

Conferencias

BACTERIEMIA POR BACTEROIDES

— **Joel M. Felner, M. D.**

CORD Officer.
Anaerobic Bacteriology Laboratory.
Bacterial Reference Unit.
National Communicable Disease Center.
Atlanta, Georgia 30333.
U.S.A.

— **V. R. Dowell, Jr. Ph. D.**

Supervisory Research Microbiologist.
In charge, Anaerobic Bacteriology
Laboratory.
Bacterial Reference Unit.
National Communicable Disease Center.
Atlanta, Georgia 30333.
U.S.A.

INTRODUCCION

El nombre "bacteroides" es comúnmente usado para un grupo amplio de bacilos anaeróbicos obligados, no esporulados, gramnegativos, que comprenden la mayor parte de la microbiota normal del aparato respiratorio superior, gastrointestinal y génitourinario del hombre y de los animales¹. Algunos investigadores han enfatizado la importancia de los "bacteroides" en las infecciones humanas, pero nuestro conocimiento sobre las interacciones hospederoparásitos involucradas es más bien limitado^{2, 3}. A pesar del hecho de que este grupo de bacilos ha sido reconocido por casi un siglo, las diferentes especies no han sido adecuadamente caracterizadas y sus interrelaciones no han sido satisfactoriamente explicadas. El resultado de esta falta de estudio comprensivo ha sido una plétora confusa de nombres de géneros con considerable desacuerdo sobre las características de varias especies y sobre su clasificación^{4, 5}. Nosotros arbitrariamente usamos el término "bacteroides" para referirnos al grupo comprendido dentro de los géneros *Bacteroides*, *Dialister* y *Fusobacterium*. Los datos clínicos de pacientes con infecciones debidas a "bacteroides" no han sido adecuadamente analizados por diferencias entre las varias especies y el respectivo tratamiento. Para dilucidar la patogénesis y complicaciones de los miembros específicos de este grupo, hemos estudiado la información clínica de un amplio número de pacientes con bacteriemia. Esperamos que estos hallazgos ayuden a clarificar algunos de los problemas correspondientes a este importante grupo de microorganismos y contribuya a un acercamiento racional a la terapéutica.

MATERIAL Y METODO

De 1963 a 1969 el laboratorio de Bacteriología Anaeróbica del Centro Nacional de Enfermedades Transmisibles (NCDC) recibió bacilos gramnegativos anaeróbicos, no esporulados, aislados de muestras de sangre de doscientos cincuenta y siete pacientes. (A quienes lo soliciten, se puede suministrar una información clínica que incluye: Edad, sexo, duración de la hospitalización, diagnóstico primario y secundario, método de tratamiento y organismos aislados de todos los casos). Los cultivos fueron remitidos por intermedio de varios departamentos de salud estatales y laboratorios del gobierno y fueron subcultivados un número de veces indeterminado antes de llegar al NCDC.

Se recibieron varias muestras de 89 de estos pacientes. Estos organismos se sometieron a una variedad de pruebas bacteriológicas convencionales^{5, 6} y los identificamos según el criterio señalado en el cuadro N° 1. Los nombres de las especies y la designación de grupos se considera como tentativa hasta que se establezca un sistema aceptable de nomenclatura. Las pruebas de

CUADRO 1

CARACTERÍSTICAS BACTERIOLÓGICAS DE LOS MICROORGANISMOS AISLADOS

	Gas	Leche	Gelatina	NO ₃	Indol	Esculina	Glucosa	Manitol	Lactosa	Maltosa	Xilosa	Arabinosa	Productos finales**
BACTEROIDES													
<i>B. fragilis</i>	+	ACG ^A	-	-	-	+	A	-	A ^B	A ^B	A	-	A,P,IV
<i>B. oralis</i>	v	ACG	-	-	-	-	A	-	A	A	-	-	A,P,IV
<i>B. variabilis</i>	+	ACG	-	-	-	+	A ^D	-	A ^D	A ^D	v	v	A,P,IV,IB
<i>B. incomunis</i>	v	ACG ^A	-	-	-	+	A	-	A	A	A	A	-
<i>S. terabrans</i>	-	A	-	-	-	-	A	A	A	A	-	-	A
<i>S. melaninogenicus</i>	+	-D	+	+	+	-	v	-	v	v	-	-	A,IV,IB,6 A,P,IV,IB,B
<i>B. corrodens</i>	v	-A	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	A
NCDC grupo F-1	v	-A	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
NCDC grupo F-3	+	A	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sin clasificar**	+	AG	+	-	-	+	A	-	A	A	-	-	-
FUSOBACTERIUM													
<i>F. fusiforme</i>	v	-	-	-	+	-	A ^D	-	-	-	-	-	A,P,B
<i>F. necroforme</i>	v	-A	-	-	+	-	A	-	-	-	-	-	A,P,B
<i>F. rificulosum</i>	+	ACG	v	-	+	A	-	A	A	-	-	-	A,P,B
<i>F. gigans</i>	v	AC ^D	-d	-	-	+	A	-	A	A	A	A	A,B
Sin clasificar**	v	-	-	-	+	-	A ⁻	-	-	-	-	-	-
A ácido						Gas							
ácido débil						D. digerido							
							V variable						
							C Coagulado						

susceptibilidad a los antibióticos fueron realizadas en los laboratorios de los hospitales donde fue tomada la muestra, utilizando los procedimientos convencionales de sensibilidad a los discos o dilución en tubo.

RESULTADOS

Los "bacteroides" fueron los únicos aislados en 404 (93%) de 432 hemocultivos incluidos en este estudio. De 29 de las muestras estudiadas (6%) se obtuvieron cultivos mixtos. Estos fueron para *B. fragilis*, *B. melaninogénicus*, *F. necroforum* y *F. fusiformes*. No fue reportado ningún otro bacilo gramnegativo anaeróbico no esporulado.

B. fragilis estaba mezclado con estreptococos microaerofilicos (7 muestras), peptoestreptococos (2 muestras), *Eubacterium lentum* (2 muestras), *Propionobactema acnes* (2 muestras) y *E. coli*, *C. perfringes*, *H. parahemoliticus* y estafilococos coagulasa negativa (1 de cada una); *B. variabilis* con *E. lentum* (1 caso) y *Ramibacterium* (1 caso), *B. melaninogenicus* con peptoestreptococos (3 casos) y estreptococos microaerofilicos (1 caso), *F. necroforum*, peptoestreptococos (3 casos) y *E. coli* (1 caso), y *F. fusiforme* con peptoestreptococos y *Streptococcus microaerofilicus* (1 caso).

De los doscientos cincuenta pacientes en este estudio, noventa y siete fueron mujeres y 153 hombres. La edad varió desde la infancia hasta los 83 años (mediana de 44 años), con cincuenta y seis pacientes (22%) entre 60-70 años. Mas del 50% de las especies aisladas de pacientes en el grupo más joven fueron "bacteroides" además del *B. fragilis*. Los pacientes fueron hospitalizados por un término medio de 28 días (entre 19 horas y 198 días); 26 de los pacientes presentaron bacteriemia recurrente a bacteroides al menos una vez y tuvieron que ser hospitalizados. Los síntomas más comunes fueron: fiebre alta (40°C) por 3 a 7 días, escalofríos severos, diaforesis y malestar. Muchos pacientes también tuvieron náuseas, vómitos, diarrea y pérdida de peso. Otros acusaron síntomas que incluyeron: dolor abdominal, metrorragia, ictericia, respiración difícil, artritis, dolor de oído y dolor en las pantorrillas, dependiendo del foco primario de infección. Los hallazgos del laboratorio más consistentes fueron: leucocitosis en 235 casos (95%); nueve pacientes tenían

leucopenia, Anemia, hematuria, proteinuria e hiperbilirrubinemia, fueron hallazgos frecuentes. Las puertas de entrada probables de estos organismos en los 250 casos estudiados se muestran en el cuadro 2. Los 116 (46%) con enfermedades gastro-

CUADRO 2
PUERTA DE ENTRADA PROBABLE DE LOS MICROORGANISMOS AISLADOS

Microorganismo	Nº total de pacientes	Oído medio	Orofaringe	Pulmón	Hígado	Tracto G.I.	Tracto G.U.	Plat
BACTEROIDES:								
<i>B. fragilis</i>	40	1	4	12	10	80	24	9
<i>B. cereus</i>	15	1	1	3	0	6	2	0
<i>B. parvulus</i>	11	0	0	0	0	8	2	1
<i>B. incomitans</i>	8	0	0	0	0	6	2	0
<i>B. jarabrans</i>	4	0	0	1	0	2	1	0
<i>B. melanogénicus</i>	4	0	2	0	0	0	2	0
<i>B. caudatus</i>	1	0	0	1	0	0	0	0
NCDC Grupo F-1	10	0	1	1	0	4	2	2
NCDC Grupo F-5	2	1	0	0	0	1	0	0
Sin clasificar	2	0	0	0	0	1	1	0
FUSOBACTERIUM								
<i>F. fusiforme</i>	21	0	7	5	6	1	2	0
<i>F. necroferum</i>	20	2	4	4	3	3	3	1
<i>F. tridactylum</i>	8	0	0	1	2	4	0	1
<i>F. gilvum</i>	1	0	0	1	0	0	0	0
Sin clasificar	5	0	2	1	2	0	0	0
TOTAL	250	5	21	20	23	116	41	14

intestinales incluyen 22 con tumores intestinales, 25 con diverticulitis, 22 con apendicitis, 15 con úlcera péptica, 10 con cálculos vesiculares, 5 con trauma abdominal, 5 con colitis ulcerativa, 4 con pancreatitis y 2 con hernia hiatal. Veinte de los 41 pacientes con enfermedades genitourinarias tenían complicaciones posparto o postaborto; los otros pacientes tenían tumores del cérvix o del útero o enfermedades renales. Diez y seis de los 21 pacientes para quienes la puerta de entrada fue el tracto respiratorio superior (orofaringe), tenían piorrea, caries dentales o gingivitis.

Como se muestra en el cuadro 3, cincuenta y siete de los pacientes tenían neoplasmas malignos. Otros factores asociados con la bacteriemia se muestran en el cuadro 4. La bacteriemia por "bacteroides" fue una complicación posquirúrgica en 82 pacientes (60 de los cuales tuvieron operaciones gastrointestinales, 11 histerectomías, 6 intervenciones renales, 5 amputaciones).

Nosotros dividimos las complicaciones por septicemia a "bacteroides" en vasculares y no vasculares. Además de las complicaciones vasculares mostradas en el cuadro 5, once pacientes tuvieron tromboflebitis recurrente a pesar de la terapia hepa-

CUADRO 3. NEOPLASMAS ASOCIADOS CON BACTERIEMIAS POR "BACTEROIDES".

Adenocarcinoma del colon	28
Tumor del cuello o uterino	8
Leucemia o linfoma	6
Carcinoma broncogénico	3
Carcinoma prostático	3
Carcinoma esofágico	2
Hepatoma	2
Carcinoma faríngeo	2
Carcinoma renal	1
Carcinoma cerebral	1
Mieloma múltiple	1
TOTAL	57

rínica. Seis de los 11 recibieron dosis superiores a 40.000 unidades por día. Dos pacientes tuvieron coagulación intravascular diseminada. Las secuelas no vasculares incluyen abscesos en 59 pacientes, peritonitis en 27, obstrucción intestinal en 18, fistulas intestinales o pulmonares en 10, artritis séptica en dos y meningitis en 1.

Para evaluar retrospectivamente los regímenes terapéuticos diferentes, dividimos los 250 casos en tres grupos de tratamiento. El grupo 1 incluye 141 pacientes que recibieron tetraciclina o sulfonamidas o tuvieron incisión y drenaje, solas o en combinación. El grupo 2 comprende 47 pacientes que recibieron Cloramfenicol o ampicilina aisladas, o en combinación con alguna terapia adicional excluyendo a la señalada en el grupo 1. El grupo 3 incluye 62 pacientes que recibieron cualquier terapéutica no incluida en los grupos 1 y 2 (cuadro 6).

Sesenta y nueve pacientes (3%) de nuestra serie murieron: 24 recibieron tratamiento del grupo 1, dieciséis tratamiento del grupo 2 y 39 del grupo 3. Veintisiete fueron mujeres y 52 hombres, con una edad promedio de 48 años y con un promedio de hospitalización de 28 días. Treinta y ocho pacientes (48%) murieron dentro de dos semanas después de su primer hemocultivo positivo (cuadro 2). La rata de mortalidad por enfermedades

CUADRO 4. FACTORES ASOCIADOS CON LA BACTERIEMIA POR "BACTEROIDES".

Complicaciones quirúrgicas	82
Neoplasmas	57
Arterioesclerosis	28
Esteroides, citotóxicos o terapia inmunosupresiva	28
Diabetes mellitus	26
Terapia antibiótica previa	21
Alcoholismo	15
Lupus eritematoso sistémico	7
Gangrena no traumática	6
Artritis reumatoide	4
Osteomielitis	3
Anemia a células falciformes	3
Anemia perniciosa	2
Anemia hemolítica	2
Sífilis terciaria	2
Anemia aplástica	1
Amiloidosis	1
Tuberculosis activa	1
Gota	1

CUADRO 5

COMPLICACIONES VASCULARES ASOCIADAS A BACTERIEMIAS POR "BACTEROIDES"

Microorganismos	Nº total de pacientes	Embolismos	Tromboflebitis	Endocarditis	Cetoácido vascular
BACTEROIDES:					
<i>B. fragilis</i>	40	44	32	11	17
<i>B. oralis</i>	3	4	3	1	2
<i>B. variabilis</i>	1	6	4	0	3
<i>B. incompta</i>	8	3	2	0	0
<i>B. teretis</i>	4	1	0	0	0
<i>B. melanonogénica</i>	4	0	0	1	0
<i>B. corradensis</i>	1	1	0	0	0
NCDC Grupo F-1	0	4	2	0	1
NCDC Grupo F-3	2	0	0	0	0
Sin clasificar	2	0	0	0	0
FUSOBACTERIUM:					
<i>F. faeciforme</i>	21	6	3	3	2
<i>F. necroferum</i>	20	3	2	2	1
<i>F. ridgwayi</i>	3	2	0	0	1
<i>F. granae</i>	1	0	0	0	0
TOTAL	250	74	48	18	27

subyacentes se muestra en el cuadro 7. Tres pacientes con otitis crónica media, incluyendo una mujer de 45 años con bacteriemia por *B. fragilis*, desarrollaron un absceso del lóbulo temporal; una mujer de 48 años de edad con bacteriemia por *F. necroforum* murió súbitamente por shock séptico y un niño de 8 años con septicemia por *B. oralis*, desarrolló una coagulación intravascular diseminada fatal.

CUADRO 6

MORTALIDAD POR BACTERIEMIA SEGUN GRUPO DE TRATAMIENTO				
	GRUPO 1*	GRUPO 2	GRUPO 3	TOTAL
BACTEROIDES:				
<i>B. fragilis</i>	18/88(20%)	10/27(37%)	21/25(84%)	49/140 (34%)
<i>B. oralis</i>	2/5	2/3	5/5	9/13(69%)
<i>B. variabilis</i>	0/2	3/3	5/6	8/11(72%)
<i>B. incomunia</i>	1/4	0/3	1/1	2/8 (25%)
<i>B. terebrans</i>	1/3	0/1	0/0	1/4 (25%)
<i>B. melaninogénicus</i>	0/2	0/0	0/2	0/4 (0%)
<i>B. corrodens</i>	0/0	0/1	0/0	0/1 (0%)
NCDC Grupo F-1	2/6	0/1	2/3	4/10(40%)
NCDC Grupo F-3	0/1	0/1	0/0	0/2 (0%)
Sin clasificar	0/2	0/0	0/0	0/2 (0%)
FUSOBACTERIUM:				
<i>F. fusiforme</i>	0/12	1/3	1/6	2/21(10%)
<i>F. necroforum</i>	0/9	1/3	1/8	2/20(10%)
<i>F. ridiculosum</i>	0/3	0/1	2/4	2/8 (25%)
<i>F. girans</i>	0/0	0/0	0/1	0/1 (0%)
Sin clasificar	0/4	0/0	0/1	0/5 (0%)
TOTAL	24/141(17%)	16/47(34%)	39/62(63%)	79/250(32%)

Se hicieron autopsias en 39 casos (49%). El hallazgo más característico fue la supuración local con formación de absceso metastásico, siendo el pulmón el sitio más comúnmente involucrado. Se encontraron, ocasionalmente, infartos renales, pulmonares y cerebrales. Comúnmente se encontró peritonitis localizada. En dos pacientes con apendicitis purulenta se encontró también presente una pyleflebitis. Los resultados de la susceptibilidad a los antibióticos fueron realizados por varios laboratorios de los hospitales. En 20 casos de *B. fragilis* demostraron la sensibilidad de 18 cepas a tetraciclina, trece a cloramfenicol y ninguna sensible a la penicilina G. De cuatro cepas de *B. oralis* tres fueron sensibles a la penicilina G. Ambas cepas de *B. melaninogenicus* fueron sensibles a la penicilina G. En el grupo de fusobacterias, las 12 cepas fueron sensibles a la penicilina G, y 10 fueron sensibles a la tetraciclina.

DISCUSION

Los hallazgos clínicos en la bacteriemia por "bacteroides" no han cambiado aparentemente desde 1900⁷. En este estudio, los síntomas clásicos de fiebre hética, rigidez y diaforesis, se encontraron en la mayoría de los pacientes. Aunque estos organismos representan solamente un pequeño porcentaje de los casos reportados de bacteriemia, ellos son significativos debido a su alta morbilidad y su elevada tasa de mortalidad en la septicemia causada por bacteroides. En nuestro estudio esos bacilos fueron señalados en una amplia variedad de procesos, muchos de los cuales fueron solamente diagnosticados porque las muestras de sangre fueron cultivadas siguiendo las técnicas de bacteriología anaeróbica.

Considerando separadamente cada especie de "bacteroides" en vez de agruparlos, como se hacía en el pasado, podemos obtener mayor conocimiento de su papel en las infecciones humanas. Aunque nosotros reconocemos a *B. oralis*, *B. variabilis*, *B. terebrans*, *B. incomunis* y *B. fragilis* como especies separadas, algunos investigadores agrupan a todos estos organismos en una especie: *B. fragilis*.

No hemos encontrado publicaciones sobre infecciones producidas por *B. oralis*. Además de las 13 cepas aisladas de muestras de sangre comunicadas en este estudio, hemos recibido otras cepas aisladas de esputos, fluido peritoneal, líquido cefalorraquídeo y de un absceso. Raras veces han sido aisladas *B. variabilis*, *B. incomunis* y *B. terebrans* en infecciones humanas. La sintomatología de la enfermedad causada por este organismo es similar a la producida por *B. fragilis*.

B. melaninogenicus está también asociada con una variedad de infecciones humanas severas⁴, pero aisladas de sangre, únicamente fueron remitidas 4 cepas a nuestro laboratorio durante los siete años de este estudio. *B. melaninogenicus* no podrá ser aislado por las técnicas de rutina de hemocultivo a menos que se añada vitamina K al medio. Este organismo crece mezclado íntimamente con otras bacterias y por consiguiente son difíciles de lograr y mantener cultivos verdaderamente puros. *B. melaninogenicus* está presente en grandes cantidades, tanto en la cavidad oral como en la vagina⁴. Los recién nacidos pueden ser infecta-

dos por los organismos presentes en el canal genital. En nuestro estudio, este organismo fue repetidamente aislado de la sangre de una mujer y de una recién nacida.

Bacteroides corrodens es bioquímicamente similar a los organismos del grupo NCDC E-1 y F-3 (cuadro 1). Este, que se encuentra frecuentemente en la cavidad bucal⁴, fue aislado de un paciente con una infección pulmonar. La puerta de entrada predominante del grupo NCDC F-1 fue el tracto gastrointestinal. La puerta de entrada probable para los 2 aislados en el grupo NCDC F-3 fue el tracto gastrointestinal y el oído medio (cuadro 2).

El *F. fusiforme* se encontró frecuentemente en infecciones de la cavidad oral y de los pulmones, menos frecuentemente en infecciones génitourinarias y rara vez en infecciones gastrointestinales. En contraste al "bacteroides" *B. especies*, *F. fusiformes* no fue encontrado en asociación con abscesos superficiales o postoperatorios. De 4 abscesos cerebrales tres fueron debido a *F. fusiformes*. Este fue el segundo bacilo gramnegativo no esporulado anaeróbico, aislado con mayor frecuencia en abscesos pulmonares. Nuestros hallazgos de estos organismos en la sangre de seis pacientes con enfermedades hepáticas concuerda con los de Tynes y Utz⁹, quienes notaron que las enfermedades hepáticas eran un factor predisponente en 50% de los casos reportados de bacteriemia por fusobacterium. Como la bilis inhibe el crecimiento de *F. fusiforme*, la infección del hígado con estos organismos por infección directa desde la vesícula no es probable. Una propagación hematogena desde un foco infectante parece más factible. Un sistema retículoendotelial deficiente en el hígado del cirrótico puede predisponer a la septicemia, si los cambios en la circulación hepática ocasionan células hepáticas avasculares que pueden favorecer la multiplicación de anaerobios⁷.

Las puertas de entrada probables de *Fusiforme necroforum*, *Bacteroides funduliformis* y *Sphaeroforum necroforum*¹⁴ fueron similares a aquella de *F. fusiforme* excepto por el incremento del toque gastrointestinal con *F. necroforum*. A diferencia de otras fusobacterias, *F. ridiculosum* fue encontrada en infecciones originadas en el tracto gastrointestinal. El único aislamiento de *F. girans* se obtuvo de un paciente con leucemia linfocítica crónica complicada con pneumonia (cuadro 2).

La mayoría de las bacteriemias por bacteroides en ésta y otras series recientes^{3,7} probablemente se originaron en el tracto gastrointestinal, mientras que las bacteriemias por fusobacterium se desarrollan de infecciones pulmonares y del árbol respiratorio superior⁹. Estos hallazgos contrastan con las experiencias en la era preantibiótica en la cual las más comunes puertas de entrada para los bacteroides eran las amígdalas y las áreas periamigdalinas. En la serie de Gunn², 18 pacientes (12%) tenían otitis media. En nuestro estudio, ninguno de los pacientes con bacteriemia tenía infecciones faríngeas y solamente 5 (2%) tenían otitis media. Estas diferencias pueden representar la efectividad de los antibióticos en reducir las complicaciones de infecciones respiratorias superiores.

Las manifestaciones clínicas y patológicas de la bacteriemia por "bacteroides" originadas en el tracto gastrointestinal no difieren de aquellas que se originan en el tracto respiratorio. Sin embargo, las bacteriemias con puerta de entrada génitourinarias fueron asociadas con menor nivel de morbilidad y mortalidad. En contraste con la tasa promedio de muerte de 32%, la tasa de recurrencia del 10% y el promedio de estadía hospitalaria de 40 días, ninguno de los 41 pacientes con asiento génitourinario murieron; solo uno tuvo bacteriemia recurrente y ocho requirieron más de 31 días de hospitalización. Estos resultados son similares a los de Clark y Wirisma quienes describieron 47 casos de infecciones génitourinarias por "bacteroides"¹⁴. Cinco pacientes de nuestro estudio desarrollaron bacteriemia después de una amputación. Todos tenían diabetes, arterioesclerosis o vasculitis. No se ha reportado en diabéticos³ ni en gangrena no traumática, complicaciones por infección del organismo anaeróbico.

La mayoría de los pacientes de este estudio que desarrollaron infecciones postoperatorias recibieron antibióticos antes de la cirugía. Los bacilos gramnegativos anaeróbicos no esporulados, que representan al menos 99% de la flora intestinal total¹, son resistentes a los antibióticos comúnmente utilizados para esterilización preoperatoria¹⁵.

La alteración del balance microbiano puede resultar en superinfección con cepas antibiótico-resistentes. Además, muchos de los microorganismos que sintetizan vitamina K son sensitivos a estos antibióticos. La esterilización preoperatoria de rutina del in-

testino puede resultar en una deficiencia de vitamina K. Estos hechos provocan considerable duda acerca de la esterilización intestinal como rutina preoperatoria.

La alta incidencia de infección por microorganismos anaeróbicos en pacientes con neoplasma anotado por otros autores¹¹, es apoyada por nuestra experiencia con las infecciones por "bacteroides". Una lesión carcinomatosa necrótica provee condiciones adecuadas para la proliferación de los anaerobios, y puede servir como puerta de entrada a la corriente sanguínea. La invasión pronta de las venas regionales es un punto resaltante de las infecciones a "bacteroides"¹². La tromboflebitis de las venas abdominopelvianas fueron frecuentes. El embolismo frecuentemente sigue a la tromboflebitis. Los émbolos pulmonares fueron los más numerosos, observándose también en el hígado, cerebro, riñón y articulación (cuadro 5). Se produjo embolismo en aproximadamente 30%, tromboflebitis en 20% de los pacientes con bacteriemia debido a *B. especies*. Es un hecho digno de mencionar la ausencia de embolismo o flebitis en pacientes con bacteriemias por *B. melaninogenicus*. La presencia de tromboflebitis recurrente en varios pacientes a pesar de las altas dosis de heparina, parece un hecho significativo. Gesner y Jenkins¹² demostraron que los "bacteroides" eran capaces de producir heparinasa *in vitro*. La mayoría de los pacientes con fracasos y recurrencias en el grupo de tratamiento N° 1, tuvieron tromboflebitis a repetición y embolia pulmonar, a pesar de una adecuada terapia anticoagulante aparente. La producción de heparinasa por "bacteroides" *in vivo* con terapia inadecuada o terapia antibiótica tardía, podría ser la causa de este problema.

En pacientes con flebitis debido a "bacteroides", la heparinización puede ocasionar desprendimiento de masas inflamatorias precoces con embolismos múltiples y sepsis repetida. Un paciente de nuestra serie tenía sinusitis complicada con trombosis del seno cavernoso; después de la terapia con heparina desarrolló embolismo cerebral, y por consiguiente la formación de absceso. Finland¹³ describió un paciente con endocarditis bacteriana y un aneurisma micótico pequeño, quien desarrolló una hemorragia cerebral fatal durante la terapia anticoagulante. La interacción de antibióticos y anticoagulantes en el tratamiento de la bacteriemia por "bacteroides", debe ser rigurosamente evaluada.

Dieciocho de los pacientes de este estudio desarrollaron endocarditis por "bacteroides". La puerta de entrada probable fue el tracto gastrointestinal para nueve de los 11 pacientes con endocarditis por *B. fragilis*; pero fue la cavidad oral para siete pacientes con *B. oralis*, *B. melaninogenicus*, *F. fusiforme* y *F. neoformum*.

La rata de mortalidad total debida a bacteriemia por "bacteroides" fue de 32% (cuadro 6). Las especies de "bacteroides" fueron causantes de 73 de las 79 muertes; sin embargo, ninguno de los pacientes con bacteriemia por *B. melaninogenicus* murió. Esta diferencia en la virulencia demuestra la importancia clínica de la determinación de la especie de los bacilos gramnegativos anaeróbicos no esporulados. La alta tasa de mortalidad de pacientes con *B. oralis*, *B. variabilis* y grupo NCDC F-1 fue particularmente llamativa.

Cinco de las 8 muertes de pacientes con infección por *B. variabilis* ocurrieron dentro de los primeros diez días de hospitalización; tres de éstos tenían neoplasmas malignos. Tres de las nueve muertes de pacientes por bacteriemia por *B. oralis* fueron niños de menos de diez años de edad, y todos estaban recibiendo corticoesteroides o terapia inmunosupresora. De las cuatro muertes de pacientes de los cuales se aisló el Grupo NCDC F-1, tres ocurrieron en pacientes de más de setenta años de edad; dos de los cuatro que murieron eran diabéticos. La más alta tasa de fatalidad fue en pacientes con otitis media crónica: tres de los 5 murieron (cuadro 7).

En nuestro estudio, la mortalidad de pacientes en el grupo 1 (que recibieron tetraciclina o sulfonamida, o incisión y drenaje) fue 17%; en el grupo 2 (ampicilina o cloramfenicol) 34%; y en el grupo 3 (cualquier modo de terapia con exclusión de las señaladas en el grupo 1) fue de 63% (cuadro 6).

En una revisión de 33 casos con todo tipo de infección por "bacteroides", Gunn⁷ comunicó una mortalidad de 82% antes de la utilización de la sulfonamida. De aquellos tratados con sulfonamida solamente, 64% murieron. El grupo con tratamiento combinado de penicilina, estreptomina y sulfonamida tuvo una mortalidad del 50%; y el grupo tratado con antibióticos múltiples tuvo un 33% de mortalidad. La tasa de sobrevivencia en nuestro estudio para pacientes tratados con tetraciclina, sulfonamida e

CUADRO 7. MORTALIDAD POR BACTERIEMIAS POR "BACTEROIDES" EN PACIENTES CON OTRAS ENFERMEDADES.

Neoplasma	31/57 (54%)
Adenocarcinoma del colon	14
Leucemia por linfoma	6
Carcinoma broncogénico	3
Carcinoma prostático	2
Hepatoma	2
Carcinoma cerebral	1
Carcinoma faríngeo	1
Mieloma múltiple	1
Enfermedades abdominales	29/140 (21%)
Diverticulitis	6
Apendicitis	5
Colitis ulcerativa	4
Pancreatitis	3
Úlcera péptica	3
Absceso hepático	3
Cirrosis	3
Colecistitis	1
Absceso subhepático	1
Enfermedades pulmonares	8/30 (27%)
Pneumonía	5
Absceso del pulmón	2
Empiema	1
Endocarditis	5/18 (28%)
Otitis media	3/5 (60%)
Fiebre de origen indeterminado	1
Trombosis ileofemoral	1
Fractura de la pelvis	1

incisión y drenaje es al menos dos veces mejor que la tasa de sobrevivencia previamente descrita para todas las infecciones por "bacteroides". La terapia con drogas antimicrobianas solas es, aparentemente, el tratamiento adecuado para la mayoría de los pacientes con bacteriemia por "bacteroides", si son administrados tempranamente. La mayoría de los pacientes se recuperaron completamente al ser tratados prontamente con antimicrobianos adecuados, antes de que se desarrollaran abscesos tabicados. En el grupo 1, sesenta de los 69 pacientes tratados con antibióticos y sin cirugía sobrevivieron; dos fueron tratados con sulfadiazina solamente, y dos recibieron una combinación de sulfadiazina y sulfosuxizole y tetraciclina. En el pasado, la sulfonamida había sido usada exclusivamente, con buenos resultados⁸.

Uno de los peligros reales de la septicemia por "bacteroides" es su siembra, a distancia del foco primario de infección, en áreas de hipoxia o necrosis con la formación de abscesos metastásicos. Después de la formación de abscesos tabicados, el valor de la terapia con antibióticos disminuye y el drenaje quirúrgico se hace necesario. El drenaje quirúrgico, incluyendo dilatación y curetaje, se utilizó en la mayor parte de los 69 pacientes tratados en el grupo 1; 7 de los 8 que no recibieron antibióticoterapia sobrevivieron. Bornstein y col.³ comunicaron mejoría clínica en pacientes con drenaje quirúrgico que no recibieron antibióticos. En casos crónicos con abscesos metastásicos, o en casos agudos con abscesos primarios evidentes, la intervención quirúrgica es necesaria, no solamente para la remoción del exudado, sino también para la obtención del espécimen para examen bacteriológico. El foco primario frecuentemente contiene múltiples organismos^{1,7} y la terapéutica con antibióticos variará con los hallazgos en cada caso.

El tratamiento de los "bacteroides" debe ser basado, no solamente en el organismo aislado de la sangre, sino también en razón del organismo u organismos aislados del pus durante el drenaje quirúrgico. A la asociación de *E. coli* con *F. necroforum* puede atribuirse un fracaso en nuestra serie. Aunque la penicilina prescrita a este paciente puede haber sido efectiva para *F. necroforum*, pudo haber sido degradada por *E. coli*⁴ que también estaba presente. La selección de antibióticos apropiados depende de la identificación precisa de los organismos infectantes.

De acuerdo con las comunicaciones publicadas⁷, la estreptomomicina no es satisfactoria, la penicilina es útil ocasionalmente, y la tetraciclina excelente. En un estudio de 50 "bacteroides" aislados de fuentes diversas, Finegold y Hewitt⁸ encontraron que todas fueron sensibles a tetraciclina y al cloramfenicol. La eritromicina y penicilina fueron menos efectivas in vitro. La susceptibilidad de los "bacteroides" a los antibióticos varía con la especie y cepa involucrada⁹. En nuestro estudio, la penicilina G fue activa contra *B. melaninogenicus*, *F. necroforum*, *F. fusiforme* y algunas cepas de *B. oralis*, pero no contra *B. fragilis*. El hecho de que ninguna muerte pueda atribuirse al *B. melaninogenicus* puede explicarse por su exquisita sensibilidad a la penicilina G que fue la única medida terapéutica usada en los dos casos. El desarrollo espontáneo de formas L de *F. necroforum*¹¹ puede explicar el fracaso de la terapéutica con penicilina G en dos de nuestros casos. Estos pacientes desarrollaron bacteriemia recurrente; uno murió después del cese de la terapia. De los *B. oralis* aislados y probados a los antibióticos, dos cepas, de pacientes con procesos pulmonares, fueron sensibles a penicilina; pero dos cepas aisladas de pacientes con lesiones gastrointestinales fueron resistentes a la penicilina.

Hoogendijk¹⁶ encontró que alguna cepa de *Fragilis convexus* del grupo de "bacteroides" fueron resistentes a bencilpenicilina, ampicilina, meticilina y cloxacilina. Algunos pacientes en nuestros estudios fueron tratados con éxito con grandes dosis de ampicilina (cuadro 6). Estos resultados sugieren que altas dosis de ampicilina pueden ser eficaces, pero no debe considerarse como droga de elección.

Considerando la resistencia variable de las diferentes especies y cepas de "bacteroides" a los antibióticos, la identificación bacteriológica definitiva y la prueba de sensibilidad a los antibióticos debe ser hecha a todo bacilo gramnegativo anaeróbico no esporulado aislado en la clínica. Ningún antibiótico bactericida se puede obtener en el momento para el tratamiento de las infecciones por *B. fragilis* con la excepción de la rifampicina¹⁰. La necesidad de una droga bactericida efectiva en el tratamiento de la endocarditis por *B. fragilis* es crucial.

En contraste con el origen de enfermedades contagiosas tales como brucelosis y tularemia, el origen de todas las bacteriemias

por "bacteroides" es aparentemente endógeno, y cada vez que se establezca este diagnóstico deben sospecharse enfermedades preexistentes.

RESUMEN

Se analizan los datos clínicos y bacteriológicos relativos a doscientos cincuenta pacientes con bacteriemia causada por bacilos gramnegativos, anaeróbicos, no esporulados o "bacteroides". Un total de 433 hemocultivos humanos estudiados incluyen nueve especies de "bacteroides" y cuatro especies de fusobacterium; 29 estaban mezclados con otros organismos. El síndrome clínico característico era fiebre hética, escalofríos y diaforesis. El tracto gastrointestinal fue la puerta de entrada posible para la mayoría de los "bacteroides", y el pulmón y la orofaringe para las especies de fusobacterium. Como factores asociados se encontraron tumores malignos, diabetes melitus, esteroides y terapia inmunosupresora o citotóxica. Las complicaciones más comunes fueron: émbolos, tromboflebitis, endocarditis y abscesos metastásicos. El promedio de mortalidad de los pacientes fue de 32%. La mortalidad de los pacientes con bacteriemia por *B. fragilis*, el organismo más frecuentemente encontrado, fue 34%. La rata de pacientes fallecidos por infecciones con *B. oralis* y *B. variabilis* fue aproximadamente del 70% y ninguno de los pacientes con bacteriemia por *B. melaninogenicus* falleció. Los pacientes tratados con tetraciclinas, sulfonamidas, incisión y drenaje, o con una combinación de éstos tuvieron promedios de sobrevivencia más altos.

Traducción al castellano
Dr. J. J. Gutiérrez Alfaro

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1 — ROSEBURY, R.: "Microorganisms indigenous to man". New York: McGraw-Hill Book Co. Inc., 1962.
- 2 — GUNN, A. A.: "Bacteroides septicemia". J. Roy. Coll. Surg. Edinb. 2:41-50, 1956.
- 3 — BORNSTEIN, D. L. et al.: "Anaerobic infections. Review of current experience". Medicine (Balt) 43: 207-232, 1964.
- 4 — SMITH, L. D. S., HOLDEMAN, L. V.: "The pathogenic anaerobic bacteria". Springfield: Charles C. Thomas, 1968.
- 5 — DOWELL, V. R. Jr., HAWKINS, T. M.: "Laboratory methods in anaerobic bacteriology", N° 1.903, US Dept of Health, Education and Welfare, Health Services and Mental Health Administration, National Communicable Disease Center, 1968.
- 6 — CATO, E. P., et al.: "Outline of clinical methods in anaerobic bacteriology". The Virginia Polytechnic Institute, Anaerobe Laboratory, Blacksburg, Virginia, 1969.
- 7 — McHENRY, M. C., WELLMAN, W. E., MARTIN, W. J.: "Bacteremia due to bacteroides". Review of eleven cases. Arch. Intern. Med. 107: 572-577, 1961.
- 8 — TYNES, B. S., FROMMEYER, W. B.: "Bacteroides septicemia. Cultural, clinical and therapeutic features in a series of twenty-five patients". Ann. Intern. Med. 56: 12-25, 1962.
- 9 — TYNES, B. S., UTZ, J. P.: "Fusobacterium septicemia". Amer. J. Med. 29: 879-887, 1960.
- 10 — ALTEMIER, W. A., HUMMEL, R. P.: "Antibiotic agents in colon surgery". Surg. Clin. N. Am. 45: 1.087-1.102, 1965.
- 11 — ALPERN, R. J., DOWELL, V. R. Jr.: "*Clostridium septicum* infections and malignancy". JAMA 209: 385-388, 1969.
- 12 — GESNER, B. M., JENKINS, S. R.: "Production of heparinase by bacteroides". J. Bact. 81: 595-604, 1961.
- 13 — FINLAND, M.: "Current status of treatment in bacterial endocarditis". JAMA 166: 364-373, 1958.
- 14 — COLE, M., SUTHERLAND, R.: "The role of penicillin acylase in the resistance of gram-negative bacteria to penicillins". J. Gen. Microbiol. 42: 345-356, 1965.
- 15 — FINEGOLD, S. M., HEWITT, W. L.: "Antibiotic sensitivity pattern of *Bacteroides* species". Antibiot. Ann 794-801. 1956.
- 16 — HOOGENDIJK, J. L.: "Resistance of some strains of bacteroides to ampicillin, methicillin and cloxacillin". Antonie van Leeuwenhoek 31: 383-385, 1965.
- 17 — KLIENEBERGER-NOBEL, E.: "Origin, development and significance of L-forms in bacterial cultures". J. Gen. Microbiol. 5: 525-530, 1949.
- 18 — FINEGOLD, S. M., SUTTER, V. L., SUGIHARA, P. T.: "Susceptibility of anaerobic bacteria to rifampicin". Bacteriol. Proc. p. 73, 1969.