientes que recibieron solamente antibióticos por vía oral sin cobertura contra *Bacteroides fragilis* como preparación para cirugía electiva del colon

Antibióticos	Estudios (Nº)	Pacientes (Nº)	Infecciones (Nº)
Ftalilsulfatiazol	3	127	45,7
Aminoglucósido*	5	160	40,6
Ftalilsulfatiazol + colistina	1	50	32,0
Ftalilsulfatiazol + neomicina	4	115	26,1
Bacitracina + neomicina	3	240	18,3
Total	16	692	30,8

* Neomicina en cuatro estudios y kanamicina en uno.

de antibióticos sin cobertura contra *B. fragilis*, pero sigue siendo una tasa de infección muy alta.^{6,81,135} Consecuentemente, pareciera que la combinación de una sulfamida o bacitracina más neomicina puede reducir la tasa de infección de heridas tras operaciones facultativas de colon más que cualquiera de esos agentes usado aisladamente. Sin embargo, una tasa de infección del 18 al 26% es excesiva cuando se la compara con los resultados que pueden alcanzarse con otros regímenes antibióticos orales, sistémicos o tópicos actualmente disponibles.

TETRACICLINAS

Los agentes antibacterianos al menos parcialmente efectivos contra *B. fragilis* que fueron utilizados más ampliamente para la antisepsia intestinal son: tetraciclinas, eritromicina y metronidazol. La primera tetraciclina presentada a fines de la década de 1940 fue la clortetraciclina, pero su uso como antiséptico intestinal fue limitado, por varias razones. Primera, la clortetraciclina es absorbida parcialmente en el tracto gastrointestinal, de modo que su acción es tanto local como sistémica. Segunda, aunque Dearing y Heilman⁴² observaron reducción significativa de la flora colónica en la mayoría de los pacientes que recibieron altas dosis de clortetraciclina, otros investigadores fueron incapaces de demostrar una reducción significativa de la flora colónica tras el tratamiento con este agente.^{97,125} Además, varios investigadores advirtieron una significativa superpoblación de *Proteus* y otros microbios resistentes, especialmente *S. aureus*, luego de 3 o 4 días de tratamiento.^{42,97,122} Las investigaciones con oxitetraciclina también demostraron que ese agente tiene efecto variable sobre la flora colónica y que los microorganismos resistentes aparecen rela-

tivamente pronto tras la administración oral del antibiótico.^{27,97} Adicionalmente, los trabajos de Finland y col.⁵⁶ mostraron que el 20% de los pacientes tratados con oxitetraciclina sufrieron diarrea y en la mayoría de estos pacientes se notó una superpoblación de *S. aureus*.

La tetraciclina, con espectro antibacteriano parecido al de la clortetraciclina y la oxitetraciclina, fue introducida a principios de la década de 1950. Campos y col.²⁵ demostraron que, como ocurre con las otras tetraciclinas, había una rápida superpoblación de gérmenes resistentes, especialmente *Proteus* y coliformes, tras la administración oral de tetraciclina. En consecuencia, el grupo de las tetraciclinas inhibe a *E. coli* aunque su efecto sobre el resto de los coliformes colónicos es variable; también inhiben a la mayoría de los anaerobios colónicos, incluyendo algunos *B. fragilis*. Cuando se las administra por vía oral resultan absorbidas parcialmente y por ello sus efectos son a la vez locales, inhibiendo a la flora colónica, y sistémicos, hallándose en los tejidos en el momento de la cirugía. La absorción es una desventaja para los antibióticos que son tóxicos cuando están en la circulación sistémica, pero la absorción parcial y la capacidad de tener significativos niveles en tejidos en el momento de la cirugía son ventajas para un antibiótico que tenga baja toxicidad sistémica.

A despecho de los primeros informes acerca de superpoblación de microbios resistentes, dos investigaciones clínicas con tetraciclinas realizados por Jorgensen y Weile,⁸¹ usando doxiciclina, y por Hojer y Wetterfors,⁷⁶ no señalaron efectos adversos significativos. En cada uno de estos trabajos se administró tetraciclina oralmente durante 1 día de preoperatorio y 5 días de posoperatorio; en estos dos trabajos un total de 173 pacientes con cirugía facultativa del colon recibieron sólo tetraciclina oral y la tasa de infección fue del 8,6% en ambos estudios. Dos trabajos adicionales emplearon tetraciclina en combinación con neomicina o neomicina más ftalilsulfatiazol, con una tasa combinada de infección de heridas del 3,3% en 92 pacientes.^{116,152} En esta forma, a pesar de las desventajas teóricas de la tetraciclina para la profilaxis en colon, la tasa total de infección de heridas en cuatro estudios con 256 pacientes fue del 6,8%, es decir, la más baja tasa de infección para pacientes que recibieron solamente profilaxis con antibióticos orales (cuadro 13-5).

ERITROMICINA

La segunda combinación de antibióticos que se popularizó durante la década de 1970 por su amplio espectro antibacteriano contra la flora aerobia y anaerobia es la de eritromicina base

Cuadro 13-5. Resultados de estudios en pacientes que recibieron solamente antibióticos por vía oral con cobertura contra *Bacteroides fragilis* como preparación para cirugía electiva del colon

Antibióticos	Estudios (Nº)	Pacientes (Nº)	Infecciones (%)
Metronidazol ± aminoglucósido (4) ± ftalilsulfatiazol (1)	6	230	17,8
Eritromicina + aminoglucósido*	9	415	9,2
Tetraciclina ± neomicina (2) ± ftalilsulfatiazol (1)	4	265	6,8
TOTAL	19	910	10,9

* Neomicina en ocho trabajos y kanamicina en uno.

más un aminoglucósido. En 1972, Nichols y asociados¹¹⁰ demostraron que la combinación de neomicina y eritromicina base era más efectiva que la preparación mecánica sola, la kanamicina o neomicina solas o que la combinación de neomicina y ftalilsulfatiazol en cuanto a reducción de la concentración de bacterias aerobias y anaerobias en el colon. La adición de eritromicina base a la neomicina para la preparación preoperatoria del colon mejoró mucho el espectro antibacteriano alcanzado por un aminoglucósido sólo. La eritromicina base tiene además la ventaja de su limitada absorción en el tracto gastrointestinal y previene potencialmente el excesivo crecimiento de *S. aureus*. Además, Nichols y col.^{107,110} pudieron demostrar que eran necesarias sólo tres dosis de la combinación de neomicina más eritromicina base, dadas en el transcurso de 19 horas el día previo a la operación, para reducir significativamente la microflora colónica en el momento de la operación. Estos autores indicaron que tan corto período de profilaxis con antibióticos orales minimizaba el riesgo de surgimiento de microbios resistentes y era más eficiente en términos de costo de internación e inconvenientes para el paciente, en comparación con los regímenes descritos anteriormente, que frecuentemente requerían 5 días.¹²

En 1973, Nichols y col.¹⁰⁷ informaron los resultados de un estudio retrospectivo y de un estudio prospectivo limitado sobre profilaxis con neomicina-eritromicina base por vía oral, en cirugía facultativa de colon. Estos autores señalaron que ninguno de los 69 pacientes que recibieron neomicina oral y eritromicina base en el preoperatorio experimentó infección de herida, en comparación con cinco infecciones de heridas entre 29 pacientes que recibieron preparación mecánica solamente o una variedad de an-

tibióticos orales o parenterales, que los autores consideraron como ineficaces para reducir la flora colónica. Como estos hallazgos eran retrospectivos y dado que aproximadamente un tercio de estos pacientes recibieron también una variedad de antibióticos parenterales, estos autores llevaron a cabo también un estudio prospectivo y aleatorio sobre 20 pacientes que recibieron preparación mecánica sola o bien preparación mecánica más un corto tratamiento con neomicina oral y eritromicina base. En tres de los diez pacientes que recibieron sólo preparación mecánica se produjo infección de herida, pero ninguno de los diez pacientes que recibieron neomicina más eritromicina base experimentó infección significativa. Ante la escasa cantidad de pacientes de este estudio prospectivo, los resultados no fueron estadísticamente significativos.

Después de este informe, se usó la combinación de neomicina más eritromicina base en numerosos estudios prospectivos y aleatorios, comparando este régimen con otros: sin antibiótico alguno, con otros antibióticos orales, con antibióticos sistémicos, con antibióticos orales más sistémicos, con antibióticos orales y antibióticos tópicos o con combinación de las tres vías de administración. En nueve de estos trabajos prospectivos aleatorios ("randomizados") sobre pacientes con cirugía electiva del colon, 415 pacientes recibieron solamente eritromicina oral más un aminoglucósido para la profilaxis, con una tasa combinada de infección de heridas del 9,2% (cuadro 13-5).^{10,26,33,52,95,144,148,151} Esta tasa de infección es levemente más alta que la comunicada cuando se empleó solamente tetraciclina oral o tetraciclina oral más neomicina (cuadro 13-5). Sin embargo, estos datos derivaron de diferentes estudios y ninguno de éstos comparaba eritromicina oral más neomicina en el mismo grupo de pacientes.

No obstante, el 9,28 de infección de heridas observado en pacientes que recibieron sólo neomicina oral más eritromicina base es inferior en un 25% a la tasa de infección en pacientes que no recibieron profilaxis con antibióticos. Sobre la base de estos informes, una revisión publicada en 1979 por cirujanos especialistas en cirugía de colon reveló que la combinación de un aminoglucósido con eritromicina, ya sea sola o combinada con antibióticos sistémicos, era el régimen empleado más comúnmente.³²

METRONIDAZOL

El tercero de los agentes que fue estudiado ampliamente por su cobertura contra *B. fragilis*, aparte de las tetraciclinas y de la eritromicina base, fue el metronidazol (Flagyl). Aunque

el metronidazol es muy efectivo para controlar las bacterias anaerobias que se hallan comúnmente en el colon, incluyendo a *B. fragilis*, resulta mucho menos efectivo contra los coliformes aerobios. Por esa razón, el metronidazol se administró para antisepsia intestinal generalmente combinado con un aminoglucósido, neomicina o kanamicina. Varias investigaciones efectuadas en Canadá e Inglaterra demostraron que la combinación de un aminoglucósido y metronidazol es bastante efectiva para reducir la flora bacteriana, tanto aerobia como anaerobia.^{8,20,67,86} Brass y col.²⁰ demostraron que neomicina-eritromicina base y neomicina-metronidazol reducían significativamente la cantidad de coliformes presentes dentro del colon, pero que la combinación de neomicina y metronidazol era significativamente más efectiva en cuanto a reducir la concentración de especies de *Bacteroides* dentro del colon. En ese estudio, en el cual todos los pacientes recibieron también cefalotina parenteral en preoperatorio y posoperatorio, las infecciones ocurrieron en 10 pacientes sobre 40 (25%) de los que recibieron neomicina-eritromicina base, en comparación con 2 pacientes sobre 40 (5%) que habían recibido neomicina-metronidazol. En el grupo con neomicina-eritromicina base las infecciones fueron causadas por bacterias que se hallan comúnmente en el colon; en cambio, las dos infecciones del grupo neomicina-metronidazol fueron causadas por especies de estafilococos, presumiblemente originarios de la piel del paciente.

A pesar de que el trabajo de Brass y col.²⁰ sugiere que la combinación de neomicina-metronidazol es más efectiva que la neomicina-eritromicina base, en seis estudios ulteriores en los cuales se usó metronidazol por vía oral para antisepsia intestinal la tasa de infección de heridas variaba entre 8% y 36%, con un promedio de 17,6% (cuadro 13-5). Los cuatro trabajos en los cuales el metronidazol se combinó con un aminoglucósido dieron una tasa de infección más elevada que dos estudios en los cuales se administró metronidazol solo o en combinación con una sulfamida.^{67,89,90,99,145a,155} Como resultado, cuando se consideraron solamente estudios en los cuales se empleó profilaxis con antibióticos, la tasa de infección de heridas comunicada con el metronidazol más un aminoglucósido es más del doble que la registrada con eritromicina más un aminoglucósido o con tetraciclina más un aminoglucósido. La discrepancia entre este análisis y los hallazgos de Brass y col.²⁰ parecen justificar investigaciones adicionales.

A pesar de ciertos interrogantes acerca de la eficacia del metronidazol en investigaciones clínicas, la efectividad de este agente para evi-

tar infecciones de heridas por anaerobios ha quedado adecuadamente demostrada. En cuatro trabajos en los cuales se empleó metronidazol por vía oral como agente profiláctico quedaron documentadas las características bacteriológicas completas de la infección de heridas.^{67,90,99,155} En estos cuatro estudios, ninguna de las 18 infecciones de heridas ocurridas en pacientes que recibieron metronidazol fue causada por *B. fragilis*, a pesar de que este microorganismo fue aislado en 46 heridas sobre un total de 57 (83%) que se infectaron en el grupo control. Sin embargo, Keighley y col.,⁸⁶ administrando metronidazol y kanamicina por vía oral durante 2 a 3 días en 47 pacientes, hallaron bacterias resistentes a la kanamicina en 15 infecciones de heridas sobre un total de 17, superpoblación de *S. aureus* en seis pacientes y enterocolitis pseudomembranosa asociada con el uso de antibióticos en 6 pacientes. Estos 47 pacientes fueron comparados con otros 46 que recibieron metronidazol y kanamicina en forma sistémica, administrando una dosis en el preoperatorio y dos dosis durante las 24 horas siguientes. Aunque no hubo reducción de la flora bacteriana del colon entre los pacientes que recibieron los antibióticos sistémicamente, sólo 3 pacientes sobre el total de 46 (6,5%) experimentó infección de la herida y ninguna de éstas se debió a gérmenes resistentes a la kanamicina. Adicionalmente, no hubo superpoblación de estafilococos entre quienes recibieron antibióticos sistémicos y solamente uno de estos pacientes sufrió enterocolitis pseudomembranosa. Sobre la base de estos resultados, Keighley y col.⁸⁶ sugirieron que la combinación de metronidazol más un aminoglucósido para profilaxis en cirugía de colon es más efectiva y más segura cuando se administra sistémicamente.

Otro motivo de preocupación en cuanto al uso de metronidazol es la posibilidad de carcinogénesis, que fue comunicada por Rustia y Shubik.¹³¹ Legator y col.⁹⁴ demostraron también que la orina de los pacientes que reciben 750 mg/día de metronidazol puede producir mutaciones genéticas en las bacterias. Pese a que un estudio ulterior sobre mujeres tratadas con metronidazol por tricomoniasis no reveló una incidencia significativa de cáncer, el seguimiento de esos casos generalmente fue de menos de 10 años, lo cual significa la mitad del período de latencia de la mayoría de los carcinógenos en humanos.¹⁵ En resumen, aunque la combinación de metronidazol con aminoglucósidos administrada por vía oral para profilaxis en cirugía del colon es muy efectiva para controlar la flora aerobia y anaerobia, la mayor incidencia de infecciones comunicada con esta combinación, el surgimiento de microorganismos antibiótico-resistentes, la excesiva repro-

Cuadro 13-6. Espectro antibacteriano, toxicidad y absorción de antibióticos orales usados para la antisepsia intestinal

Antibiótico	Espectro antibacteriano		Toxicidad		
	Coliformes	B. fragilis	Superpoblación	Otros	Absorción
Ftalilsulfatiazol	Aceptable	Malo	Levaduras, clostridios	Baja	Baja
Aminoglucósidos*	Excelente	Malo	Múltiples microbios resistentes	Baja	Baja
Bacitracina	Malo	Malo	? Evita resistencia de estafilococos	Baja	Baja
Tetraciclinas	Aceptable	Bueno	Proteus, estafilococos, microbios resistentes	Baja	Parcial
Eritromicina	Malo	Bueno ?	Evita resistencia de estafilococos	Baja	Baja†
Metronidazol	Malo	Excelente	Estafilococos	‡	‡

* Neomicina y kanamicina.

† Con eritromicina base.

‡ ¿Enterocolitis pseudomembranosa? ¿Carcinogénesis?

ducción de *S. aureus*, la enteritis pseudomembranosa relacionada con antibióticos y la posibilidad de la carcinogénesis hacen injustificado el uso de metronidazol en cirugía electiva del colon.

Complicaciones de la antisepsia intestinal

Cuando se administran por vía oral antibióticos que tienen la capacidad de alterar significativamente la flora bacteriana intestinal, el riesgo de superpoblación de bacterias o levaduras que son insensibles a los antibióticos es siempre un problema potencial. Además, el surgimiento de microbios resistentes al antibiótico que se está administrando es también un problema significativo.

La superpoblación de *S. aureus* fue comunicada más comúnmente tras la administración oral de tetraciclinas y metronidazol, pero el surgimiento de microbios resistentes se observa más frecuentemente tras la administración oral de neomicina, kanamicina y tetraciclinas (cuadro 13-6). Después de la administración oral de sulfamidas puede haber superpoblación de levaduras o clostridios. Con la eritromicina ha sido muy infrecuente la superpoblación bacteriana y el surgimiento de microorganismos resistentes¹² y este antibiótico también tiene el potencial de impedir la excesiva reproducción de estafilococos. No obstante, debe notarse que los problemas de excesiva reproducción bacteriana y microbios resistentes observados después de la administración oral de sulfamidas, aminoglucósidos y tetraciclinas se produce luego de por lo menos tres días de tratamiento por vía oral. Desde que Nichols y col.^{107,110} demostraron que puede lograrse significativa disminución de la flora bacteriana del colon con un tratamiento de tres dosis de neomicina más eritromicina base administradas 1 día antes de la cirugía, la incidencia de superpoblación bacte-

riana y surgimiento de bacterias resistentes se redujo grandemente.

Una segunda complicación de la preparación del colon con antibióticos orales es el desarrollo de enterocolitis pseudomembranosa. Puede ocurrir colitis severa tras la administración oral o parenteral de diferentes antibióticos y los estudios de varios investigadores implicaron como causa de este trastorno, a veces fatal, a una toxina bacteriana producida por *Clostridium difficile*.^{13,62,92} El tratamiento con antibióticos orales —que altera la flora normal del colon— puede permitir el excesivo crecimiento de *C. difficile* y llevar al desarrollo de enterocolitis pseudomembranosa. Cuando Keighley y col.⁸⁶ usaron kanamicina y metronidazol, sea por vía oral o sistémica, para la profilaxis en cirugía de colon, la enterocolitis pseudomembranosa ocurrió más frecuentemente cuando los antibióticos se administraban por vía oral. No obstante, en ese estudio los antibióticos parenterales fueron administrados sólo 24 horas antes de la operación, mientras que los pacientes que recibieron profilaxis antibiótica por vía oral tomaron kanamicina durante 3 días y metronidazol durante dos días del preoperatorio. Tal vez la administración de antibióticos orales durante menos tiempo hubiese reducido la incidencia de enterocolitis pseudomembranosa, reduciendo efectivamente aun así la concentración de bacterias en el colon.

En pacientes con colitis confirmada por colonoscopia o sigmoidoscopia, la terapia con antibióticos debe suspenderse y frecuentemente no se requiere otro tratamiento. Empero, cuando la diarrea no se alivia suspendiendo la administración de antibiótico, la vancomicina oral (Vancocin) puede salvar la vida.⁸⁷ A pesar de que algunos pacientes sufren recaídas tras un correcto tratamiento con vancomicina, la mayoría de ellos responde cuando se reinstituye el tratamiento con este agente.⁶³

Además de los efectos adversos sobre la flora colónica y del riesgo de enterocolitis pseudomembranosa, se ha asociado el uso de antibió-

ticos orales para la preparación del colon con el ulterior desarrollo de recurrencia de tumor en la línea de sutura, en pacientes sometidos a resección del colon por carcinoma. Actualmente está ampliamente aceptada la teoría de que células desprendidas dentro de la luz del intestino pueden implantarse y crecer en el sitio de anastomosis tras la resección del colon. Investigaciones de Vink (1954) demostraron claramente que una suspensión de células de carcinoma de Brown-Pierce, inyectadas en el colon de conejos antes de la resección, muchas veces daban por resultado implantación y crecimiento de esas células tumorales en la línea de sutura.¹⁴⁹ Vink observó también que la implantación de tumores ocurrió en el 44% de 27 conejos que recibieron estreptomycin y una sulfamida en el preoperatorio, en comparación con el 12% sobre 23 conejos que no recibieron ningún tratamiento preoperatorio. La diferencia fue estadísticamente significativa. Sin embargo, cuando estos experimentos fueron repetidos por Cohn y Atik,^{29,30} la implantación de tumor en la línea de sutura ocurrió en el 40% sobre 44 conejos-testigo que no recibieron antibióticos, lo cual era igual a la tasa del grupo tratado con antibiótico por Vink. Cohn y Atik hallaron también implantación de tumor en el 53% sobre 30 conejos a los cuales se les irrigó el colon con suero fisiológico, antes de la resección. En un tercer grupo con 40 animales a los cuales se les irrigó el colon con una solución de neomicina-tetraciclina, la implantación tumoral ocurrió en el 72%. Estos autores postularon que la mayor manipulación involucrada en la irrigación del colon aumentaba la incidencia de implantación de tumor en los dos grupos irrigados y no encontraron diferencias significativas en la incidencia de implantación de tumores, entre los grupos irrigados con solución de antibióticos y los irrigados con suero fisiológico. En estudios posteriores realizados por Herter y col.⁷³ con modelos de carcinomas de Brown-Pierce y V-2, no se halló diferencia estadísticamente significativa en la incidencia de implantación de tumor en animales tratados con neomicina, ftalil-sulfatiazol o sin ningún antibiótico.

En una investigación retrospectiva ulterior, Herter y Slanetz⁷³ tuvieron una incidencia del 3,2% de recidiva en la línea de sutura entre 790 pacientes sometidos previamente a resección de colon por carcinoma. La preparación preoperatoria del colon con antibióticos fue usada en 22 pacientes sobre un total de 25 (88%) en los que ulteriormente se desarrolló recurrencia en la línea de sutura, en comparación con el 70% de la totalidad del grupo estudiado. No observaron diferencias en cuanto a incidencia de recidiva en la línea de sutura en pacientes tratados con antibióticos o no tratados así, so-

metidos a ileocelectomía o colectomía intraabdominal. En el subgrupo de 222 pacientes previamente sometidos a resección anterior, la tasa de recurrencia en la línea de sutura fue del 9,5% en tratados con antibióticos contra 1,6% en los pacientes que no recibieron antibióticos preoperatorios. Sin embargo pudo observarse un 25% de filtraciones en la línea de sutura entre los 64 pacientes operados con resección anterior y sin preparación del colon con antibióticos, en comparación con un 8% de incidencia entre los 158 pacientes que recibieron antibióticos orales en la preparación preoperatoria.

Una posible explicación por la baja incidencia de recurrencia en la línea de sutura tras la resección anterior en pacientes no tratados con antibióticos orales sería que la respuesta inflamatoria local en el período posoperatorio inmediato era suficiente para destruir células tumorales residuales e impedir la posterior recidiva tumoral. El hallazgo de mayor incidencia de tumores en la línea de sutura en pacientes tratados con antibióticos sometidos a resección anterior baja debe ser cuestionado porque se trataba de un estudio retrospectivo, porque el uso de antibiótico no fue randomizado (aleatorio) y porque se usaron varios regímenes antibióticos.

Así, a pesar de que las investigaciones iniciales con animales sugerían mayor incidencia de recidiva tumoral en anastomosis de animales tratados con antibióticos en el preoperatorio, experimentos ulteriores con animales no lograron confirmar ese hallazgo. Además, no se hicieron investigaciones clínicas bien diseñadas y randomizadas para explorar este tema. Tal vez los estudios de seguimiento de pacientes previamente involucrados en estudios randomizados de antibióticos orales preoperatorios puedan proveer información interesante acerca de la relación entre antisepsia intestinal e implantación tumoral.

RESUMEN

El uso de antibióticos por vía oral para la preparación preoperatoria del colon fue investigado durante las 5 últimas décadas. La mayoría de las primeras investigaciones clínicas no se hicieron de manera randomizada y prospectiva y emplearon antibióticos con espectro antibacteriano contra la flora colónica menos completo que el de los agentes usados comúnmente hoy en día. Además, esos primeros estudios usaban infrecuentemente un tratamiento prolongado con antibióticos en el preoperatorio, lo cual llevaba a una alta incidencia de superpoblación con bacterias y levaduras, surgimiento de microbios resistentes y predisposición al desarrollo de enterocolitis pseudomembranosa.

Durante la década de 1960 fue apreciada la importancia de los *Bacteroides* como miembros de la flora colónica y causa de infección posoperatoria de la herida. Adicionalmente se halló que para reducir dramáticamente la concentración de bacterias dentro del colon solamente era necesario un corto tratamiento con antibiótico oral adecuado, con lo cual disminuye el riesgo de superpoblación bacteriana y enterocolitis. La combinación antibiótica con el más amplio espectro antibacteriano contra la flora colónica, incluyendo a *Bacteroides fragilis*, es la de neomicina o kanamicina con tetraciclina, eritromicina o metronidazol (véase cuadro 13-6). El metronidazol oral probablemente no sea recomendable para uso profiláctico debido a informes sobre alta incidencia de infección, superpoblación de bacterias, enterocolitis pseudomembranosa y posible carcinogénesis. Las tasas de infección de heridas comunicadas cuando se usó neomicina más tetraciclina o neomicina más eritromicina como medio único de profilaxis antibiótica en pacientes para cirugía electiva de colon se sitúan entre 7 y 9% (véase cuadro 13-5). Cualquiera de estas combinaciones es bien tolerada cuando se aplica un corto régimen preoperatorio. Sólo las medidas profilácticas que produzcan una tasa de infección más baja con toxicidad igualmente baja tendrían ventajas sobre estos agentes orales.

PROFILAXIS SISTÉMICA

La vía de administración de antibióticos en cirugía electiva de colon sigue siendo tema de controversia. Además de la antisepsia intestinal con antibióticos orales en el preoperatorio, ha sido muy recomendada la profilaxis contra infección de heridas mediante el uso de antibióticos sistémicos o tópicos. Los que auspician la vía oral para la profilaxis en cirugía del colon señalaron: 1) que esa forma de profilaxis es la única que reduce significativamente la concentración de bacterias colónicas, que son las responsables de la mayoría de las infecciones tras estas intervenciones; 2) que los antibióticos orales en el preoperatorio no enmascaran evidencias de infección durante el período posoperatorio; 3) que los antibióticos orales permiten el uso de drogas con amplio espectro antibacteriano y baja absorción, con lo cual se evitan problemas por toxicidad sistémica; y 4) que los antibióticos usados comúnmente para la antisepsia intestinal en general tienen baja incidencia e reacciones alérgicas. Por el contrario, los que prefieren antibióticos sistémicos para la profilaxis argumentan: 1) que esa ruta es la única que provee alta concentración de antibió-

ticos en colon, peritoneo y pared abdominal en el momento de la cirugía; 2) que con un corto tratamiento preoperatorio con antibióticos sistémicos es poco probable que se siembre la herida con microorganismos antibiótico-resistentes; 3) que esta vía se asocia con menos complicaciones gastrointestinales, y 4) que los antibióticos sistémicos no han sido asociados con recurrencia tumoral en la línea de sutura.

Aunque estas dos formas de profilaxis antibiótica han sido vinculadas con el surgimiento de gérmenes resistentes, esta complicación ha sido muy reducida en años recientes, al comprenderse que solamente se requiere un corto tratamiento con antibióticos para brindar profilaxis adecuada. Tal como lo demostraron Nichols y col.,^{107,110} sólo son necesarias tres dosis de antibiótico oral con espectro apropiado contra gérmenes colónicos para lograr una correcta profilaxis. Keighley y Crapp⁸⁸ y Stone y col.¹⁴² demostraron claramente que un tratamiento de 24 horas con antibiótico sistémico en el preoperatorio suministra profilaxis comparable a la alcanzada cuando se continúa con antibióticos durante 5 días en el posoperatorio; de esta manera se reduce la posibilidad de superpoblación con microbios resistentes.

Como sucede con los antibióticos orales, los sistémicos también tuvieron muchos defensores precoces. No obstante, recién con las obras clásicas de Miles y col.¹⁰³ y Burke²³ se apreció que los antibióticos sistémicos debían administrarse antes de la contaminación o durante ella para que sean efectivos. Con este conocimiento, Bernard y Cole¹⁷ demostraron en 1964 que una combinación de antibióticos con amplio espectro contra las bacterias aerobias y anaerobias halladas en el tracto intestinal reducía significativamente la incidencia de infección en operaciones abdominales potencialmente contaminadas. Pese a que un estudio similar por Karl y col.⁸⁴ (1966) no corroboró estos hallazgos, Polk y López-Mayor¹¹⁵ publicaron en 1969 un trabajo confirmatorio de las observaciones de Bernard y Cole. En ese trabajo había una incidencia del 8% de infección de heridas después de cirugía electiva de colon sobre un total de 54 pacientes que recibieron cefaloridina intravenosa, en comparación con el 30% de incidencia de infección de heridas entre 50 pacientes que no recibieron antibióticos.

En la década siguiente a esos tres informes se hicieron numerosos estudios en forma correcta, randomizados y prospectivos, que confirmaron la eficacia de los antibióticos sistémicos para la profilaxis en cirugía del colon. Además, varios trabajos compararon los méritos relativos de diversos antibióticos sistémicos y otros compararon antibióticos sistémicos y los orales para profilaxis.

Antes de hacer una revisión de esos trabajos presentaremos pautas para elegir un antibiótico para profilaxis sistémica; están resumidas en el cuadro 13-7. En primer término, un antibiótico sistémico ideal para profilaxis debe tener efectividad específica contra los patógenos que se anticipan. Por esa razón, en cirugía de colon los antibióticos sistémicos usados para profilaxis deben tener amplia cobertura contra coliformes aerobios y anaerobios colónicos, especialmente *B. fragilis*. Además de tener amplio espectro antibacteriano, los antibióticos usados para profilaxis deben ser atóxicos y sólo rara vez producirán reacción alérgica. Una de las ventajas de la vía de administración sistémica para profilaxis es que provee antibiótico profiláctico a la herida y a la superficie peritoneal en el momento de la contaminación bacteriana intraoperatoria. Un agente profiláctico sistémico ideal debe alcanzar excelentes niveles tisulares y tener una definida relación tiempo-dosis, de manera que la cronología de administración dé por resultado el máximo nivel en tejidos en el momento de la contaminación. Asimismo, un agente ideal no deberá ser uno de los antibióticos de primera opción para el tratamiento de infecciones instaladas. Finalmente, los antibióticos usados para profilaxis deben ser relativamente baratos.

Durante la década de 1970 no había antibióticos que satisficieran todos estos requerimientos. Antibióticos tales como cloramfenicol, clindamicina y aminoglucósidos, que pueden brindar un amplio espectro contra la microflora colónica, están asociados con toxicidad significativa y son drogas de primera opción para el tratamiento de infecciones severas. Por el contrario, las cefalosporinas de primera generación, relativamente atóxicas y que generalmente no son de primera opción, suministran solamente cobertura parcial contra los patógenos reconocidos por generar infección de heridas tras cirugía colónica. Más recientemente se han convertido en antibióticos de elección para profilaxis en cirugía de colon: cefotetan, cefoxitina y las nuevas penicilinas de amplio espectro, que proveen más amplia cobertura antibacteriana y tienen baja toxicidad.

Como los coliformes aerobios, especialmente *E. coli* y *B. fragilis*, están presentes en la mayor parte de las heridas infectadas tras cirugía electiva del colon, parecería lógico que los antibióticos sistémicos que ofrecen amplio espectro contra esos microbios sean los más efectivos. Tomando en cuenta ese hecho, se analizaron los estudios prospectivos randomizados efectuados en las décadas de 1960 y 1970, en los cuales pacientes sometidos a cirugía electiva de colon recibieron solamente antibióticos sistémicos. Estos datos fueron entonces subdi-

Cuadro 13-7. Cualidades de un antibiótico sistémico ideal para la preparación del colon

Efectividad específica contra los patógenos previstos
Toxicidad sumamente baja
Adecuada distribución en los tejidos
Que no se trate de un antibiótico de "primera opción"
Que raramente dé reacciones alérgicas
Bajo costo

vididos en aquellos en que los antibióticos sistémicos no protegen contra *B. fragilis* (cuadro 13-8) y aquellos en los que este microorganismo fue cubierto por lo menos por uno de los antibióticos sistémicos utilizados (véase cuadro 13-9).

En 19 trabajos realizados durante este período, la tasa de infección de heridas para pacientes que no recibieron profilaxis antibiótica fue del 39,7%. Desde 1969 hasta 1979 escasos estudios con relativamente pocos pacientes emplearon cefradina,⁵⁵ penicilina⁷⁸ o gentamicina²⁴, variando las tasas de infección desde 7 a 34%. No obstante se hicieron nueve estudios que comprendían a 628 pacientes, para evaluar cefalosporinas, cefalotina, cefaloridina y cefamandol. En cuatro estudios en los cuales se usó cefalotina intravenosa como único agente profiláctico para 168 pacientes, la tasa de infección fue del 26,8%.^{22,32,91,138} En comparación, cuando se usó cefaloridina en cinco trabajos, la tasa combinada de infección de heridas fue del 12,9%.^{49,78,115,116,142} La dramática diferencia en las tasas de infección de heridas registrada entre estas dos cefalosporinas con espectro antibacteriano similar puede ser reflejo de diferencias en la penetración en tejidos. En comparación, el 11,8% de incidencia de infección entre 119 pacientes que recibieron solamente cefamandol sistémico puede ser explicado por el espectro antibacteriano más amplio de este agente si se lo compara con la cefalotina o la cefaloridina.^{138,142}

A causa de la preocupación por la toxicidad se hicieron relativamente pocos estudios con lincomicina, clindamicina, metronidazol o aminoglucósidos sistémicos para profilaxis. No obstante, en cada uno de los estudios en los cuales se emplearon solamente antibióticos sistémicos con cobertura contra *B. fragilis* (véase cuadro 13-9), la tasa de infección de heridas fue del 12,1% o menos.^{53,86,88,89} La tasa combinada de 8,7% de estos cinco trabajos se compara favorablemente con el 10,7% de incidencia de infección de heridas observado tras la profilaxis con antibióticos orales con cobertura contra *B. fragilis* (cuadro 13-10) y con el 11,8% y el 12,9% de tasas de infección registradas, respectivamente, con cefamandol y cefaloridina sistémica (véase cuadro 13-8).

Cuadro 13-8. Resultados de estudios en pacientes que recibieron solamente antibióticos sistémicos sin cobertura contra *Bacteroides fragilis* como preparación para cirugía electiva del colon

Antibióticos	Estudios (Nº)	Pacientes (Nº)	Infecciones (%)
Gentamicina	1	4	34,1
Cefalotina	4	168	26,8
Cefaloridina	5	241	12,9
Penicilina	1	50	10,0
Cefamandol	2	119	11,8
Cefradina	1	13	7,7
TOTAL	14	632	17,4

En resumen, se advierte que pueden obtenerse tasas de infección del 7 al 12% con antibióticos orales apropiados solamente o con antibióticos sistémicos de amplio espectro que abarquen *B. fragilis* y tengan buena penetración tisular. Sólo se necesita un corto tratamiento con antibióticos orales o sistémicos, que también ayudará a evitar la aparición de microorganismos resistentes.

Aunque la conclusión de que las vías oral y sistémica son igualmente eficaces en cirugía de colon se basa en datos de muchos estudios combinados, a la misma conclusión se llega cuando son analizadas investigaciones individuales. Cuando se revisan estudios que involucran solamente profilaxis por vía oral podemos arribar a las siguientes conclusiones:

1. Los antibióticos orales cuyo espectro no alcanza a *B. fragilis* no reducen la incidencia de infección.^{11,51,116,152}

Cuadro 13-9. Resultados de estudios en pacientes que recibieron solamente antibióticos sistémicos con cobertura contra *Bacteroides fragilis* como preparación para cirugía electiva del colon

Antibióticos	Estudios (Nº)	Pacientes (Nº)	Infecciones (%)
Lincomicina	1	33	12,1
Lincomicina + aminoglucósido*	2	45	8,9
Metronidazol + aminoglucósido†	2	60	6,7
TOTAL	5	138	8,7

* Gentamicina en 1 estudio, tobramicina en 1 estudio.

† Gentamicina en 1 estudio, kanamicina en 1 estudio.

2. Los antibióticos orales con cobertura contra *B. fragilis* reducen significativamente la incidencia de infección, en comparación con los controles.^{26,52,67,76,90,99,107,116,152}

3. Los antibióticos orales con espectro contra *B. fragilis* reducen significativamente la incidencia de infección de heridas, si se la compara con los agentes orales sin cobertura contra ese microorganismo.^{116,145a,151,152}

Cuando se analizan los trabajos que involucran solamente antibióticos por vía sistémica para la profilaxis arribamos a las siguientes conclusiones:

1. La mayoría de los estudios (aunque no todos) que involucran cefalosporinas de primera generación —cefalotina, cefaloridina, cefazolina y cefradina— demostraron que estos agentes reducen significativamente la tasa de infección de heridas si las comparamos con los controles.^{55,91,115,116} Empero, los trabajos de Evans y Pollock⁴⁹ y de Burdon y col.²² no confirman tales datos.

2. La cefalosporina de segunda generación cefamandol, que protege sólo parcialmente contra *B. fragilis*, no ha demostrado mayor eficacia que la cefalotina, cefazolina o cefaloridina para la prevención de infección de heridas después de cirugía electiva de colon.^{138,142}

3. Las investigaciones que usaron antibióticos sistémicos con cobertura contra *B. fragilis*, incluyendo cefotetano, cefoxitina y las nuevas penicilinas de amplio espectro como la piperacilina demostraron uniformemente que esta forma de profilaxis sistémica reduce significativamente la tasa de infección de heridas, si la comparamos con los controles.^{75,87-89,157}

4. Los trabajos comparativos entre cefoxitina y antibióticos de primera opción con respecto a las cefalosporinas más nuevas y penicilinas de amplio espectro no demostraron ninguna ventaja de un régimen sobre otro.^{80,100}

Se hicieron muchos otros estudios para determinar cuál de las dos vías, oral o sistémica, es la preferible para profilaxis. La revisión de estos trabajos sugiere que ambas vías son aceptables y que las diferencias de opinión en este tema generalmente pueden explicarse por el análisis de los regímenes antibióticos específicos usados en cada estudio. Por ejemplo, Pollock y col.¹¹⁶ demostraron que la tasa de infección de heridas tras la administración de cefaloridina sistémica (9,4%) era significativamente menor que la observada con el uso de neomicina-ftalilsulfatiazol por vía oral (30,2%). No obstante, cuando se agregaba a la neomicina-ftalilsulfatiazol un agente con cobertura contra *B. fragilis*, tetraciclina, esta combinación por

Cuadro 13-10. Resultado de estudios sobre cirugía electiva del colon, 1969-1980

Antibióticos	Estudios (Nº)	Pacientes (Nº)	Infecciones (%)
Sin cobertura contra <i>Bacteroides fragilis</i>			
Ninguno	19	749	39,7
Oral	16	692	30,8
Sistémico	14	632	17,4
Oral + sistémico	2	62	16,1
Con cobertura contra <i>Bacteroides fragilis</i>			
Oral	19	910	10,7
Sistémico	5	138	8,7
Oral + sistémico*	6	331	7,6
Oral + sistémico + tópico	2	75	4,0
Oral† + tópico	5	208	2,9

* En cinco de estos seis estudios, el antibiótico sistémico fue una cefalosporina.

† En uno de estos cinco estudios, los antibióticos orales fueron bacitracina más neomicina.

vía oral demostró ser superior a la cefaloridina sistémica. De manera semejante, Condon y col.³² demostraron que la combinación oral de neomicina y eritromicina base es significativamente mejor que la cefalotina sistémica; en cambio, Lewis y col.⁹⁵ no lograron demostrar ninguna diferencia significativa en la tasa de infección de heridas al comparar esta combinación oral con la cefaloridina.

Keighley y col.⁸⁶ hicieron el primero de tres estudios en los cuales fueron administrados los mismos antibióticos, kanamicina más metronidazol, por vía oral o sistémica. Estos autores recomendaron la vía sistémica porque daba por resultado menos infecciones y también menos complicaciones. Sin embargo, los hallazgos de este estudio deben ser cuestionados porque la incidencia de infección de heridas después de la administración oral de metronidazol más un aminoglucósido era significativamente superior a la comunicada en otras series y la alta incidencia de microbios resistentes y enterocolitis pseudomembranosa tras la profilaxis con antibióticos orales podría deberse a la mayor duración del tratamiento con antibióticos recibido por los pacientes de este grupo. Un año más tarde fue publicado otro estudio con los mismos dos antibióticos administrados por vía oral o sistémica;¹⁵⁰ sin embargo, en este trabajo las tasas de infección fueron casi idénticas en las vías de administración oral (17%) y sistémica (16%). El tercer trabajo¹⁶ que empleó los mismos antibióticos en dos diferentes vías de administración aplicó una combinación de neomicina-metronidazol. Este trabajo tampoco demostró diferencias en la tasa de infección según las diferentes vías: oral (13%) y sistémica (10%).

Dos estudios más recientes, que compararon las vías de administración y sistémica de agentes con espectro contra aerobios y anaerobios mostraron resultados antagónicos.^{54,143} Figueras-Felip y col.⁵⁴ compararon neomicina-eritromicina base por vía oral con gentamicina-metronidazol por vía sistémica. La infección de heridas fue significativamente menor con el régimen oral (9% vs. 35%). En el estudio de Weaver y col.¹⁵³ se comparó la neomicina-eritromicina base oral con ceftriaxona-metronidazol sistémica. En este trabajo fueron identificadas significativamente más infecciones de heridas con la vía oral (41% vs. 10%). En consecuencia, la revisión de la literatura no ofrece consenso en cuanto a cuál vía de administración, oral o sistémica, es mejor para profilaxis en cirugía del colon.

Otro tema surgido de diversos trabajos es si la combinación de antibióticos orales y sistémicos es mejor que cualquiera de estas dos vías por separado. Teóricamente, este tema sería difícil de aclarar porque un estudio de este tipo requeriría gran cantidad de pacientes para demostrar una reducción significativa de por lo menos 7 a 12%, alcanzada con los regímenes orales o sistémicos actualmente disponibles. Pollock y col.¹¹⁶ demostraron que la combinación de neomicina-ftalilsulfatiazol oral más cefaloridina sistémica produce significativamente menos infecciones de heridas que el régimen oral solo (30,2%). Sin embargo, los pacientes de estos autores que recibieron solamente profilaxis sistémica con cefaloridina tuvieron una tasa de infección del 9,4%, lo cual indica que la combinación oral de neomicina y ftalilsulfatiazol —que no provee cobertura contra *B. fragilis*— no añade protección alguna además de la lograda con cefaloridina sistémica sola. En este mismo análisis fue comparada la combinación por vía oral de tetraciclina-neomicina-ftalilsulfatiazol más cefaloridina sistémica, con tetraciclina-neomicina-ftalilsulfatiazol por vía oral solamente. Esta combinación oral fue tan efectiva (no hubo infecciones entre los 27 pacientes estudiados) que la adición de cefaloridina no podría considerarse ventajosa.

En forma similar, Barber y col.¹⁰ no pudieron demostrar que la adición de gentamicina-clindamicina sistémica a neomicina-eritromicina base por vía oral fuese mejor que el régimen oral solo. Empero, la cantidad de pacientes de esta investigación era reducida y, aunque la combinación de antibióticos orales y sistémicos dio una tasa de infección del 7% en comparación con el 11% de incidencia con profilaxis oral sola, la diferencia no era estadísticamente significativa. En el estudio realizado en la Administración Nacional de Veteranos, Condon y col.³³ no demostraron ventaja alguna en la adi-

ción de cefalotina sistémica a la combinación neomicina-eritromicina base por vía oral. Este trabajo incluyó a 1.082 pacientes y dio por resultado una tasa de infección del 8% con el régimen oral y del 6% cuando se le añadía cefalotina. Una posible explicación por la falta de efectos del antibiótico sistémico agregado puede ser que la cefalotina no protege contra anaerobios y alcanza reducido nivel tisular. Como resultado, esta cefalosporina de primera generación no resulta un agente profiláctico efectivo.

En contraposición con estos trabajos, Stone y col.¹⁴⁴ demostraron que el agregado de cefazolina sistémica (que alcanza excelente nivel en tejidos) a la neomicina-eritromicina base oral da una tasa de infección de heridas significativamente menor (6%), que al usar solamente el régimen oral (15%). Una posible explicación para este hallazgo es que la tasa de infección del 15% observada con neomicina-eritromicina base oral en este estudio es más alta que la del 9% registrada en otras series (ver cuadro 13-5). Resultados similares fueron comunicados con cefazolina,¹⁵⁰ ticarcilina,¹⁵⁰ cefoxitina,^{37,83} y con la combinación de cefradina más gentamicina.⁹³ Sin embargo, en cada uno de estos estudios la tasa de infección de heridas alcanzada con el régimen oral solo (18 a 35%) fue más elevada que la comunicada en distintas series. Por el contrario, la población de pacientes de estos estudios parece ser comparable y podría haber representado un grupo de pacientes de alto riesgo.

Jagelman y col.⁸⁰ identificaron a la obesidad y la duración de la operación como factores que influyen sobre la efectividad de los antibióticos profilácticos en cirugía del colon. Kaiser y col.⁸³ hallaron asimismo que los procedimientos quirúrgicos de más de 4 horas de duración se asociaban con mayor riesgo de infección. En esta forma, como algunos estudios han sugerido beneficios por adición de antibióticos sistémicos a los orales para profilaxis en cirugía del colon, la combinación tal vez pueda ser recomendada en ciertas situaciones de alto riesgo. Los pacientes que pueden beneficiarse recibiendo profilaxis antibiótica oral y sistémica incluyen: 1) inmunosuprimidos, 2) obesos y 3) sometidos a procedimientos prolongados. En esta última situación puede estar indicada una segunda dosis intraoperatoria de antibióticos sistémicos. Empero, este régimen sugerido no fue comprobado en pacientes sometidos a cirugía de colon.

PROFILAXIS TÓPICA

La tercera vía de administración posible para antibióticos profilácticos en cirugía facultativa

del colon es la aplicación tópica directa de antibióticos en la herida o en la cavidad peritoneal, durante la operación. Aunque la vía tópica para profilaxis tiene la desventaja teórica de que no afecta a la microflora colónica y que no suministra niveles tisulares de antibiótico hasta después de producida la contaminación, los datos clínicos y de laboratorio han sustentado el concepto de administración tópica de antibióticos profilácticos.⁷¹ A fines de la década de los 60 y principios de los 70 se realizaron numerosos estudios correctamente controlados, prospectivos y aleatorios sobre el uso de antibióticos tópicos profilácticos que aparecieron en la literatura. Noon y col. demostraron que la irrigación peritoneal y de la herida con kanamicina y bacitracina reducía significativamente la incidencia de infección de heridas en pacientes con perforación visceral.¹¹² Ulteriores estudios por Brockenbrough y Moylen²¹ en pacientes con heridas contaminadas y los de Stone y Hester¹⁴³ en pacientes sometidos a laparotomía de emergencia confirmaron estos hallazgos iniciales. La eficacia de antibióticos tópicos para la prevención de infección de heridas en el posoperatorio fue demostrada claramente también en pacientes de apendicectomía y otras operaciones gastrointestinales.^{6,7,14,50,98,105,113,126,145}

La vía tópica tiene una cantidad de ventajas teóricas sobre la profilaxis por antisepsia intestinal o sistémica. Primero, con la vía tópica pueden alcanzarse concentraciones de antibióticos sumamente altas en los tejidos circundantes y en el espacio muerto de una herida. Alexander y Alexander¹ mostraron que la concentración de antibióticos administrados en forma tópica supera ampliamente a la que puede obtenerse mediante óptima administración parenteral. Alexander y col.² demostraron también que el líquido que se acumula en heridas quirúrgicas pierde progresivamente la capacidad de opsonizar bacterias para fagocitosis y destrucción por neutrófilos normales. El hecho de que la vía tópica sea superior a la sistémica en cuanto a proveer concentraciones significativas de antibióticos en el líquido tisular, dentro del espacio muerto de la herida, resulta un factor importante en favor de esta vía para la profilaxis. A pesar de que solamente una vez —durante la operación— puede ser rociado o irrigado o instilado un antibiótico en una herida quirúrgica, la evidencia experimental sugiere que pueden quedar concentraciones significativas de antibióticos en la herida durante un tiempo prolongado.⁷¹ Pese a esta observación, la administración de antibióticos tópicos no fue asociada con el enmascaramiento de posteriores infecciones de heridas o con el desarrollo de microorganismos resistentes. La vía tópica permite también el uso de antibióticos sistémicos tó-

xicos altamente efectivos y no absorbibles y evita el uso de antibióticos de primera opción. Esta vía tiene las ventajas adicionales de evitar la siembra de la herida con microbios resistentes y da muy baja incidencia de complicaciones alérgicas o gastrointestinales, sin mostrar asociación con recidiva de tumor en la línea de sutura.

A pesar de que los antibióticos tópicos han demostrado ser adecuados como forma única de profilaxis antibiótica en pacientes con apendicitis aguda,^{6,14,105,126-145} perforación de vísceras¹¹² y traumatismo abdominal,¹⁴³ como también en cirugía gástrica,⁹⁸ biliar,¹¹³ y vascular periférica,¹¹⁴ los cirujanos han sido reacios a usar antibióticos tópicos como medio único de profilaxis en pacientes de cirugía facultativa del colon. Como resultado de esto, en los estudios que trataron específicamente sobre el tema de los antibióticos tópicos en cirugía del colon los pacientes recibieron asimismo profilaxis con antibióticos orales y algunos incluso antibióticos sistémicos.

El primer trabajo prospectivo y randomizado acerca del papel de los antibióticos tópicos en cirugía del colon fue publicado por Nash y Hugh en 1967.¹⁰⁶ Aunque este estudio es difícil de evaluar porque se usaron otras vías de administración de antibióticos y porque fueron incluidos algunos pacientes sometidos a intervenciones colónicas de emergencia sin preparación mecánica del intestino, cabe señalar que solamente 1 paciente sobre 36 (3%) que recibieron ampicilina tópica experimentó infección de herida. En estudios ulteriores por Andersen y col.,⁷ Pollock y col.¹¹⁸ y Mehigan y col.,¹⁰² los pacientes que recibieron antibióticos tópicos también los recibieron por vía oral o sistémica. En estos trabajos la tasa de infección de heridas fue del 2,9% entre 208 pacientes que recibieron antibióticos orales más tópicos y del 4% entre 75 pacientes que recibieron antibióticos por las tres vías (ver cuadro 13-10). Dos trabajos más recientes^{82,133} examinaron también el rol de la profilaxis con antibióticos tópicos en cirugía del colon. En la investigación de Juul y col.⁸² se agregó ampicilina tópica a ampicilina más metronidazol, intravenosa. La tasa de infección de heridas fue similar en ambos grupos: 10%. En el trabajo de Salvati y col.,¹³³ todos los pacientes recibieron antibióticos orales y sistémicos y la tasa general de infección fue del 2%. En ese marco, el agregado de ampicilina tópica o kanamicina intraperitoneal, o ambas a la vez, no mejoró la tasa de infección, de por sí baja.

Aunque la cantidad de pacientes de estos estudios sobre antibióticos tópicos no fue tan grande como en los estudios sobre antibióticos orales o sistémicos, las tasas de infección de heridas del 2 al 4% alcanzadas cuando los pa-

cientes recibieron antibióticos orales o intravenosos en el preoperatorio y antibióticos tópicos intraoperatorios es significativamente más baja que la lograda con antibióticos orales solamente (8,7%) o con una combinación de antibióticos orales y sistémicos (7,6%) (ver cuadro 13-10). Estas observaciones parecen justificar el uso de antibióticos tópicos como agente profiláctico adicional, solamente en las situaciones de alto riesgo antes mencionadas.

Que la profilaxis tópica sea realizada con antibióticos o antisépticos es también tema de discusión. Los antibióticos más usados para profilaxis tópica son: ampicilina, bacitracina, cefaloridina, kanamicina, neomicina, polimixina y diversas combinaciones de estos agentes. Los agentes antisépticos más frecuentemente utilizados incluyen: clorhexidina, iodo-povidona y noxitiolina. De estos agentes antisépticos, solamente el iodo-povidona demostró suministro de profilaxis suficiente en estudios controlados sobre pacientes con apendicectomía u otros procedimientos abdominales.^{64,65,137} En estudios comparativos, la ampicilina demostró ser significativamente mejor que la clorhexidina,¹⁴⁵ noxitiolina,¹⁴⁰ y una combinación de penicilina y sulfadiazina.¹⁴¹ No obstante, investigaciones por Pollock y col. mostraron que la cefaloridina tópica es superior a la ampicilina y al iodo-povidona.^{117,119} No se efectuaron trabajos comparativos entre cefalosporinas y combinaciones que usen neomicina, kanamicina o polimixina más bacitracina para profilaxis tópica. Sin embargo, cualquiera de estos regímenes minimiza el problema potencial de las reacciones alérgicas que se observan más frecuentemente con la ampicilina. Entre las cefalosporinas, la cefaloridina tiene la ventaja de su uso sistémico infrecuente debido a su potencial nefrotoxicidad, evitada cuando se la emplea por vía tópica. En consecuencia, los antibióticos que actualmente parecen ser los más adecuados para su uso tópico incluyen: cefaloridina y también kanamicina, neomicina o polimixina combinadas con bacitracina.

RECOMENDACIONES

Una cantidad de factores han sido vinculados con aumento del riesgo de infección de heridas tras los procedimientos quirúrgicos electivos. Varios factores mostraron que alteran la resistencia del huésped, incluyendo: 1) edad avanzada; 2) malnutrición; 3) inmunosupresión por esteroides, drogas citotóxicas o radioterapia; 4) obesidad, y 5) ciertas situaciones como cáncer, insuficiencia renal, cirrosis, diabetes, quemaduras graves y traumatismos múltiples.^{3,101} Además de estos factores que afectan

la resistencia del huésped, varios otros factores de la preparación preoperatoria y el manejo intraoperatorio de pacientes sometidos a cirugía electiva demostraron también ser importantes en el ulterior desarrollo de infección de heridas. Los factores preoperatorios asociados con alta incidencia de infección incluyen: 1) internación preoperatoria prolongada; 2) fracaso en la erradicación de una infección remota; 3) incorrecta preparación de la piel, y 4) afeitado con navaja más de 24 horas antes de la operación.^{34,39} Los factores del manejo operatorio que fueron relacionados con tasas de infección más altas incluyen: 1) operación prolongada; 2) ostomía sacada a través de la incisión; 3) drenaje sacado a través de la incisión, y 4) contaminación significativa de la herida durante la operación.^{39,40} De los muchos factores asociados con mayor riesgo de infección, el grado de contaminación al final de una intervención quirúrgica probablemente sea el más importante.^{39,40,139} Se ha estimado que la presencia de 10^5 microorganismos en la herida durante el momento del cierre se vincula con una tasa de infección 35 veces mayor que cuando no se aíslan microbios.

Un principio esencial para la prevención de infecciones en cirugía de colon es evitar la contaminación del peritoneo y de la herida quirúrgica por el contenido del colon. Nunca será demasiado destacar la importancia de aislar el sitio de anastomosis del resto de la cavidad abdominal y de la herida con gasas, packs y campos. Además, todos los instrumentos y guantes contaminados deben ser descartados antes de proceder al cierre de la herida abdominal.⁷⁷ Dineen⁴⁴ señaló también la importancia de lograr la correcta hemostasia y de evitar los hematomas en heridas, que pueden minimizarse mediante el uso de drenajes aspirativos cerrados. La importancia de realizar anastomosis intestinal con suturas inversoras y sin tensión en la línea de sutura fue demostrada en investigaciones clínicas y experimentales por Goligher y col.⁶⁸ e Irkin y Goligher.⁷⁹ Estos principios son de fundamental importancia para prevenir infecciones tras cirugía del colon y el cirujano no debe olvidarlos al utilizar profilaxis con antibióticos.

El uso indiscriminado de antibióticos daría por resultado el surgimiento de microbios antibiótico-resistentes, sobreinfección, toxicidad por antibióticos y reacciones de hipersensibilidad.⁶¹ Con el fin de minimizar estas complicaciones, los antibióticos para profilaxis administrados por vía oral o sistémica deben darse durante solamente 24 a 48 horas en los pacientes de cirugía colónica facultativa o programada. El uso más prolongado de antibióticos profilácticos no se puede justificar y sigue siendo el

principio más frecuentemente ignorado. Para que los antibióticos sistémicos profilácticos sean efectivos deben ser administrados antes o durante la operación, con el fin de lograr máximos niveles tisulares en el momento de la contaminación.

En el cuadro 13-11 se presentan los antibióticos que pueden recomendarse para profilaxis en cirugía de colon. Cuando se administran durante sólo 24 horas del preoperatorio, la combinación de eritromicina base o tetraciclina con neomicina (o kanamicina) resulta segura y efectiva para reducir la microflora colónica. A pesar de su efectividad contra *B. fragilis*, no puede recomendarse el metronidazol por su toxicidad. Los regímenes antibióticos orales que combinan ftalilsulfatiazol o bacitracina con un aminoglucósido no son tan efectivos para controlar la flora colónica como la combinación de eritromicina base con un aminoglucósido; por ello, no podemos recomendar ftalilsulfatiazol más bacitracina para la antisepsia intestinal.

Para la profilaxis sistémica en cirugía de colon probablemente deban evitarse —pese a su probada eficacia— agentes como la gentamicina y el metronidazol, que son antibióticos de primera línea para el tratamiento de infecciones severas. Las cefalosporinas de segunda generación cefoxitina y cefotetan, que suministran protección contra aerobios y anaerobios, son antibióticos sistémicos de elección para profilaxis en cirugía del colon. La cefalotina no puede ser recomendada entre otras cefalosporinas para profilaxis en cirugía colónica por su falta de eficacia. A pesar de su efectividad, la cefaloridina debe ser evitada porque fueron desarrolladas nuevas cefalosporinas y cefamicinas con espectro antibacteriano más amplio y menos toxicidad. La cefalozina alcanza buenos niveles tisulares y da baja tasa de infección cuando se combina con agentes orales;¹⁴⁴ empero, no se hicieron estudios utilizando cefazolina como

Cuadro 13-11. Antibióticos recomendados para profilaxis en cirugía del colon

<i>Antibióticos orales</i>	
Eritromicina + Aminoglucósido*	
o	
Tetraciclina + Aminoglucósido*	
<i>Antibióticos sistémicos</i>	
Cefalosporina †	
o	
Penicilina de amplio espectro‡	
<i>Antibióticos tópicos</i>	
Aminoglucósido* o Polimixina + Bacitracina	

* Neomicina o kanamicina.

† Cefoxitina o cefotetano.

‡ Ticarcilina o piperacilina.

agente único para la profilaxis en cirugía facultativa del colon. El cefamandol demostró dar tasas de infección tan bajas como las de la cefaloridina (12%); sin embargo, con antibióticos de primera línea y con cefoxitina fueron obtenidas tasas más bajas (9%). Las penicilinas de amplio espectro como la ticarcilina y la piperacilina, que cubren contra aerobios y anaerobios, también pueden ser antibióticos apropiados para profilaxis sistémica en cirugía de colon.

Entre los antibióticos y agentes antibacterianos tópicos, la cefaloridina demostró ser superior a la ampicilina, la penicilina-sulfadiazina y el iodo-povidona. También demostraron ser agentes tópicos efectivos diferentes combinaciones de kanamicina, neomicina, polimixina y bacitracina. La combinación de kanamicina, neomicina o polimixina con bacitracina provee un espectro antibacteriano muy amplio. No obstante, las combinaciones de estos antibióticos no amplían significativamente la cobertura; consecuentemente, no se recomiendan triples combinaciones de antibióticos.

La irrigación intraperitoneal tópica con aminoglucósidos fue vinculada con depresión respiratoria. Empero, cuando en un estudio prospectivo y randomizado fueron empleadas dosis adecuadas, la depresión respiratoria ocurrió con igual frecuencia en pacientes que recibieron kanamicina intraperitoneal que en los irrigados con suero fisiológico.²¹ Los antisépticos clorhexidina y noxitiolina no pueden ser recomendados porque las investigaciones clínicas no han logrado demostrar ninguna disminución en la infección de heridas cuando estos agentes fueron comparados con suero fisiológico. A pesar de que el iodo-povidona demostró que reduce la incidencia de infecciones, tampoco se recomienda este agente por su potencial toxicidad y porque un ensayo comparativo demostró que la cefaloridina es más eficaz.¹¹⁷

Sobre la base de los datos presentados pueden hacerse las siguientes recomendaciones acerca del uso de antibióticos en cirugía de colon:

1. En operaciones electivas o programadas en pacientes de bajo riesgo resultan apropiados antibióticos orales o sistémicos.
2. En operaciones electivas en pacientes de alto riesgo, las opciones incluyen la combinación de efectivos antibióticos orales y sistémicos o el agregado de antibióticos tópicos.

En operaciones de emergencia, en las cuales no es posible la administración de antibióticos orales en el preoperatorio, la mejor protección contra infecciones la provee una combinación de antibióticos sistémicos efectivos y antibióticos tópicos intraoperatorios.

Cuadro 13-12. Preparación del colon con neomicina-eritromicina base

Día 3, preoperatorio:	Dieta pobre en residuos Bisacodilo, 1 cápsula por vía oral a las 6 de la tarde
Día 2, preoperatorio:	Continuar con dieta pobre en residuos Sulfato de magnesio, 30 ml de solución al 50% (15 g), por vía oral a las 10 de la mañana y a las 2 de la tarde Enemas con suero fisiológico (técnica de las 3 posiciones) al anochecer hasta que el retorno del líquido sea claro
Día 1, preoperatorio:	Dieta con líquidos claros; si fuese necesario, suplementar con líquidos intravenosos Sulfato de magnesio, 30 ml de solución al 50% (15 g) por vía oral, a las 10 de la mañana y a las 2 de la tarde No se aplican enemas Neomicina, 1 g, y eritromicina base, 1 g, por vía oral a la 1 de la tarde, 2 de la tarde y 11 de la noche
Día de la operación:	Operación programada para las 8 de la mañana Evacuación del recto a las 6 de la mañana

El régimen de preparación del colon con neomicina-eritromicina base desarrollado por Nichols y col.¹⁰⁷ es el método más usado en la actualidad. Produjo excelentes resultados en investigaciones clínicas y hoy en día es el estándar con el cual deben compararse otros antibióticos. En el cuadro 13-12 se presenta este régimen.

A pesar de los abundantes datos acerca del uso de antibióticos en cirugía de colon, todavía restan varias preguntas por contestar, objeto necesario de futuras investigaciones. Primero, un estudio comparativo entre neomicina-eritromicina base y neomicina-tetraciclina por vía oral podría determinar cuál de estas combinaciones es más eficaz. Segundo, las investigaciones deberán intentar determinar si una segunda dosis intraoperatoria de antibióticos sistémicos puede reducir la tasa de infección en operaciones prolongadas y otras situaciones de alto riesgo. Tercero, deben hacerse investigaciones comparando cefaloridina tópica con una solución tópica de aminoglucósido-bacitracina. Finalmente, deberán diseñarse estudios para determinar si los antibióticos tópicos solos o la combinación de antibióticos orales y sistémicos generan una tasa de infección igual o menor al 3-4% logrado con la combinación de antibióticos orales y tópicos. Aunque la profilaxis con antibióticos demostró ser útil en cirugía de colon, el cirujano no debe olvidar los importantes principios del buen manejo de los tejidos, hemostasia y evitar la contaminación intraoperatoria.

BIBLIOGRAFÍA

1. Alexander, J.W., and Alexander, N.S.: The influence of route of administration on wound fluid concentration of prophylactic antibiotics. *J. Trauma*, 16:488, 1976.
2. Alexander, J.W., Korelitz, J., and Alexander, N.S.: Prevention of wound infections: a case for closed suction drainage to remove wound fluids deficient in opsonic proteins. *Am. J. Surg.*, 132:59, 1976.
3. Alexander, J.W., Stinnett, J.C., Ogle, C.K., et al.: A comparison of immunologic profiles and their influence on bacteremia in surgical patients with a high risk of infection. *Surgery* 86:94, 1979.
4. Altemeier, W.A., Hummel, R.P., and Hill, E.O.: Staphylococcal enterocolitis following antibiotic therapy. *Ann. Surg.*, 157:847, 1963.
5. Altemeier, W.A., Hummel, R.P., and Hill, E.O.: Prevention of infection in colon surgery. *Arch. Surg.*, 93:226, 1966.
6. Andersen, B., Bendtsen, A., Holbraad, L., et al.: Wound infections after appendectomy. I. A controlled trial on the prophylactic efficacy of topical ampicillin in non-perforated appendicitis. II. A controlled trial on the prophylactic efficacy of delayed primary suture and topical ampicillin in perforated appendicitis. *Acta Chir. Scand.*, 138:531, 1972.
7. Andersen, B., Korner, B., and Ostergaard, A.H.: Topical ampicillin against wound infection after colorectal surgery. *Ann. Surg.*, 176:129, 1972.
8. Arabi, Y., Dimock, D.W., Burdon, J., et al.: Influence of bowel preparation and antimicrobials on colonic microflora. *Br. J. Surg.*, 65:555, 1978.
9. Bacon, H.E., Lowell, E.J., Jr., Spaulding, E.H., et al.: Evaluation of neomycin-phthalylsulfathiazole in preparation of the large bowel for surgery. *Arch. Surg.*, 68:344, 1954.
10. Barber, M.S., Hirschberg, B.C., Rice, C.L., et al.: Parenteral antibiotics in elective colon surgery? A prospective, controlled clinical study. *Surgery* 86:23, 1979.
11. Barker, K., Graham, N.G., Mason, M.C., et al.: The relative significance of preoperative oral antibiotics, mechanical bowel preparation and perioperative peritoneal contamination in the avoidance of sepsis after radical surgery for ulcerative colitis. *Br. J. Surg.*, 58:270, 1971.
12. Bartlett, J.G., Condon, R.E., Gorbach, S.L., et al.: Veterans Administration Cooperative Study on bowel preparation for elective colorectal operations: Impact of oral antibiotic regimen on colonic flora, wound irrigation cultures and bacteriology of septic complications. *Ann. Surg.*, 188:249, 1978.
13. Bartlett, J.G., Moon, N., Chang, J.W., et al.: Role of *Clostridium difficile* in antibiotic associated pseudomembranous colitis. *Gastroenterology* 75:778, 1978.
14. Bates, T., Down, R.H.L., Houghton, M.C.V., et al.: Topical ampicillin in the prevention of wound infection after appendectomy. *Br. J. Surg.*, 61:489, 1974.
15. Beard, C.M., Noller, K.L., O'Fallon, W.M., et al.: Lack of evidence for cancer due to use of metronidazole. *N. Engl. J. Med.*, 301:519, 1979.
16. Beggs, F.D., Jobanputra, R.A., and Holmes, J.T.: A comparison of intravenous and oral metronidazole and prophylaxis in colorectal surgery. *Br. J. Surg.*, 69:226, 1982.
17. Bernard, H.R., and Cole, W.R.: The prophylaxis of surgical infection: the effect of prophylactic antimicrobial drugs on the incidence of infection following potentially contaminated operations. *Surgery* 56:151, 1964.
18. Binder, H.J., Filburn, B., and Floch, M.: Bile acid inhibition of intestinal anaerobic organisms. *Am. J. Clin. Nutr.*, 28:119, 1975.
19. Bornside, G.H., and Cohn, I., Jr.: Intestinal antiseptics: stability of fecal flora during mechanical cleansing. *Gastroenterology* 57:569, 1969.
20. Brass, C., Richards, G.K., Ruedy, J., et al.: The effect of metronidazole on the incidence of postoperative wound infection in elective colon surgery. *Am. J. Surg.*, 135:91, 1978.
21. Brockenbrough, E.C., and Moylen, J.A.: Treatment of contaminated surgical wounds with a topical antibiotic: A double blind study of 240 patients. *Am. Surg.*, 35:789, 1969.
22. Burdon, J.G.W., Morris, P.J., Hunt, P., et al.: A trial of cephalothin sodium in colon surgery to prevent wound infection. *Arch. Surg.*, 112:1169, 1977.
23. Burke, J.F.: The effective period of preventing antibiotic action in experimental incisions and dermal lesions. *Surgery* 50:161, 1961.
24. Burton, R.C., Hughes, E.S.R., and Cuthbertson, A.M.: Prophylactic use of gentamicin in colonic and rectal surgery. *Med. J. Aust.*, 2:597, 1974.
- Campos, J.V., Hoenen, W., Costa, A., et al.: Changes in intestinal flora under tetracycline. *Gastroenterology* 34:625, 1958.
26. Clarke, J.S., Condon, R.E., Bartlett, J.G., et al.: Preoperative oral antibiotics reduce septic complications of colon operations: results of prospective, randomized, double-blind clinical study. *Ann. Surg.*, 186:251, 1977.
27. Cohn, I., Jr.: Antibiotics in colon surgery. *Gastroenterology* 35:583, 1958.
28. Cohn, I., Jr.: Kanamycin for bowel sterilization. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 76:212, 1958.
29. Cohn, I., Jr., and Atik, M.: The influence of antibiotics on the spread of tumors of the colon: an experimental study. *Ann. Surg.*, 151:917, 1960.
30. Cohn, I., Jr., and Atik, M.: Intestinal antiseptics and the spread of tumors of the colon. *Am. J. Surg.*, 101:3, 1961.
31. Cohn, I., Jr., and Longacre, A.B.: Kanamycin for intestinal antiseptics. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 108:100, 1959.
32. Condon, R.E., Bartlett, J.G., Nichols, R.L., et al.: Preoperative prophylactic cephalothin fails to control septic complications of colorectal operations: results of controlled clinical trial. *Am. J. Surg.*, 137:68, 1979.
33. Condon, R.E., Bartlett, J.G., Greenlee, H., et al.: Efficacy of oral and systemic antibiotic prophylaxis in colorectal operations. *Arch. Surg.*, 118:496, 1983.
34. Conolly, W.B., Hunt, T.K., Sonne, M., et al.: Influence of distant trauma on local wound infection. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 128:713, 1969.
35. Converse, C.F., Reagan, J.W., and DeCossé, J.J.: Ulcerative colitis and carcinoma of the bile ducts. *Am. J. Surg.*, 121:39, 1971.
36. Cooke, M.E.: A quantitative comparison of the faecal flora of patients with ulcerative colitis and that of normal persons. *J. Pathol. Bacteriol.*, 94:439, 1967.
37. Coppa, G.F., Eng, K., Gouge, T.E., et al.: Parenteral and oral antibiotics in elective colon and rectal surgery: a prospective, randomized trial. *Am. J. Surg.*, 145:62, 1983.
38. Crapp, A.R., Powis, S.J.A., Tillotson, P., et al.: Preparation of the bowel by whole gut irrigation. *Lancet* 2:1239, 1975.
39. Cruse, P.J.E., and Foord, R.: A five-year prospective study of 23,649 wounds. *Arch. Surg.*, 107:206, 1973.
40. Davidson, A.I.G., Clark, C., and Smith, G.: Postoperative wound infection: a computer analysis. *Br. J. Surg.*, 58:333, 1971.
41. Davis, J.H., Kuhn, L.R., Shaffer, J.R., et al.: Preoperative preparation of the bowel with neomycin. *Surgery* 35:434, 1954.
42. Dearing, W.H., and Heilman, F.R.: The effect of antibacterial agents on the intestinal flora of patients; the use of aureomycin, chloromycetin, dihydrostreptomycin, sulfasuxidine and sulfathiazole. *Gastroenterology* 16:12, 1950.
43. Dearing, W.H., and Needham, G.M.: Effects of oral use of neomycin plus bacitracin on intestinal flora. *Mayo Clin. Proc.*, 34:127, 1959.
44. Dineen, P.: Influence of operating room conduct on wound infections. *Surg. Clin. North Am.*, 55:1283, 1975.
45. Donaldson, R.M., Jr.: Normal bacterial populations of the intestine and their relation to intestinal function. *N. Engl. J. Med.*, 270:938, 1964.
46. Donaldson, R.M., Jr.: The relation of enteric bacterial populations to gastrointestinal function and disease. In: *Sleisenger, M.H., and Fortran, J.S.: Gastrointestinal Disease*. 1st ed., Philadelphia, W.B. Saunders, 1978.
47. Draser, B.S., Shiner, M., and McLeod, G.M.: Studies on the intestinal flora. I. The bacterial flora of the gastrointestinal tract in healthy and achlorhydric persons. *Gastroenterology* 56:71, 1969.
48. Edmond, P.: Kanamycin in preoperative bowel sterilization. *Postgrad. Med. J.*, 43:24, 1967.
49. Evans, C., and Pollock, A.V.: The reduction of surgical wound infections by parenteral cephaloridine. *Br. J. Surg.*, 60:434, 1973.
50. Evans, C., Pollock, A.V., and Rosenberg, I.L.: The reduction of surgical wound infection by topical cephaloridine: a controlled clinical trial. *Br. J. Surg.*, 61:133, 1974.
51. Everett, M.T., Brogan, T.D., and Nettleton, J.: The place of antibiotics in colon surgery. *Br. J. Surg.*, 56:679, 1969.
52. Farmer, R.G.: Preoperative preparation of the patient with carcinoma of the colon. *Surg. Clin. North Am.*, 55:1335, 1975.
53. Feathers, R.S., Lewis, A.A.M., Sagor, G.R., et al.: Prophylactic systemic antibiotics in colorectal surgery. *Lancet* 2, 1977.
54. Figueras-Felip, J., Basilio-Bonet, E., Lara-Eisman, F., et al.: Oral is superior to systemic antibiotic prophylaxis in operations upon the colon and rectum. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 158:359, 1984.
55. Finch, D.R.A., Taylor, L., and Morris, P.J.: Wound sepsis following gastrointestinal surgery: a comparison of topical and two-dose systemic cephradine. *Br. J. Surg.*, 66:580, 1979.

56. Finland, M., Grigsby, M.E., and Haight, T.H.: Efficacy and toxicity of oxytetracycline (terramycin) and chlortetracycline (aureomycin) with reference to use of doses of 250 mgm every 4-6 hours and to occurrence of staphylococcal diarrhea. *Arch. Intern. Med.*, 93:23, 1954.
57. Firor, W.M.: Intestinal antiseptics with sulfonamides. *Ann. Surg.*, 155:829, 1942.
58. Floch, M.H., Gershengoren, W., Elliot, S., et al.: Bile acid inhibition of the intestinal microflora: a function for simple bile acids? *Gastroenterology* 61:228, 1971.
59. Fog, C.V.: Studies on reduction of intestinal flora (preoperative treatment of patients with lesions of colon or rectum). *Arch. Surg.*, 69:858, 1954.
60. Garlock, J.H., and Seley, G.P.: The use of sulfanilamide in surgery of the colon and rectum. *Surgery* 5:787, 1939.
61. Garrod, L.P.: Causes of failure in antibiotic treatment. *Br. Med. J.*, 4:473, 1972.
62. George, W.L., Sutter, V.L., Goldstein, E.J.C., et al.: Aetiology of antimicrobial-agent-associated colitis. *Lancet* 1:802, 1978.
63. George, W.L., Volpicelli, N.A., Stiner, D.A., et al.: Relapse of pseudomembranous colitis after vancomycin therapy. *N. Engl. J. Med.*, 301:414, 1979.
64. Gilmore, O.J.A., Martin, T.D.M., and Fletcher, B.N.: Prevention of wound infection after appendectomy. *Lancet* 1:220, 1973.
65. Gilmore, O.J.A., and Sanderson, P.J.: Prophylactic interparietal povidone-iodine in abdominal surgery. *Br. J. Surg.*, 62:792.
66. Glotzer, D.J., Boyle, P.L., and Silen, W.: Preoperative preparation of the colon with an elemental diet. *Surgery* 74:703, 1973.
67. Goldring, J., Scott, A., McNaught, W., et al.: Prophylactic oral antimicrobial agents in elective colonic surgery. *Lancet* 2:997, 1975.
68. Goligher, J.C., Morris, C., McAdam, W.A.F., et al.: A controlled trial of inverting versus everting intestinal suture in clinical large bowel surgery. *Br. J. Surg.*, 57:817, 1970.
69. Gorbach, S.L., Nahas, L., Lerner, P.I., et al.: Studies of intestinal microflora. I. Effects of diet, age, and periodic sampling on numbers of fecal microorganisms in man. *Gastroenterology* 53:845, 1967.
70. Gorbach, S.L., Nahas, L., Plaut, A.G., et al.: Studies of intestinal microflora. V. Fecal microbial ecology in ulcerative colitis and regional enteritis: Relationship to severity of disease and chemotherapy. *Gastroenterology* 54:575, 1968.
71. Halasz, N.A.: Wound infection and topical antibiotics: The surgeon's dilemma. *Arch. Surg.*, 112:1240, 1977.
72. Herter, F.P., Santulli, T.V., Terry, S., et al.: The influence of the intestinal bacterial flora on suture line recurrence following resection for carcinoma of the colon. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 114:267, 1962.
73. Herter, F.P., and Slanetz, C.A.: Preoperative intestinal preparation in relation to the subsequent development of cancer at the suture line. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 127:49, 1968.
74. Hewitt, J., Rigby, J., Reeve, J., et al.: Whole gut irrigation in preparation for large bowel surgery. *Lancet* 3:337, 1973.
75. Hoffmann, C.E., McDonald, P.J., and Watts, S.M.: Use of perioperative cefoxitin to prevent infection after colonic and rectal surgery. *Ann. Surg.*, 193:353, 1981.
76. Hojer, H., and Wetterfors, J.: Systemic prophylaxis with doxycycline in surgery of the colon and rectum. *Ann. Surg.*, 187:362, 1978.
77. Hughes, E.S.R.: Asepsis in large bowel surgery. *Ann. R. Coll. Surg. Engl.*, 51:347, 1972.
78. Hughes, E.S.R., Hardy, K.J., Cuthbertson, A.M., et al.: Chemoprophylaxis in large bowel surgery: Effect of intravenous administration of penicillin on the incidence of postoperative infection. *Med. J. Aust.*, 1:305, 1970.
79. Irvin, T.T., and Goligher, J.C.: Aetiology of disruption of intestinal anastomosis. *Br. J. Surg.*, 60:461, 1973.
80. Jagelman, D.G., Fabian, T.C., Nichols, R.L., et al.: Single-dose cefotetan versus multiple-dose cefoxitin as prophylaxis in colorectal surgery. *Am. J. Surg.*, 155:71, 1988.
81. Jorgensen, S.J., and Weile, F.: Prophylactic treatment with bacitracin-neomycin and tetracycline in surgery of colon and rectum. *Acta Chir. Scand.*, 140:491, 1974.
82. Juul, P., Merrild, U., and Kronborg, O.: Topical ampicillin in addition to a systemic antibiotic prophylaxis in elective colorectal surgery: a prospective randomized study. *Dis. Colon Rectum*, 28:800, 1985.
83. Kaiser, A.B., Herrington, J.L., Jacobs, J.K., et al.: Cefoxitin versus erythromycin, neomycin, and cefazolin in colorectal operations. *Ann. Surg.*, 198:525, 1983.
84. Karl, R.C., Mertz, J.J., Veith, F.J., et al.: Prophylactic antimicrobial drugs in surgery. *N. Engl. J. Med.*, 275:305, 1966.
85. Kasler, M.H., Cohen, R., Artcaga, I., et al.: Normal viral and bacterial flora of the human small and large intestine. *N. Engl. J. Med.*, 274:500, 1966.
86. Keighley, M.R.B., Arabi, Y., Alexander-Williams, J., et al.: Comparison between systemic and oral antimicrobial prophylaxis in colorectal surgery. *Lancet* 1:894, 1979.
87. Keighley, M.R.B., Burdon, D.W., Arabi, Y., et al.: Randomized controlled trial of vancomycin for pseudomembranous colitis and postoperative diarrhea. *Br. Med. J.*, 2:1667, 1978.
88. Keighley, M.R.B., and Crapp, A.R.: Short-term prophylaxis with tobramycin and lincomycin in bowel surgery. *Scott. Med. J.*, 21:70, 1976.
89. Keighley, M.R.B., Crapp, A.R., Burdon, D.W., et al.: Prophylaxis against anaerobic sepsis in bowel surgery. *Br. J. Surg.*, 63:538, 1976.
90. Khan, O., and Nixon, H.H.: Metronidazole prophylaxis for elective large bowel surgery in children: a prospective trial. *Br. J. Surg.*, 65:804, 1978.
91. Kjellgren, K., and Sellstrom, H.: Effect of prophylactic systemic administration of cephalothin in colorectal surgery. *Acta Chir. Scand.*, 143:473, 1977.
92. Larson, H.E., Price, A.B., Honour, P., et al.: *Clostridium difficile* and the etiology of pseudomembranous colitis. *Lancet* 1:1063, 1978.
93. Lazorthes, F., Legrand, G., Monrozieux, X., et al.: Comparison between oral and systemic antibiotics and their combined use for the prevention of complications in colorectal surgery. *Dis. Colon Rectum*, 25:309, 1982.
94. Legator, M.S., Connor, T.H., and Stoekel, M.: Detection of mutagenic activity of metronidazole and niridazole in body fluids of humans and mice. *Science* 188:1118, 1975.
95. Lewis, R.T., Allan, C.M., Goodall, R.G., et al.: Antibiotics in surgery of the colon. *Can. J. Surg.*, 21:339, 1978.
96. Lockwood, J.S., Young, A.D., Bouchelle, M., et al.: Appraisal of oral streptomycin as an intestinal antiseptic with observations on rapid development of resistance of *E. coli* to streptomycin. *Ann. Surg.*, 129:14, 1949.
97. Loh, W., and Baker, E.E.: Fecal flora of man after oral administration of chlortetracycline or oxytetracycline. *Arch. Intern. Med.*, 95:74, 1955.
98. Madsen, P., Rasmussen, F., and Hansen, O.H.: Wound infection prophylaxis with topical ampicillin in gastric surgery. *Scand. J. Gastroenterol.*, 6:237, 1971.
99. Matheson, D.M., Arabi, Y., Baxter-Smith, D., et al.: Randomized multicentre trial of oral bowel preparation and antimicrobials for elective colorectal operations. *Br. J. Surg.*, 65:597, 1978.
100. McDonald, P.J., and Karran, S.J.: A comparison of intravenous cefoxitin and a combination of gentamicin and metronidazole as prophylaxis in colorectal surgery. *Dis. Colon Rectum*, 28:661, 1983.
101. Meakins, J.L., Pietsch, J.B., Bubenick, O., et al.: Delayed hypersensitivity: indicator of acquired failure of host defenses in sepsis and trauma. *Ann. Surg.*, 186:241, 1977.
102. Mehigan, D., Zuidema, G.D., and Cameron, J.L.: The role of systemic antibiotics in operations upon the colon. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 153:573, 1981.
103. Miles, A.A., Miles, E.M., and Burke, J.: The value and duration of defense reactions of the skin to the primary lodgement of bacteria. *Br. J. Exp. Pathol.*, 38:79, 1957.
104. Moore, W.E.C., Cato, E.P., and Holdeman, L.V.: Anaerobic bacteria of the gastrointestinal flora and their occurrence in clinical infections. *J. Infect. Dis.*, 119:641, 1969.
105. Mountain, J.C., and Seal, P.V.: Topical ampicillin in grid iron appendectomy wounds. *Br. J. Clin. Pract.*, 24:111, 1970.
106. Nash, A.G., and Hugh, T.B.: Topical ampicillin and wound infection in colon surgery. *Br. Med. J.*, 1:471, 1967.
107. Nichols, R.L., Broido, P., Condon, R.E., et al.: Effect of preoperative neomycin-erythromycin intestinal preparation on the incidence of infectious complications following colon surgery. *Ann. Surg.*, 178:453, 1973.
108. Nichols, R.L., and Condon, R.E.: Preoperative preparation of the colon. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 132:323, 1971.
109. Nichols, R.L., Condon, R.E., and DiSanto, A.R.: Preoperative bowel preparation. *Arch. Surg.*, 112:1493, 1977.
110. Nichols, R.L., Condon, R.E., Gorbach, S.L., et al.: Efficacy of preoperative antimicrobial preparation of the bowel. *Ann. Surg.*, 172:227, 1972.
111. Nichols, R.L., Gorbach, S.L., and Condon, R.E.: Alteration of intestinal microflora following preoperative mechanical preparation of the colon. *Dis. Colon Rectum*, 14:123, 1971.
112. Noon, G.P., Beall, A.C., Jr., Jordan, G.L., Jr., et al.: Clinical evaluation of peritoneal irrigation with antibiotic solution. *Surgery* 62:73, 1967.
113. Pitt, H.A., Postier, R.G., Gadacz, T.R., et al.: The role of topical antibiotics in "high risk" biliary surgery. *Surgery*, 97:518.
114. Pitt, H.A., Postier, R.G., MacGowan, W.A.L., et al.: Prophylactic antibiotics in vascular surgery: Topical, systemic, or both? *Ann. Surg.*, 192:356, 1980.

115. Polk, H.C., Jr., and Lopez-Mayor, J.F.: Postoperative wound infection: A prospective study of determinant factors and prevention. *Surgery* 66:97, 1969.
116. Pollock, A.V., Arnot, R.S., Leaper, D.J., et al.: The role of antibacterial preparation of the intestine in the reduction of primary wound sepsis after operations on the colon and rectum. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 147:909, 1978.
117. Pollock, A.V., and Evans, M.: Povidone-iodine for the control of surgical wound infection: A controlled clinical trial against topical cephaloridine. *Br. J. Surg.*, 62:292, 1975.
118. Pollock, A.V., Froome, K., and Evans, M.: The bacteriology of primary wound sepsis in potentially contaminated abdominal operations: The effect of irrigation, povidone-iodine and cephaloridine on the sepsis rate assessed in a clinical trial. *Br. J. Surg.*, 65:76, 1978.
119. Pollock, A.V., Leaper, D.J., and Evans, M.: Single dose intra-incisional antibiotic prophylaxis of surgical wound sepsis: A controlled trial of cephaloridine and ampicillin. *Br. J. Surg.*, 64:322, 1977.
120. Poth, E.J.: Succinylsulfathiazole (sulfasuxidine). *JAMA* 120:265, 1942.
121. Poth, E.J.: Succinylsulfathiazole and phthalylsulfathiazole in surgery of the colon. *Surgery* 17:773, 1945.
122. Poth, E.J.: Intestinal antiseptics in surgery. *JAMA* 153:1516, 1953.
123. Poth, E.J.: Intestinal antiseptics. *Am. J. Surg.*, 88:803, 1954.
124. Poth, E.J., Fromm, S.M., Martin, R.G., et al.: Neomycin: an adjunct in abdominal surgery. *South. Med. J.*, 44:226, 1951.
125. Pulaski, E.J., Connell, J.R., Jr., and Seeley, S.F.: Sterilization of the intestinal tract by antibiotics and supplemental agents. *Ann. Surg.*, 132:225, 1950.
126. Rijkett, J.W.S., and Jackson, B.T.: Topical ampicillin in the appendectomy wound: report of double-blind trial. *Br. Med. J.*, 4:206, 1969.
127. Riddell, M.I.: A review of the literature on preoperative prophylaxis of the bowel with antibacterial agents. *Am. J. Med. Sci.*, 223:301, 1952.
128. Robson, M.C., Krizek, T.J., and Heggers, J.P.: Biology of surgical infection. *Curr. Probl. Surg.*, 10(3):1, 1973.
129. Rosenberg, I.L., Graham, N.G., DeDombal, F.T., et al.: Preparation of the intestine in patients undergoing major large-bowel surgery, mainly for neoplasms of the colon and rectum. *Br. J. Surg.*, 58:266, 1971.
130. Rowlands, B.C., and Scorer, E.M.C.: Preoperative preparation of the bowel with neomycin. *Lancet* 2:950, 1955.
131. Rustia, M., and Shubik, P.: Induction of lung tumors and malignant lymphomas in mice by metronidazole. *J. Natl. Cancer Inst.*, 48:721, 1972.
132. Saksena, D.S., Block, M.A., Mettenry, M.C., et al.: Bacteroidaceae: Anaerobic organisms encountered in surgical infections. *Surgery*, 63:261, 1968.
133. Salvati, E.P., Rubin, J., Eisenstat, T.E., et al.: Value of subcutaneous and intraperitoneal antibiotics in reducing infection in clean contaminated operations of the colon. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 167:315, 1988.
134. Sarnoff, S.I., and Poth, E.J.: Intestinal obstruction. I. The protective action of succinylsulfathiazole following simple venous occlusion. *Surgery*, 16:927, 1944.
135. Sellwood, R.A., Burn, J.E., Waterworth, P.M., et al.: A second clinical trial to compare two methods of preoperative preparation of the large bowel. *Br. J. Surg.*, 56:610, 1969.
136. Shimada, K., Sutter, V.L., and Finegold, S.M.: Effect of bile and deoxycholate on gram-negative anaerobic bacteria. *Appl. Microbiol.*, 20:737, 1970.
137. Sindelar, W.F., and Mason, G.R.: Irrigation of subcutaneous tissue with povidone-iodine solution for prevention of surgical wound infections. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 148:227, 1979.
138. Slama, T.G., Carey, L.C., and Fass, R.J.: Comparative efficacy of prophylactic cephalothin and cephamandole for elective colon surgery: results of a prospective randomized, double-blind study. *Am. J. Surg.*, 137:593, 1979.
139. Smith, G.: Primary postoperative wound infection due to *Staphylococcus pyogenes*. *Curr. Probl. Surg.*, 16(7):1, 1979.
140. Stoker, T.A.M., and Ellis, H.: Prophylaxis of wound infection. *Br. Med. J.*, 3:769, 1971.
141. Stoker, T.A.M., and Ellis, H.: Wound antibiotics in gastrointestinal surgery: A comparison of ampicillin with penicillin-sulphadiazine. *Br. J. Surg.*, 58:184, 1972.
142. Stone, H.H., Haney, B.B., Kolb, L.D., et al.: Prophylactic and preventive antibiotic therapy: timing, duration, and economics. *Ann. Surg.*, 189:691, 1979.
143. Stone, H.H., and Hester, T.R.: Incisional and peritoneal infection after emergency celiotomy. *Ann. Surg.*, 177:669, 1973.
144. Stone, H.H., Hooper, C.A., Kolb, L.D., et al.: Antibiotic prophylaxis in gastric, biliary and colonic surgery. *Ann. Surg.*, 184:443, 1976.
145. Tanphiphat, C., Sangsubhan, C., and Vongravavipat, V.: Wound infection in emergency appendectomy: A prospective trial with topical ampicillin and antiseptic solution irrigation. *Br. J. Surg.*, 65:89, 1978.
- 145a. Taylor, S.A., Cawdery, H.M., and Smith, J.: The use of metronidazole in the preparation of the bowel for surgery. *Br. J. Surg.*, 66:191, 1979.
146. Thomsen, V.F., Larsen, S.O., and Jepsen, O.B.: Postoperative wound sepsis in general surgery. IV. Sources and routes of infection. *Acta Chir. Scand.*, 136:251, 1970.
147. Tyson, R.B., and Spaulding, E.H.: Should antibiotics be used in large bowel preparation? *Surg. Gynecol. Obstet.*, 108:623, 1959.
148. Vargish, T., Crawford, L.C., Stallings, R.A., et al.: A randomized prospective evaluation of orally administered antibiotics in operations on the colon. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 146:193, 1978.
149. Vink, M.: Local recurrence of cancer in the large bowel. *Br. J. Surg.*, 41:431, 1954.
150. Walker, A.P., Condon, R.E., and Jones, F.E.: Infections of the colon. In Howard, R.J. and Simmons, R.L. (eds.): *Surgical Infectious Diseases*. Norwalk, Connecticut, Appleton and Lang, 1988, p. 750.
151. Wapnick, S., Guinto, R., Reizis, I., et al.: Reduction of postoperative infection in elective colon surgery with preoperative administration of kanamycin and erythromycin. *Surgery* 85:317, 1979.
152. Washington, J.A., II, Dearing, W.H., Judd, E.S., et al.: Effect of preoperative antibiotic regimen on development of infection after intestinal surgery: Prospective, randomized, double-blind study. *Ann. Surg.*, 180:567, 1974.
153. Weaver, M.W., Burdow, D.W., Youngs, D.J., et al.: Oral neomycin and erythromycin compared with single dose systemic metronidazole and ceftriaxone prophylaxis in elective colorectal surgery. *Am. J. Surg.*, 151:437, 1986.
154. Williams, R.C., Showalter, R., and Kern, F., Jr.: *In vivo* effect of bile salts and cholestyramine on intestinal anaerobic bacteria. *Gastroenterology* 69:483, 1975.
155. Willis, A.T., Ferguson, I.R., Jones, P.H., et al.: Metronidazole in prevention and treatment of bacteroides infections in elective colonic surgery. *Br. Med. J.*, 1:607, 1977.
156. Winitz, M., Adams, R.F., Seadman, D.A., et al.: Studies in metabolic nutrition employing clinically defined diets. II. Effects on gut microflora populations. *Am. J. Clin. Nutr.*, 23:546, 1970.
157. Winker, H., Dortenmann, J., and Wittman, D.H.: Infektionsprophylaxe bei elektiven Dickdarmoperationen: ergebnisse einer prospektiven randomisierten Vergleichsstudie. *Chirurg* 54:272, 1983.