

# PROFILAXIS ANTIBIOTICA EN CIRUGIA DIGESTIVA: Investigación clínica con cefoxitina

DRES. EDUARDO BARBOZA B \*  
MARIO DEL CASTILLO \*\*  
AUGUSTO YI \*\*\*

## RESUMEN

**U**n grupo de 99 pacientes fueron intervenidos quirúrgicamente por presentar patología gástrica, biliar y apendicular no perforada, a los que se les comparó el efecto profiláctico de la Cefoxitina versus placebo en un estudio prospectivo, doble ciego y randomizado.

La administración profiláctica de Cefoxitina fue iniciada inmediatamente antes de la incisión operatoria y terminada en las siguientes cuatro horas. Durante la operación se tomaron cultivos del lecho peritoneal y del tejido celular subcutáneo, tanto para gérmenes aerobios como para anaerobios, así como de todas las infecciones post-operatorias.

Los resultados obtenidos muestran una reducción significativa de la incidencia y gravedad de los procesos infecciosos post-operatorios en los pacientes que recibieron Cefoxitina profilacticamente durante el período peri operatorio ( $p = 0.007$ ) con reducción igualmente significativa de la estancia hospitalaria ( $p = 0.01$ ). No se presentaron efectos secundarios y no hubo mortalidad.

\* Profesor Principal de Cirugía, Universidad Peruana Cayetano Heredia. Departamento de Cirugía Hospital Docente Cayetano Heredia.

\*\* Médico Residente III<sup>o</sup> Departamento de Cirugía.

\*\*\* Profesor Principal de Microbiología, Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima - Perú.

## SUMMARY

A group of 99 patients were operated on because of elective gastric and biliary pathology, as well as non perforated acute appendicitis, in a prospective, double blind and randomized study comparing the prophylactic value of the cefoxitine versus placebo.

The cefoxitine or placebo were given at the operating table just before the skin incision and ended in the next four hours. During the operation cultures were taken for aerobic and anaerobic bacteria from the peritoneal bed and the subcutaneous tissue.

There was a significant lowering of the incidence and severity of the post-operative wound infections in the cefoxitine group ( $p=0.007$ ) and also a significant reduction of the hospitalization time ( $p=0.01$ ). There were no secondary effects and no mortality during the present study.

## INTRODUCCION

Las infecciones post-operatorias constituyen desde muy antiguo un permanente problema para los pacientes que requieren intervenciones quirúrgicas del aparato digestivo. Los intentos por prevenirlas han demandado gran esfuerzo de los hombres de ciencia, desde los descubrimientos de Pasteur, la posterior aplicación clínica de Lister, las mejoras de las técnicas quirúrgicas especialmente con los heridos de la primera guerra mundial y finalmente con la aparición de los antibióticos. Sin embargo, el uso indiscriminado de éstos, dio resultados muy diferentes a los esperados. (1), (2), (7).

Los primeros informes sobre el valor de la profilaxis antibiótica en cirugía gastrointestinal, más que beneficios científicamente probados, mostraron un sentimiento estrictamente emocional del grupo quirúrgico, como lo prueba Chodak (1) en una revisión retrospectiva de 131 artículos publicados con anterioridad sobre profilaxis antibiótica. Recién con los estudios experimentados en animales por Burke (8) que demuestran la necesidad de administrar el antibiótico antes de la llegada del inóculo y la posterior aplicación clínica de Bernard y Cole (4), Polk y López Mayor (5), Stone (6), Nichols (10) y otros se ha podido llegar a delinear los parámetros necesarios para su correcta aplicación; definiendo profilaxis antibiótica, como la administración antibiótica antes de que se produzca la contaminación bacteriana; es decir, desde el pre-operatorio inmediato y por período corto (terminar antes de las primeras 24 horas), debiendo el agente antibiótico tener el espectro apropiado para el posible germen contaminante y tener baja toxicidad. Sin embargo, el cirujano cuidará que su técnica quirúrgica sea en todo momento óptima, por cuanto la contaminación que se produce en el acto operatorio, la desvitalización de tejidos propios de la cirugía misma, y los hematomas o cuerpos extraños de la operación, son factores importantísimos en el

desarrollo ulterior de infecciones post-operatorias, debiendo tener presente que el adecuado uso de los antibióticos no reemplaza la excelencia de su técnica quirúrgica. (2), (3), (6). Teniendo en cuenta todo lo anteriormente señalado es que hemos diseñado este protocolo en el departamento de Cirugía del Hospital Docente Cayetano Heredia para evaluar en operaciones abdominales la acción preventiva de la cefoxitina, conocida cefalosporina de la familia de las cefamicinas, de amplio espectro bacteriano tanto para gérmenes aerobios como anaerobios, (especialmente *B. fragilis*) y que según Bayliss (19) le ha valido en los Estados Unidos ser reconocido como el primer agente profiláctico en apendicectomía y cirugía colorectal.

## MATERIAL Y METODOS

Se incluyó a pacientes mayores de 15 años, intervenidos quirúrgicamente y en forma electiva de vías biliares o tracto gastrointestinal así como a los pacientes con apendicitis aguda temprana, no perforada, que debieron ser sometidos a apendicectomía. Fueron excluidos los pacientes que:

- Tenían hipersensibilidad conocida a penicilina o cefalosporinas.
- Habían recibido antibióticos dentro de las 48 horas anteriores a la cirugía.
- Tenían concomitantemente alguna infección conocida que requería de terapia antibiótica.
- Tenían enfermedad sistémica severa o se encontraban en estado terminal.
- Habían tenido fiebre de  $38^{\circ}\text{C}$  o más dentro de las 24 horas anteriores a la cirugía.
- Se encontraban gestando.

Al ingreso se les hizo una historia clínica completa; hemograma, dosajes de glucosa, creatinina y transaminasa glutámico oxalacética (TGO) sérica; y examen de orina completo y urocultivo.

Los pacientes fueron distribuidos en forma randomizada y de modo doblemente ciego en dos grupos, uno de los cuales recibió Cefoxitina 2 gm, endovenoso a intervalos de 2 horas por 3 dosis, aplicándose la primera dosis luego de la inducción de la anestesia y antes de la incisión operatoria. El segundo recibió placebo de igual aspecto y en la misma distribución horaria.

Los pacientes eran excluidos del estudio si durante la operación se encontraba algún tipo de peritonitis o se requería dejar la herida abierta.

Durante la operación se tomaron cultivos del peritoneo vecino a la zona operatoria y antes del cierre de la piel un segundo cultivo del tejido celular subcutáneo.

En el post-operatorio los pacientes recibieron los cuidados rutinarios del servicio. En caso de presentar fiebre, se tomaron muestras para cultivos de los posibles focos. En el quinto día post-operatorio se repitieron los exámenes de laboratorio. Durante la estadía se anotaron cuidadosamente los datos referentes a inflamación e infección.

Los pacientes fueron evaluados nuevamente al ser dados de alta y posteriormente en forma ambulatoria a las 4 y 8 semanas de operados.

Fueron considerados como casos de infección de herida operatoria todos aquellos que presentaban enrojecimiento y tumefacción de la herida con cultivo positivo o franca descarga purulenta.

Se consideraron como infecciones leves aquellas que solo tenían enrojecimiento y cultivo positivo; como moderadas las que presentaban descarga purulenta y como severas las que presentaban dehiscencia de la sutura aponeurótica.

La diferencia en la incidencia de infecciones relacionadas con la operación entre los 2 grupos se evaluó mediante el test exacto de Fisher. La diferencia entre los tiempos de estadía hospitalaria se estudió con la prueba T bicaudal. La comparabilidad de los 2 grupos se estudió mediante el test  $\chi^2$ . Se aceptó como umbral de significancia  $p = 0.05$ .

## RESULTADOS

Entre Mayo y Noviembre de 1982 fueron incluidos 99 pacientes, de los cuales 49 recibieron placebo y 50 recibieron cefoxitina. Las edades fluctuaron entre 16 y 72 años con promedios de 45 para el sexo femenino y de 54 para el sexo masculino, siendo ambos grupos comparables en edad, sexo, patología que motivaba la cirugía e intervenciones quirúrgicas realizadas.

La incidencia de infección de herida operatoria fue mayor en el grupo control, observándose una reducción importante (tabla 1) de 27% a 4% y significativa ( $p = 0.007$ ) entre los dos grupos totales, notándose dicha diferencia en forma especial en los grupos gástrico y apendicular. En el grupo biliar tratado con cefoxitina no hubo ninguna infección de herida operatoria aún cuando el 30% de pacientes correspondió a enfermos de alto riesgo infeccioso, mientras que en el grupo biliar control la incidencia de infección de herida fue del 10%, siendo la mayoría de los pacientes (90%) de bajo riesgo.

El 48% de los pacientes tuvieron cultivos positivos al final del acto quirúrgico (lecho peritoneal y/o cultivo celular subcutáneo) siendo la *E. Coli* (40%) y la *Klasiella A.* (37%) los gérmenes más frecuentes. La administración pre-operatoria de cefoxitina redujo la incidencia de infecciones de herida operatoria a pesar de haber tenido cultivos positivos en el acto operatorio (tabla 2).

En relación a infecciones del aparato respiratorio, éstas se presentaron con mayor frecuencia en el grupo control. Tabla 3.

La mayor frecuencia de infecciones en el grupo placebo, incidió directamente sobre la estancia hospitalaria, la cual fue significativamente menor en el grupo tratado con cefoxitina ( $p = 0.01$ ) Tabla 4.

No se presentaron reacciones adversas locales ni sistémicas por el uso de cefoxitina y no hubo mor-

talidad en ninguno de los dos grupos.

## DISCUSION

La administración profiláctica de antibióticos en diferentes áreas de la cirugía ha sido probada (6), (7), (10), (11). El presente estudio, demuestra el valor de la cefoxitina como preventivo de infecciones post-operatorias en pacientes que requieren de tratamiento quirúrgico del aparato digestivo.

En el grupo de pacientes gástricos, los pacientes tratados con cefoxitina tuvieron una incidencia de herida operatoria 5 veces menor que el grupo control ( $p = 0.01$ ). Esta importante diferencia, ha sido también encontrada por otros autores, especialmente en pacientes con diagnósticos de enfermedad maligna gástrica que se acompaña de anacididad (6), (9), (14). Como se puede observar en la tabla (2), la mayoría de nuestros pacientes tuvieron como enfermedad de fondo una neoplasia. Sin embargo, en los pacientes con hiper-acidez, la incidencia de infecciones pareciera disminuir (7), por tener un menor índice de bacterias contaminantes, como lo demuestra Gatehouse (14), debiendo tenerse presente que los pacientes ulcerosos tratados con cimetidina, dejan de ser hiperácidos y entran en la categoría de alto riesgo por volverse hipoácidos (12).

En los pacientes biliares, nos encontramos que en el grupo tratado con Cefoxitina no se presentó ninguna infección de herida operatoria, a pesar de que el 30% de dichos pacientes resultaron ser pacientes de alto riesgo (litiasis coledociana, ictericia con fistula interna, vejez), mientras que el grupo control tuvo una incidencia de infección de herida operatoria del 10%. Nuestras cifras están de acuerdo con las múltiples publicaciones, donde se revelan porcentajes que oscilan entre el 2% y el 20% de infecciones de herida (6), (13), (16), (17), dependiendo de la selección de pacientes. Así por ejemplo, los pacientes de alto riesgo con enfermedad biliar son los que tienen más posibilidad de desarrollar una infección en el post-operatorio (13) y por el contrario los pacientes jóvenes, delgados con enfermedad vesicular exclusiva (bajo riesgo) tienen muy pocas posibilidades de infectarse y hay quienes cuestionan el uso de profiláctico de antibióticos (7), (2). Chetlin y Ellit (13) fueron los primeros en identificar por análisis retrospectivos el grupo de pacientes biliares de alto riesgo infeccioso: los mayores de 70 años, litiasis coledociana, colecistitis agudas (7). Estos pacientes tienen igualmente un alto índice de bacteriemia (11), (15), aunque la presencia de gérmenes en la bilis no necesariamente requiere de la administración de antibioterapia (7).

Burke (16) revisando su experiencia sobre un total de 1735 pacientes operados de colecistectomía, concluye que las cefalosporinas son los antibióticos de elección en cirugía del tracto biliar, por cuanto

TABLA 1: INFECCIONES DIRECTAMENTE RELACIONADAS CON LA OPERACION SEGUN EL TIPO DE CIRUGIA

	PLACEBO		CEFOXITINA		SIGNIFICANCIA*
	NUMERO DE PACIENTES	NUMERO (o/o) DE INFECTADOS	NUMERO DE PACIENTES	NUMERO (o/o) DE INFECTADOS	
Apendicectomía	20	6 (30)	20	1 ( 5)	P = 0.046
Cirugía Biliar	20	2 (10)	20	0 ( 0)	P = 0.240
Cirugía G. I.	9	5 (56)	10	1 (10)	P = 0.049
TOTAL	49	13 (27)	50	2 ( 4)	P = 0.007

\* Test Exacto de Fisher.

TABLA 2: BACTERIOLOGIA

GERMENES AISLADOS DE CULTIVOS	DURANTE EL ACTO QUIRURGICO		POSTERIOR AL ACTO QUIRURGICO	
	PLACEBO	MEFOXIN	PLACEBO	MEFOXIN
E. COLI	10	10	7	1
KLEBSIELLA	7	11	3	1
S. TYPHY	1	0	0	0
ALCALIGENES FECALIS	1	1	0	0
STREPTOCOCCO FECALIS	1	1	1	0
STAFILOCOCCO AUREUS	1	1	3	0
PSEUDOMONA	0	1	0	0
BACT. MELANOGENICUS	0	1	1	0
PROTEUS	0	1	0	0
AEROBACTER	0	0	0	0
	<u>21</u>	<u>27</u>	<u>15</u>	<u>2</u>

TABLA 3: COMPLICACIONES POST-OPERATORIAS

COMPLICACION	INFECCIONES DETECTADAS DURANTE EL ACTO QUIRURGICO		INFECCIONES DETECTADAS EN LA EVOLUCION POST-OPERATORIA	
	PLACEBO	MEFOXIN	PLACEBO	MEFOXIN
INFECCION DEL TRACTO URINARIO	3	1	3	0
COMPLICACION PULMONAR:				
BRONCONEUMONIA Y/O NEUMONIA	0	0	4	0
ATELECTASIA	0	0	2	1
BRONQUITIS PURULENTE	0	0	1	0
INFECCION DE HERIDA OPERATORIA	0	0	11	2
ABSCESO SUBHEPATICO	0	0	1	0
ABSCESO SUBAPONEUROTICO	0	0	1	0
TOTAL	3	1	23	3

TABLA 4: ESTADIA HOSPITALARIA DE ACUERDO AL TIPO DE OPERACION

Días de Estadía Hospitalaria (Media + DS)

	PLACEBO	CEFOXITINA	SIGNIFICANCIAS *
APENDICECTOMIA	7.4 ± 4.50	5.2 ± 0.99	P = 0.001
CIRUGIA BILIAR	7.6 ± 2.56	7.1 ± 3.10	N.S.
CIRUGIA G.I.	15.0 ± 6.08	8.9 ± 1.37	P = 0.01
TOTAL	8.9 ± 5.04	6.6 ± 2.54	P = 0.01

\* Prueba T de Student.

tienen acción contra el estafilococo aureus y la gran mayoría de gérmenes coliformes.

El tercer grupo de pacientes, operados de apendicitis aguda temprana, no perforada, correspondió al grupo más homogéneo encontrándose una diferencia significativa tanto en la frecuencia de infección de herida ( $p = 0.049$ ) tabla 1, como en la estancia hospitalaria ( $p = 0.001$ ) tabla 4 a favor del grupo tratado con cefoxitina.

Es importante recordar que la flora microbiana del apéndice cecal, (21), (22), es muy diferente a la de los pacientes gástricos o biliares por cuanto se encuentran gérmenes aerobios y anaerobios con predominio de los últimos. Indiscutiblemente que la contaminación en mayor o menor grado en apendicitis temprana la dá el propio cirujano con su técnica quirúrgica y es justamente la aplicación preoperatoria del antibiótico, en este caso la cefoxitina, la que redujo significativamente la frecuencia de infección de herida operatoria, aún cuando los cultivos tomados al final de la operación fueron positivos en un alto porcentaje de los casos (tabla 2).

Panichi (18) en un estudio comparativo de cefalotina vs. cefoxitina en apendicectomía encuentra una reducción del 50% de infecciones en el grupo tratado con cefoxitina.

Finalmente, en lo relacionado con otras infecciones, éstas fueron básicamente en el aparato respiratorio y se presentaron con mayor frecuencia en el grupo control (tabla 3).

Esta experiencia demuestra una vez más que la profilaxis antibiótica cuando es aplicada en cirugía abdominal contaminada bajo los lineamientos científicamente establecidos, tiene real significación a la vez que confirma que la cefoxitina es un antibiótico adecuado para la aplicación de dicha profilaxis en cirugía abdominal disminuyendo las infecciones post-operatorias, la estancia hospitalaria y por ende el costo, sin haber presentado reacciones adversas ni tóxicas en nuestra serie.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. CHODAK, G.W. y PLAUT, M.E.: Use of systemic antibiotic for prophylaxis in Surgery. Arch. Surg. 112, 326 - 1977.
2. BARBOZA, E., BARACCO, V., DEL CASTILLO, M.: Uso y abuso de antibióticos en cirugía. Rev. II Jornadas U.P.C.H. Lima 1979.
3. MILES, A.A., MILES, E.M., BURKE, J.: The value and duration of defense reactions of the skin to the primary logment of bacteria. Br. J. Exp. Pathol. 38: 79 - 1957.
4. BERNARD, H.R. y COLE, W.R.: The prophylaxis of surgical infection: The effect of prophylactic antimicrobial agents in the incidence of infection following potentially contaminated wounds. Surgery 56: 151, 1964.
5. POLK, H.C. y LOPEZ MAYOR, J.: Postoperative wound infection: A prospective study of determinant factors and prevention. Surgery 66: 97, 1969.
6. STONE, H.N., HOOPER, C.A., KOLB, L.D. et al.: Antibiotic prophylaxis in gastric, biliary and colonic surgery. Ann. Surg. 184: 443-450, 1976.
7. POLK, H.C. y AUSOBSKY, J.: The role of antibiotics in surgical infections. Book of Advances in Surgery - Year Book Medical Publishers: 1983.
8. BURKE, JOHN F.: Preventing bacterial infection by coordinating antibiotic and host activity: a time dependent relationship. Southern Medical Journal 70: 24, 1977.
9. NICHOLS, R.L.: Use of prophylactic antibiotics in surgical practice. Am. J. Med. 70: 686, 1981.
10. NICHOLS, R.L., WEBB, W.R., JONES, J.W.: Efficacy of antibiotic prophylaxis in high risk gastroduodenal operations. Am. J. Surg. 143: 94, 1982.
11. FARNALL, M.B. y VAN HEERDEN, J.: Elective cholecystectomy: the role of biliary bacteriology and administration of antibiotics. Arch. Surg. 116: 537, 1981.
12. MUSROFT, T.J., YOUNGS, D., BURDON, D.W. et al.: Cimetidine and the potential risk of post-operative sepsis. Br. J. Surg. 68: 557, 1981.
13. CHETLIN, S.H. y ELLIOT, D.W.: Preoperative antibiotic in biliary surgery. Arch. Surg. 107-319, 1973.
14. GATEHOUSE, D., DIMOCK, F., BURDON, D.W. et al.: Prediction of wound sepsis following gastric operations. Br. J. Surg. 65-551, 1978.
15. BARBOZA E., DEL CASTILLO: Bilibacteria: importancia clínica en cirugía. En prensa Rev. Diagnóstico.
16. BURKE, A., CUNHA y QUINTILLIANI, R.: Prophylactic antibiotics in cholecystectomy. The Lancet 1: 207, 1978.
17. GUNN, A.A.: Antibiotics in biliary surgery. Br. J. Surg. 63: 627, 1976.
18. PANICHI G. y Col.: Cephalotin V. Cefoxitin in appendectomy. J. of Antimicrobial Chemo. (6): 801-803, 1980.
19. BAYLISS, R.I.S.: Antibiotics in the management of infections: Outlook for the 1980's. Book Raven Press, 1982.
20. ELLIOT DAN, E.: Biliary tract surgery. Southern Med. J. 70: 31, 1977.
21. ALTEMEIR, W.A.: The bacterial flora of acute perforated appendicitis. Ann. Surg. 107: 517, 1938.
22. STONE, H., KOLB, L.D., GEHEBER, C.S.: Incidence and significance of intraperitoneal anaerobic bacteria. Ann. Surg. 181: 705, 1975.