



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE QUIMICA**

**IMPORTANCIA DE LAS BACTERIAS  
ANAEROBIAS  
EN EL ABORTO SEPTICO  
TRABAJO MONOGRAFICO**

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
QUIMICO FARMACEUTICO  
BIOLOGO**

**P R E S E N T A  
FLOR DE MARIA AGUILAR RUIZ**

**MEXICO, D. F.**

**1985**



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

# I N D I C E

		Página
INTRODUCCION.		1
CAPITULO 1	ABORTO SEPTICO.	3
1.1	El aborto problema de salud pública.	4
1.2	Etiología y patogenia del aborto séptico.	7
1.3	Aspectos legales y sociales del aborto séptico.	10
CAPITULO 2	FLORA MICROBIANA ENDOUTERINA.	15
CAPITULO 3	INFECCIONES BACTERIANAS DURANTE EL EMBARAZO.	20
3.1	Mecanismos de defensa del huésped.	22
3.2	Complicaciones del aborto séptico.	30
CAPITULO 4	INVESTIGACIONES Y RESULTADOS DE LAS PRINCIPALES BACTERIAS ANAEROBJAS HALLADAS EN EL ABORTO SEPTICO.	37
CAPITULO 5	PROCEDIMIENTOS BACTERIOLOGICOS CLINICOS.	50
5.1	Algunas técnicas de cultivo.	58
CAPITULO 6	MECANISMO DE ACCION DE LOS ANTIMICROBIANOS. ANTIBIOTICOTERAPIA.	74
6.1	Susceptibilidad de los microorganismos patógenos a antimicrobianos.	82
6.2	La clindamicina en el tratamiento de infecciones anaérobias en Obstetricia.	87
CAPITULO 7	DISCUSION.	93
CAPITULO 8	CONCLUSIONES.	101
CAPITULO 9	BIBLIOGRAFIA.	106

## INTRODUCCION. -

Ya que las enfermedades infecciosas son la causa principal de muerte materna en Obstetricia y Ginecología, la investigación acerca de estas infecciones ha evolucionado impor-tantemente en los últimos años.

Las normas de manejo de las infecciones en los hospitales han evolucionado hacia una conducta radical, extirpando el foco infeccioso sin contemplar factores como edad, paridad, etc., con el fin de salvaguardar la vida del paciente.

En los últimos años se ha hecho énfasis en el papel que - juegan las bacterias anaerobias en las enfermedades, tanto del aparato digestivo, como del respiratorio y, principal-mente, del tracto genital femenino.

El actual resurgimiento en el interés de estas infecciones causadas por microorganismos anaerobios proviene de los - avances en la tecnología de los métodos de cultivo para estas bacterias; sin embargo, los anaerobios se conocen desde la época de Pasteur, aunque se habían dejado a un lado, debido a la dificultad que hay para su recolección, culti-vo y aislamiento.

Trabajos recientes muestran anaerobios aislados en el 80 % de abscesos pélvicos, 63 % en abscesos tubo-ováricos, 70 a 93 % en las endometritis postparto y 81 % en los abortos -sépticos.

Durante el estado puerperal, los procesos sépticos ocupan un lugar preponderante como causa primaria de mortalidad materna, teniendo en el aborto séptico, el máximo exponen te.

Es de todos conocida la importancia de las complicaciones derivadas del aborto séptico, no sólo como la primera cau sa de morbimortalidad materna en nuestro medio, sino además como un problema socio-económico, cultural y legal.

Esto fue básicamente lo que motivó a recopilar gran parte de la información que existe acerca del aborto séptico y su relación con las bacterias anaerobias.

## CAPITULO I

### ABORTO SEPTICO .-

El aborto séptico es el máximo exponente de causa de morbi-mortalidad materna durante el estado puerperal. Las complicaciones graves del aborto, están por lo general, aunque no siempre, asociadas al aborto ilegal. En el aborto espontáneo también se han encontrado ocasionalmente casos de hemorragia grave, de sepsis, de insuficiencia renal aguda y de choque bacteriano. La consecuencia más grave del aborto es la muerte. La incidencia de abortos, calculada según los certificados de defunciones, es sin duda baja, pues muchos casos de abortos se ocultan bajo un diagnóstico de hemorragia o de infección. En el Kings County Hospital, por ejemplo, el aborto representa una tercera parte de todas las muertes maternas, es decir, una proporción de 1.3 muertes por cada 1000 abortos (92).

En la ciudad de Nueva York, antes de la derogación de la Ley sobre el aborto; se demostró que la tasa de muertes debidas a aborto ilegal había pasado del 1.6 al 3.1 por cada 10 000 nacidos vivos en los pasados veinte años. Es un error frecuente, exagerar el número de muertes maternas que se producen cada año atribuibles al aborto. Por ejemplo, Pilpel y Norwick (21) dicen que "los abortos ilegales (realizados fuera del hospital) dan un número de muertes maternas tan elevado como más de 8 000 cada año". Aunque se des

conoce el número exacto, en el año de 1977 hubo en Nueva York, un total de 50 683 fallecimientos de mujeres con edades comprendidas entre los 15 y 44 años, de los cuales, 987 fueron muertes maternas causadas por aborto; por lo tanto, es obvio la falsedad de las cifras relacionadas al aborto, que a menudo se citan. El National Center for Health Statistics registró 160 fallecimientos durante ese mismo año.

### 1.1 El aborto, problema de Salud Pública .-

El embarazo no deseado ha constituido un problema para la Humanidad, tal vez desde que aparecieron los primeros mamíferos que pudieron calificarse de seres humanos. Este problema ha intentado resolverse mediante el aborto provocado y el infanticidio, métodos de control de la reproducción conocidos y practicados por todas las sociedades, algunas de las cuales les han dado su aprobación o al menos su tolerancia, otras, les han considerado delitos graves y los han castigado enérgicamente (95).

Las razones para provocar abortos son innumerables en la historia. El motivo suele ser poderoso y compulsivo, como ocurre en los casos de miseria y mala salud, o cuando un parto puede provocar graves complicaciones sociales. En otros casos, el motivo para la mentalidad occidental es trivial; por ejemplo, algunas mujeres de la Isla de Lesu, abor

tan porque el embarazo les dificulta el baile, uno de los principales placeres de la vida para ellas (2)(104).

Sorprende el poco interés que hasta la fecha ha despertado este problema desde el punto de vista de la salud pública. Rara vez, si acaso, se menciona la pérdida de vida en los primeros períodos del embarazo. Podría suponerse que el número de abortos no es suficientemente grande para merecer la atención de los sanitaristas; o quizás sólo muy parcialmente, se considera que el aborto sea un problema... y haya poco interés en afrontarlo.

Una revisión de la literatura médica durante el decenio pasado revela que muy pocos autores están suficientemente interesados en el problema de la pérdida de vidas por abortos (2). Las cifras dadas en diversas partes del mundo son suposiciones fundadas en el número de abortos que se atienden en los hospitales; también es hipotético el porcentaje de mujeres que llegan a los hospitales con complicaciones consecutivas a abortos provocados, teniendo en cuenta que la mayor parte saben que es ilegal la interrupción voluntaria del embarazo y por ello se resisten, naturalmente, a decir la verdad.

Existen importantes discordancias en la literatura sobre numerosos aspectos del aborto séptico que afectan, inclusive, su definición y que se acentúan a propósito de su manejo clínico y medidas terapéuticas de orden médico o quirúrgico.

Se considera que debe incluirse en ese concepto a todo caso en que un proceso abortivo está instalado, cualquiera que sea su forma o etapa clínica (amenaza, inminencia, en evolución, incompleto, consumado) y el contenido del útero está afectado. Otros autores definen el aborto séptico como la interrupción de un embarazo hacia la vigésima semana de edad cronológica a partir de la fecundación del óvulo o tomando como fecha la amenorrea correspondiente y que se acompaña durante su evolución, de cuadro febril que la mayor parte de los autores señalan como 38°C sobre la temperatura basal, pudiendo esto presentarse en cualquiera de las etapas clásicas del aborto. La mayor parte de los investigadores hacen sinónimo de aborto séptico la de aborto provocado, aborto inducido o aborto criminal. Es interesante hacer notar que del número de abortos inducidos que se efectúan, la frecuencia de la sepsis es mínima, al menos el proceso séptico si existió, no requirió tratamiento médico, hecho más notable si se tienen en cuenta los métodos profilácticos que generalmente se emplean en dicho procedimiento; posiblemente influya la aplicación moderna de antibióticos, que aunque en forma empírica, casi siempre se hace durante las maniobras abortivas (3).

A la luz de los conocimientos actuales, no parece apropiado continuar sujetando la definición a la existencia del síntoma fiebre; bastaría el antecedente de maniobras criminales o bien la existencia de un escurrimiento uterino fétido

do, o de aspecto purulento, manifestaciones de irritación peritoneal, una leucocitosis de mas 13 000 con neutrofilia, o un cultivo positivo del medio intrauterino para que, aún en ausencia de fiebre, resulte indispensable manejar el caso con todos los recursos propios de un aborto séptico que se mencionarán más adelante.

## 1.2 Etiología y Patogenia del Aborto Séptico .-

La bacteriología en el aborto infectado ha quedado establecida en numerosos estudios específicos y las diferencias reportadas son poco trascendentes. Las manifestaciones de la infección clínicamente varían, debido por un lado al tipo de microorganismo y a su virulencia y, por el otro, a la susceptibilidad individual y a la magnitud de la inoculación, existencia de tejido necrosado o traumatizado y a la integridad de las resistencias biológicas del huésped.

La irrigación pélvica que presenta el útero favorece la propagación infecciosa por vía linfática y venosa; durante el aborto se ve favorecida por la dilatación cervical, el sangrado y la presencia de restos ovulares en el interior de la cavidad,

La etiología es, por lo general, de microorganismos anaerobios, tales como Peptococcus, Peptostreptococcus, Bacteroides sp y Clostridium, ya que ocupan los primeros lugares en el proceso; aunque frecuentemente están asociados a microor

ganismos aerobios y facultativos como Enterobacterias, - - Staphylococcus sp, etc., y es, por lo tanto, muy difícil de precisar cuál fue el microorganismo inicial.

En el Hospital de Ginecología y Obstetricia del centro Médico Nacional, los microorganismos causantes encontrados frecuentemente en cultivos, en el orden respectivo, son los siguientes: Escherichia coli, Proteus vulgaris, Proteus mirabilis, Staphylococcus aureus, Streptococcus no hemolítico, Enterococos, Bacteroides sp y Clostridium welchii. Estos dos últimos, aislados y cultivados en pocos casos debido a que aquí en México en muchas ocasiones todavía no se cuenta con los medios necesarios para su cultivo; por lo tanto no corresponde su frecuencia a la que se encuentra en otros medios hospitalarios, a pesar de que son bacterias muy vinculadas a los procesos sépticos puerperales graves desde que Welch y Nuttall sugirieron su participación trascendental en ellos (38).

El mecanismo para que el microorganismo causal produzca el cuadro séptico clásico en el aborto, es muy variable, aunque por lo general penetra a los tejidos al producirse la ruptura de las membranas, casi siempre la penetración de dicho microorganismo es favorecida por las soluciones de continuidad o lesiones tisulares producidas por los utensilios y maniobras efectuadas en el intento de producir un aborto.

En nuestro medio, los procedimientos más usuales para provo

car un aborto son:

- 1.- Sonda intrauterina
- 2.- Pluma de ave
- 3.- Caústicos aplicados en forma tópica
- 4.- Legrado de la cavidad uterina
- 5.- Sustancias de diversa índole administradas por vía oral.

Como en todo proceso séptico las manifestaciones de la infección, son la resultante de una serie de factores que acompañan a la presencia de los microorganismos intrauterinos y a las modalidades de virulencia que en cada caso tengan éstos, Knapp y colaboradores (85) demostraron su presencia en la gran mayoría de los casos de abortos incompletos "no sépticos" y no hubo grandes diferencias con los encontrados y las asociaciones bacterianas de estudios similares en casos "sépticos"; lo cual hace evidente, como ya había mencionado, la participación de la susceptibilidad individual, la magnitud de la inoculación, etc., circunstancias que explican la frecuencia y evolución de la infección y lo significativo de las maniobras en el proceso (39)(110)(139).

La infección puede quedar localizada en los fragmentos ovulares de material inerte y en la pared endometrial, o bien, propagarse por contigüidad (salpingitis, salpingo-ovaritis, pelviperitonitis) por vía linfática (miometritis, parametritis, celulitis pélvica, pelviperitonitis), o por vía san

guínea (septicemia, tromboflebitis, focos a distancia), dando lugar a una extensa variedad de cuadros y complicaciones de importancia (14)(118).

La edad en la que con mayor frecuencia se observa el aborto séptico está comprendida entre los 25 y 40 años. Existen estadísticas que muestran una gran variedad y multiparidad en antecedentes para que se produzca el aborto (estado civil, posición económica, religión, etc.). Se observa también que la mayoría de las personas han presentado de tres a cinco embarazos previos (121). El tiempo transcurrido del embarazo en el que se presenta el problema es muy variable, pero predomina en forma clara el comprendido entre la séptima y la doceava semanas (121).

### 1.3 Aspectos Legales y Sociales del Aborto Séptico .-

Se tiene noticia de que los romanos usaron drogas ocitóxicas o úteroestimulantes y maniobras instrumentales intrauterinas para matar el producto, así como de severos ejercicios físicos para producir el aborto.

Las leyes macedónicas consideraban el aborto como homicidio cuando ya existían movimientos fetales. Hipócrates en su célebre juramento reprobó los sistemas abortivos y, sin embargo, para ciertos casos, enseñaba los "aftoria", procedimientos abortivos y los "atakia", procedimientos anticonceptivos (25).

El Derecho Canónico, consideraba el producto como "animado" después de los 40 días de la concepción para los varones, y de 70 a 80 días para las mujeres; la expulsión del Corpus Formatum se consideraba como homicidio y la del Corpus Informatum sólo se castigaba con penas leves (106).

Con excepción de Rusia, Hungría, Bulgaria, Checoslovaquia, Rumania y Yugoslavia, prácticamente en todos los países la ley sanciona la práctica del aborto.

El Código Civil de México en su artículo 22 dispone que la capacidad jurídica de las personas físicas se adquiere con el nacimiento y se pierde con la muerte, pero desde el momento en que un individuo es concebido, entra bajo la protección de la ley y se le tiene por nacido para los efectos declarados en la legislación civil (35).

El artículo 334 del Código Penal Mexicano dispone que no se aplicará sanción cuando de no provocarse el aborto, la mujer embarazada corra peligro de muerte, a juicio del médico que la asiste, oyendo éste el dictamen de otro médico, siempre que esto fuere posible y no sea peligrosa la demora. El aborto terapéutico o por indicación médica está sancionado por la Iglesia en el Canon 2350 del Código Canónico (106). En México, el Código Penal señala en su artículo 333 que "no es punible el aborto cuando sea causado sólo por imprudencia de la mujer embarazada, o cuando el embarazo sea resultado de una violación". La ley no admite como

lícitos, abortos con fines eugenésicos ni para evitar familias numerosas (36).

El artículo 332 del Código Penal dispone que se impondrán de seis meses a un año de prisión a la madre que voluntariamente procure su aborto o consienta en que otro la haga abortar, si ocurren estas tres circunstancias: 1) Que no tenga mala fama, 2) Que haya logrado ocultar su embarazo, y 3) Que éste sea fruto de una unión ilegítima. Faltando alguna de las circunstancias mencionadas, se le aplicarán de uno a cinco años de prisión (36).

El artículo 330 del mismo Código dispone que al que hiciere abortar a una mujer se le aplicarán de uno a tres años de prisión, sea cual fuere el medio que empleare, siempre que lo haga con consentimiento de ella, pero cuando falte éste, la prisión será de tres a seis años; y si mediare violencia física o moral, se impondrán al delincuente de seis a ocho años de prisión. El artículo 331, indica que cuando el aborto lo causare un médico, cirujano, comadrón o partera, además de las sanciones que le corresponden conforme el artículo anterior, se le suspenderá de dos a cinco años en el ejercicio de su profesión (36).

Cabe señalar que en la práctica es muy difícil perseguir este delito del aborto provocado, ya que las mujeres siempre niegan la consumación del mismo, u observan una gran fidelidad para la persona que les provocó el aborto, negándose a

mencionar el nombre; y aún cuando se contara con este dato, es difícil comprobar el hecho, por lo que la inmensa mayoría de estos delitos no se sancionan. En más de 5000 mujeres estudiadas por la Dirección de Asistencia e Higiene Materno Infantil de la Secretaría de Salubridad y Asistencia de México, se reportó que cerca de un 47 % del total de los abortos, fueron provocados; el 80 % de las mujeres con aborto provocado fueron casadas y sólo el 19 % nunca se había sometido a una práctica abortiva (104). En un análisis de 416 mujeres con dispositivo intrauterino encontraron un 20 % de abortos totales. De 900 mujeres con problemas de planeación familiar o de ginecología patológica que asisten a consulta por primera vez, se encontró un 17.3 % de abortos - - (103).

Llama la atención las cifras reportadas en la Oficina General de Estadística de Hungría, en donde, legalizado el aborto, solo tuvieron condiciones de fiebre en un 3.7 % de todas las pacientes que abortaron (6).

En el Canadá, la Oficina de Estadísticas Vitales registra una defunción por aborto de cada 13 defunciones por embarazo y sus complicaciones. Las estadísticas indican que en 1977 hubo un aborto por casi 7.3 a 9.6 nacidos vivos (150).

En Estados Unidos, la incidencia del aborto ilegal es un tanto hipotética. Los cálculos al respecto varían desde 200 000 hasta 1 200 000 abortos por año (23).

En el Hospital de San Salvador en el Salvador, ha habido - desde 1974, cerca de 2133 casos de aborto criminal en comparación con 10 225 partos, es decir, aproximadamente un - aborto por cada cinco nacimientos (20). En Santiago de - Chile, se calculó que el número real de abortos era aproximadamente de 50 000 al año (8).

En México, en el Hospital de la Mujer, hubo aproximadamente un aborto incompleto por cada seis partos. En el Hospital Juárez, se calcula, que de 1 700 000 embarazadas - anuales, existen 600 000 abortos (46).

Como se ve, la frecuencia en todos los países, ha variado con las épocas y con el criterio de las culturas.

## CAPITULO 2

### FLORA MICROBIANA ENDOUTERINA . -

Se han publicado muchos estudios acerca de la flora habitual del aparato genital de mujeres sanas y, en casi todos éstos, la flora anaerobia ha variado mucho, posiblemente como manifestación de las vaguedades de las técnicas bacteriológicas. Con métodos óptimos estos microorganismos se han descubierto en 86 a 94 % de las muestras (9). Los microorganismos anaerobios que predominaron en estos estudios fueron bacilos y cocos Gram positivos. El índice de obtención de Bacteroides fragilis de la flora habitual de mujeres sanas ha sido en general de 0 a 5 % (76). El análisis cuantitativo ha añadido una nueva dimensión a las técnicas cualitativas corrientes utilizadas para valorar la flora y ha comprobado que la concentración media de microorganismos aerobios es de  $10^{8.1}/\text{ml}$ , en tanto que la de microorganismos anaerobios es aproximadamente 10 veces mayor, o sea  $10^{9.1}/\text{ml}$  (9) (17).

En estas investigaciones las bacterias aerobias que predominaron fueron: Lactobacilos, Streptococcus sp y Staphylococcus epidermidis, (73) (76) (115). También se obtuvo Escherichia coli en un 20 a 30 % de las mujeres; en términos generales, en menos de un 10 % se obtuvieron otras bacterias coliformes como Klebsiella y Proteus.

Investigaciones adicionales han propuesto definir modificaciones en la flora, según cambios en el ciclo menstrual, administración de antimicrobianos, embarazo, procedimientos quirúrgicos y otros factores. Por ejemplo, Ohm y Galask (115), tomaron muestras del vértice vaginal en pacientes antes de la histerectomía y cinco días después de ella. Los pares de muestras de las pacientes que no recibieron antimicrobianos, mostraron una disminución importante en el índice de obtención de Lactobacilos, Difteroides y Staphylococcus epidermidis en muestras posoperatorias. Al mismo tiempo, la colonización por Escherichia coli aumentó de 22 a 73 % y para Bacteroides fragilis el aumento fué de 4 a 31 %.

El análisis de un grupo diferente de pacientes que recibieron con fines profilácticos, Cefalotina, reveló que el antibiótico careció de importancia en el índice posoperatorio de Escherichia coli o Bacteroides fragilis, pero disminuyó la obtención de cocos Gram positivos. Un grupo de ingleses efectuó un estudio semejante en pacientes sometidas a histerectomía a quienes administró con fines profilácticos, Metronidazol, una vez más, hubo obtención comparativamente alta de Bacteroides fragilis en muestras posoperatorias de pacientes no tratadas. El Metronidazol tuvo efecto importante sobre la flora anaerobia; se obtuvieron microorganismos en el 9 % de quienes recibieron el fármaco, en comparación con el 69 % de quienes no recibieron antimicrobianos (151).

Otros estudios han comprobado diferencias en la flora vaginal

en comparación con la flora cervical (9); cambios de la flora concomitante con el parto (17) (64) y cuadros peculiares en distintas etapas del ciclo menstrual (9). Las investigaciones indican que la flora de la porción distal del aparato genital femenino es un ecosistema complejo, formado por microorganismos aerobios y anaerobios, en el cual, los segundos predominan.

Esta flora parece ser comparativamente inestable y sujeta a modificaciones por administración de antimicrobianos, cirugía, parto y etapa del ciclo menstrual. La persistencia de estos datos en cuanto a la práctica clínica, se refiere a que muchos de los microorganismos que se ha identificado como flora normal o habitual, corresponden a las cifras principales de aislamiento de focos de infección.

Estudios recientes (50), efectuados en pacientes con diagnóstico de aborto séptico, cuyas muestras fueron tomadas en las primeras horas de hospitalización, antes de comenzar con la antibióticoterapia, muestran que los microorganismos anaerobios más frecuentemente encontrados son, en orden descendente: Bacteroides fragilis, Peptococcus, Peptostreptococcus, - otras especies de Bacteroides, Lactobacilos anaerobios, Propionibacterium acnes.

Los microorganismos aerobios y facultativos más frecuentemente hallados fueron: Staphylococcus epidermidis, Difteroides, Streptococcus viridans, Haemophilus vaginalis, Micrococcus,

Bacillus y Lactobacilos.

En la Tabla No. 1 se presentan los microorganismos anaerobios y aerobios que se han aislado de cérvix.

TABLA No. 1 .-

MICROORGANISMOS ANAEROBIOS Y AEROBIOS AISLADOS DEL CERVIX

MICROORGANISMOS	TOTAL	CERVIX
<b>ANAEROBIOS:</b>		
<u>Bacteroides fragilis</u>	10	3
<u>Bacteroides distasonis</u>	11	3
<u>Bacteroides sp</u>	21	9
<u>Lactobacilos</u>	16	4
<u>Clostridium perfringens</u>	7	2
<u>Propionibacterium acnes</u>	35	10
<u>Peptococcus</u>	26	9
<u>Peptostreptococcus</u>	18	9
<u>Fusobacterium varium</u>	1	1
<u>Clostridium bifermentans</u>	1	1
<b>AEROBIOS Y FACULTATIVOS:</b>		
<u>Haemophilus vaginalis</u>	27	11
<u>Streptococcus viridans</u>	44	10
<u>Enterococos</u>	7	2
<u>Staphylococcus epidermidis</u>	64	20
<u>Micrococcus sp</u>	31	14
<u>Bacillus sp</u>	20	6
<u>Lactobacilos</u>	18	9
<u>Difteroides</u>	49	16
<u>Escherichia coli</u>	8	1
<u>Neisseria sp</u>	4	1
<u>Staphylococcus aureus</u>	4	1

Tomado de: Finegold S. M., Cynthia T. Barrett, Charles R. -  
 Brinkman y W. J. Martin: Aerobic and anaerobic -  
 bacterial flora of the maternal cervix. A prospec-  
 tive study.  
 Pediatrics 63:3, (1979).

INFECCIONES BACTERIANAS DURANTE EL EMBARAZO .-

Las infecciones del aparato genital femenino pueden clasificarse en términos generales, en complicaciones del embarazo, sepsis consecutiva a cirugía ginecológica e infecciones espontáneas. Otra clasificación sería de acuerdo a la diferencia entre las fuentes exógenas y endógenas de los patógenos infectantes, los ejemplos de infección exógena incluyen enfermedades venéreas, algunas posoperatorias por patógenos poco frecuentes, como Staphylococcus aureus o Pseudomonas aeruginosa, y sepsis puerperal por Streptococcus pyogenes.

En la actualidad, la mayor parte de las pruebas indican que casi todas las infecciones bacterianas no gonocócicas del aparato genital femenino, son endógenas y en ellas participan microorganismos que en estado normal se presentan en la porción distal de dicho aparato, por lo que cabe esperar bacterias anaerobias en un porcentaje alto de estos casos, ya que estos microorganismos son un componente importante de la flora habitual, como ya habíamos visto. Los estudios bacteriológicos comprueban esto, al revelar cifras de aislamiento de 60 a 80 %, cuando se han utilizado técnicas anaerobias óptimas. Muchas de estas infecciones fueron polimicrobianas con aerobios y facultativos de igual manera que anaerobios; sin embargo, cabe señalarse que los microorganismos anaero--

bios fueron los únicos que se aislaron en 30 a 40 % de las - muestras en la mayor parte de los estudios realizados, (10) .

Las infecciones más corrientes del aparato genital femenino concomitantes con bacteriemia, son complicaciones sépticas - de la gestación. En un Servicio de Obstetricia y Ginecología, Ledger y colaboradores (91), estudiaron a 139 pacientes con septicemia, de las cuales, el 86 % eran embarazadas o - puérperas. De los cultivos positivos de sangre, el 29 % correspondió a microorganismos anaerobios, aunque los autores - reconocen que los métodos de cultivo de sangre, fueron subóptimos para obtener microorganismos susceptibles al oxígeno. La frecuencia de bacteriemia concomitante con aborto séptico es especialmente alta, de 25 a 40 % según varios estudios - (34) (136); en éstos, la bacteria aislada en el cultivo de - sangre fué anaerobia en el 60 a 70 % de los casos. Por todo esto, en años recientes ha renacido el interés en el papel - que juegan las bacterias anaerobias en el aparato genital fe- menino. En la actualidad, está plenamente comprobado que la mayor parte de las infecciones no gonocóccicas en la mujer, dependen de microorganismos anaerobios, y que la selección - antimicrobiana comprueba estas observaciones.

Es interesante señalar que el embarazo parece traer apareja- da una mayor susceptibilidad a la adquisición de enfermeda- des infecciosas; existen distintos factores que pueden influir para ello, por ejemplo, el exceso de producción endógena de

corticosteroides de la gestante, que pudiera originar un bloqueo de los mecanismos inmunológicos de defensa; por otro lado, sabemos que las necesidades metabólicas de la embarazada se encuentran aumentadas por el producto en formación y consumen en mayor proporción, metabolitos intermedios que intervienen en la resistencia general a la infección. Otro factor importante es la nutrición, ya que la ingesta correcta de proteínas incrementa la resistencia a la infección. No hay que olvidar que la diabética embarazada está predispuesta a la adquisición de infecciones, ya que al parecer, la hiperglicemia permite a los microorganismos vencer más fácilmente la resistencia de la paciente. En la mujer embarazada, de manera semejante a cualquier individuo, la gravedad de una infección variará de acuerdo con el número de microorganismos infectantes, de la virulencia de los mismos y de la resistencia del huésped.

### 3.1. Mecanismos de defensa del huésped.-

El embarazo se acompaña de un buen número de alteraciones en la respuesta del huésped a la infección, y estos cambios con toda probabilidad no dependen de un patrón biológico de protección del huésped materno contra patógenos bacterianos, sino que, más bien, son reflejo de la necesidad de mantener un "injerto" de proteína extra (feto y placenta) en el interior del útero durante los nueve meses de gestación. Estas diferencias en la respuesta del huésped son necesarias y cru

ciales para el mantenimiento del embarazo. Sin embargo, observaciones clínicas y de laboratorio, indican que en algunos casos, tales diferencias pueden disminuir la capacidad del huésped para responder a patógenos bacterianos potenciales, (89).

Datos importantes de laboratorio, muestran que la respuesta inmunológica materna se halla alterada durante el embarazo. Es factible el conocimiento del sistema inmunológico de la madre mediante una valoración de las respuestas celular y humoral. La medición de las inmunoglobulinas circulantes constituye un excelente indicador de los factores humorales durante el embarazo. Se ha observado durante el embarazo (101) una evidente disminución en los niveles de inmunoglobulinas G (Ig G) y además de este cambio humoral se han registrado también cierto número de alteraciones de la función celular. Es justo señalar que se trata de variables. Muchos de los cambios sugieren disminución de la competencia inmunológica y algunos son compatibles con incremento en la respuesta a los antígenos extraños. Por ejemplo, se observa disminución del número de algunos linfocitos (135) y también se aprecia una reacción inmunológica disminuída de los mismos (81). Estos datos de laboratorio serían compatibles con cierto grado de deficiencia inmunológica y apoyarían el concepto de una mayor susceptibilidad a la infección.

En contraste, existen buen número de observaciones relativas

a la función de los neutrófilos durante el embarazo. El número total de leucocitos circulantes aumenta durante la gestación y el puerperio (91) y no sólo son más numerosos, sino que algunos estudios han sugerido incremento de la actividad polimorfonuclear durante la gravidez. Constituye una medida de la función de los glóbulos blancos, la capacidad de los leucocitos polimorfonucleares para ingerir el colorante nitroazul de tetrazolio y reducirlo a una sustancia oscura - identificable en el interior de la célula. El número de células que captaron el colorante (positivas) se registra como un porcentaje del número total contado, y este porcentaje se halla incrementado en pacientes normales durante el embarazo. Esta exaltación de la respuesta fué confirmada por Mitchell y colaboradores, cuando comprobaron mayor actividad bactericida y fagocitaria en los leucocitos periféricos de pacientes grávidas que en los glóbulos blancos de mujeres no embarazadas (107). Todas estas valoraciones de la función celular durante el embarazo, implican un aumento de la respuesta del huésped al antígeno extraño. Ahora bien, no se observa este incremento de la respuesta en el caso de las enfermedades infecciosas en la paciente grávida.

Según observaciones clínicas recopiladas al respecto en las mujeres embarazadas, la presencia de enfermedades infecciosas generales graves, tiene un pronóstico menos favorable que en las no grávidas. En la era que precedió a la vacunación, las mujeres grávidas que contraían poliomielitis tenían

complicaciones paralíticas y morían más a menudo que las no embarazadas (134). Esta respuesta tan débil no se limitó a las infecciones virales, ya que se dispone de datos fidedignos de la era preantibiótica según los cuales, en las mujeres embarazadas que contraían neumonía neumocócica, era más alto el índice de mortalidad que en las no grávidas. Estas afirmaciones confirman un riesgo alto de complicaciones en las pacientes grávidas con infección general (52).

En el huésped, cada órgano posee sus mecanismos propios de defensa y el útero de la mujer grávida no es una excepción, aquí, tales mecanismos incluyen factores locales en el cuello uterino y substancias diversas en el líquido amniótico, el primero constituye una poderosa barrera contra el flujo de la flora bacteriana normalmente muy copiosa en la vagina de la mujer grávida hacia las vías genitales superiores. La observación clínica confirma rotundamente la existencia de este efecto de barrera. Aunque en muchos estudios en mujeres grávidas se obtienen cultivos endocervicales positivos para Neisseria gonorrhoeae, con frecuencia de 5 a 10 %, la aparición de salpingitis gonocócica durante el embarazo es un acontecimiento tan raro que se justifica publicación de cada caso. Tal protección durante el embarazo no se debe a falta de actividad invasora por parte del gonococo, ya que la artritis gonocócica es causa frecuente de la artritis séptica observada en mujeres grávidas (145); además de que este efecto cervical protector no queda restringido a Neisse

ria gonorrhoeae. En muy pocas enfermas obstétricas se desarrolla infección ascendente del útero a partir de la abundante flora bacteriana de la vagina y, cuando menos en parte, esta protección se debe al fenómeno de barrera del cuello uterino.

Como es sabido, se han identificado sustancias antibacterianas en el interior del cuello de la matriz, que incluyen lisozimas e Inmunoglobulina A (130). La actividad antibacteriana de la lisozima se halla relacionada con su destrucción del material basal de la pared de la célula Gram positiva, y quizás sea también necesaria para estimular la actividad bactericida de Ig A. Se ha encontrado lisozima en el moco cervical en concentraciones 100 veces más altas que en el suero. Por otro lado, la actividad antibacteriana de la Ig A se halla, al parecer, relacionada con su capacidad para reaccionar ante el antígeno bacteriano. Se desconoce el impacto del embarazo sobre la producción y la actividad de estas sustancias.

Buen número de estudios sugieren que el líquido amniótico posee mecanismos antibacterianos muy poderosos, y el más convincente, quizá sea la falta relativa de infección intrauterina en casos de intervención operatoria o de rotura de membranas. Sin embargo, la protección no llega al orden del cien por ciento. Gosselin (65) ha comprobado aumento del número de bacterias en el líquido amniótico de mujeres con membranas intactas a medida que se prolonga la duración del parto. Casi to-

dos estos estudios confirmaron un efecto antibacteriano del líquido amniótico, pero no se logró acuerdo en cuanto al significado de dichos estudios. Kitzmiller y colaboradores (84), observaron reducción del crecimiento de las bacterias cuando se vertió líquido amniótico en un medio de cultivo con colonias bacterianas, e interpretaron estos estudios en el sentido de que el líquido amniótico careció de los nutrientes necesarios para propiciar la proliferación bacteriana. Galask y colaboradores (87), sin embargo, confirmaron el efecto antibacteriano del líquido amniótico cuando se diluyó éste, - aún cuando no se añadió alguna substancia nutritiva, lo cual sugiere que el efecto antibacteriano no depende de los nutrientes del líquido amniótico.

Se han hecho muchos estudios para determinar las substancias implicadas, habiéndose identificado buen número de éstas que ejercen su efecto contra las bacterias que pueden causar infección, una de las cuales es también la lisozima. Cherry y colaboradores (33) encontraron lisozima en más de 100 muestras de líquido amniótico. Además de lisozima, descubrieron transferrina, substancia que fija hierro e impide su asimilación por las bacterias metabólicamente activas. También existen inmunoglobulinas en el líquido amniótico, aunque en niveles inferiores a los del suero materno. Galask y colaboradores (56) han demostrado además, la presencia de una substancia antibacteriana específica en el líquido amniótico, - (un complejo de cinc-proteína) que es inhibida por fosfato;\_

su actividad antibacteriana guarda relación inversa con la cantidad de fosfato inhibidor presente. La cantidad del complejo cinc-proteína aumenta en forma manifiesta después de las veinte semanas de gestación, aunque se registra una notable variación individual al respecto, lo que explica en parte la amplia variedad de respuestas observadas en pacientes individuales con riesgo de infección por influjo de determinadas circunstancias, como por ejemplo, la rotura prematura de membranas.

Buen número de estudios indican que los agentes infecciosos transportados por la sangre de la mujer grávida, atraviesan la barrera placentaria a través del espacio intervelloso, para ganar acceso al feto y líquido amniótico. Se produce, entonces, una respuesta fetal intrauterina de tipo inmunológico que se manifiesta por la elevación de la Inmunoglobulina M en el recién nacido.

El origen más común de las bacterias involucradas en la infección intrauterina es la porción inferior del aparato genital. En efecto, cuando existe alguna falla en el mecanismo local de las defensas del huésped, estas bacterias pueden ascender hasta el útero y producir infecciones maternas y fetales. Es bien sabido que en la porción inferior del aparato genital femenino abunda la flora bacteriana. De hecho, muchas valoraciones del estado microbiológico de la vagina en mujeres sexualmente activas, han revelado una amplia gama de microorga-

nismos, como se ve en la Tabla No. 2:

TABLA No. 2 .-

BACTERIAS ENCONTRADAS EN LA PORCIÓN INFERIOR DEL  
APARATO GENITAL DE LA MUJER.

GRAM POSITIVAS	GRAM NEGATIVAS
AEROBIAS Y FACULTATIVAS	
<u>Streptococcus viridans</u> <u>Streptococcus beta hemolítico</u> del grupo B Enterococo <u>Staphylococcus epidermidis</u> Difteroides	<u>Escherichia coli</u> <u>Klebsiella pneumoniae</u>
ANAEROBIAS	
<u>Peptostreptococcus</u> <u>Peptococcus</u> <u>Clostridium perfringens</u>	<u>Veillonella</u> Especies de <u>Bacteroides</u> <u>Fusobacterias</u>

Tomado de: Ledger W. J.: Infecciones bacterianas que compli  
can el embarazo. Riesgo alto en Obstetricia.  
Clin. Obstet. Ginecol. Vol. 2:487, (1979).

### 3.2 Complicaciones del aborto séptico .-

Como ya se mencionó antes, la consecuencia más grave del aborto es la muerte; sin embargo, cabe citar algunas de las complicaciones que pueden acompañar al aborto séptico.

FIEBRE .- En tanto que la elevación de la temperatura puede acompañar las graves complicaciones del aborto, y casi siempre ocurre así, con frecuencia hay fiebre inmediatamente antes de expulsarse el producto de la concepción y durante la expulsión misma en el aborto no provocado. Por ejemplo, en 4957 abortos, la incidencia de fiebre fue del 27 %. En este grupo se presentaron complicaciones graves en el 12.2 %, mientras que las mismas complicaciones fueron registradas en el 7 % del grupo afebril.

Las complicaciones graves del aborto están relacionadas con la infección y con la hemorragia. Con propósitos de clasificación, la insuficiencia renal aguda y el choque bacteriano no se consideran una categoría distinta, ya que estas complicaciones son de una letalidad muy alta. Además, hay una multitud de complicaciones graves, no bien clasificadas, relacionadas con la anestesia, las transfusiones y los agentes tóxicos empleados para provocar el aborto.

La infección que se da en el aborto se atribuye, las más de las veces, a microorganismos entéricos, en especial a bacterias del grupo coliforme. En la actualidad son frecuentes las infecciones causadas por Estreptococos hemolíticos, Es-

tafilococos y Clostridium; lo más frecuente es que la infección quede limitada al útero en forma de endometritis. No son raras, en forma alguna, las parametritis y las peritonitis, ya sean localizadas o generales (14)(100). En el Parkland Memorial Hospital, al estudiarse cerca de 300 casos de aborto séptico, se obtuvieron hemocultivos positivos en el 25 % de los casos (100). Según la experiencia, la infección se trata mejor evacuando con rapidez los productos de la concepción. Si bien las infecciones leves pueden tratarse con éxito mediante la administración de antibióticos de amplio espectro a las dosis corrientes, cualquier infección grave debe atacarse con gran energía desde su comienzo. Cuando la infección se hace crónica, con la formación de un absceso pélvico, puede esperarse que se presente un estado de enfermedad largo y debilitante. En general, la evacuación de estos abscesos por vía vaginal es el tratamiento de elección. Si bien, en algunos casos, será necesario intervenir por vía abdominal extirpando el absceso junto con el útero, las trompas y los ovarios (136).

HEMORRAGIA .- En la práctica hospitalaria es muy raro que sobrevenga una hemorragia fatal debido a un aborto. En el Kings County Hospital, con cerca de 40 000 abortos en los últimos años, sólo se han registrado de 4 a 5 muertes por esta causa. Aunque las pacientes, a menudo ingresan con grados extremos de pérdida sanguínea, la hemorragia cesa, por lo general, cuando la tensión arterial desciende a nive

les de choque. El tratamiento se efectúa a base de transfusiones y con la evacuación del útero (100).

CHOQUE SEPTICO .- De acuerdo con el reporte de Sánchez Navarrete y colaboradores (111), el 19.6 % de 125 casos de aborto séptico registraron complicaciones graves: 12.2 % choque bacteriémico, 11.6 % septicemia grave, 6.2 % insuficiencia renal aguda, 5.3 % necrosis hepática, 4.4 % miocarditis severa y 4.4 % peritonitis generalizada. Como se ve, el índice de mortalidad del choque séptico es de los más elevados. Este síndrome es privativo de muchas infecciones, pero es más probable su aparición en las vías genitales y urinarias y, por razones un poco desconocidas aún, más frecuente durante el estado puerperal (22)(27)(30).

El choque séptico es uno de los cuadros, que por su gravedad, más ha preocupado a los investigadores. La descripción clásica, según numerosas publicaciones, lo define como un choque predominante, secundario en la mayoría de los casos a un aborto criminal, con alteraciones hematológicas intensas y parenquimatosas variables y en el que se identifica como microorganismo responsable a un aerobio, un anaerobio o una enterobacteria. Se le ha llamado choque bacteriémico, séptico y endotóxico. Los tres términos se refieren al mismo problema y en clínica no es fácil diferenciarlos. Con las endotoxinas de las bacterias Gram negativas, particularmente las de la flora intestinal, es posible reproducir fielmente las fases que caracterizan este fenómeno, por

lo que al llamarle endotóxico, la connotación es exacta, pero también hay casos originados por exotoxinas como las de Clostridium.

En Obstetricia, el choque séptico tiene un lugar prominente por la gravedad que reviste, que lo coloca como un importante componente de la mortalidad materna. Aún cuando el aborto criminal ocasione la mayor incidencia, el legrado en una paciente febril representa un serio riesgo para desencadenar dicho choque. Los partos mal conducidos pueden ser factores determinantes si se trata, por ejemplo, de ruptura prematura de membranas con largo período de latencia, corioamnioitis, partos prolongados, partos sin asepsia, excesivo número de tactos y retención intrauterina de tejidos ovulares infectados (18)(121)(134).

Si se trata de un microorganismo productor de toxinas, desde el foco infeccioso, las toxinas bacterianas invaden el organismo a través de la corriente sanguínea. Este choque puede ser desencadenado por una gran variedad de microorganismos, pero los más frecuentemente detectados son algunas variedades de Clostridium y, particularmente, las bacterias Gram negativas de la flora intestinal como Escherichia coli, Proteus vulgaris, Pseudomonas aeruginosa, etc. (38)(40).

Numerosos autores (72)(94) han encontrado una mayor susceptibilidad durante el embarazo para la presentación del choque bacteriémico, observando algunas características clíni-

cas e histopatológicas diferentes entre el aborto séptico y las complicaciones del final del embarazo, lo cual podría estar en relación con un pequeño ingreso de endotoxina en el primer caso, o en forma masiva en el segundo, determinando el cuadro clínico caracterizado en cambios histológicos y fisiológicos tales como, coagulación intravascular generalizada o reacción de Shwartzman (77) con participación activa de todos los elementos sanguíneos que producen necrosis por trombosis en diferentes órganos, principalmente en hígado y riñón (131)(148).

Al destruirse la bacteria productora de toxinas, libera una endotoxina que es un lipopolisacárido, cuyo peso molecular es mayor de 100 000, cuyas propiedades antigénicas al parecer son dadas por la fracción lípida.

Los síntomas son: calofrío intenso, hipertermia entre 38 y 40° C. Piel caliente y seca que en presencia de hipotensión resulta muy sugestiva de esta entidad. Taquicardia con pulso débil o imperceptible. Colapso venoso periférico. En algunas pacientes, hipotermia con piel fría y húmeda, cambios de coloración en la piel (43)(121). No es rara la aparición de vómitos y diarrea y en ocasiones hay ictericia y crecimiento hepático. La movilización del útero es dolorosa y en la fase avanzada puede haber íleo paralítico. A través de la vagina podrá encontrarse escurrimiento sanguinolento, purulento y fétido.

Algunas bacterias aerobias y facultativas de baja virulen-

cia, tales como Difteroides y Streptococcus del grupo B o D, pueden a veces, acompañar a bacterias anaerobias dentro de la sangre, pero su papel está subordinado a las anaerobias. En infecciones mixtas, el aislamiento ocasional de una especie bacteriana de la sangre, puede tener alguna relación respecto a su papel invasivo primario. Se realizó una cuidadosa observación con una serie de pacientes, para señalar los patógenos más importantes; en tres ocasiones se aisló Escherichia coli de los hemocultivos, ésta creció en forma abundante y por tanto, limitó la presencia de otros microorganismos más exigentes, en cuatro cultivos, en los que se aisló sola. Sin embargo, en algunas ocasiones Escherichia coli y probablemente otras enterobacterias pueden ser solamente las únicas responsables de algunas infecciones, aunque esto no sea regla general.

El estafilococo coagulasa positiva está raramente involucrado en el aborto séptico, pero cuando éste se presenta, puede producir una septicemia capaz de amenazar con la vida.

Streptococcus Beta haemolyticus del grupo A, no puede ser considerado miembro de la flora normal de la vagina. Cuando se involucran en el aborto séptico, estos microorganismos pueden producir una enfermedad fulminante caracterizada por difusión linfática, celulitis pélvica intensa y septicemia abrumadora. Como con el estafilococo coagulasa positiva, su papel en el aborto séptico sugiere que pueden introducirse a la vagina, durante la instrumentación (78).

La septicemia por Clostridium perfringens (Clostridium wel-  
chii), es la complicación más severa del aborto infectado, -  
ya que produce choque intravascular, hemólisis, ictericia, -  
hemoglobinuria y falla renal. Este síndrome es debido a la  
liberación de alfa toxinas dentro del torrente sanguíneo, -  
y a pesar de la presencia de un medio ambiente altamente fa-  
vorable a estas bacterias, no siempre ocurre. Es raro este  
microorganismo en la vagina, debido a la infrecuencia de -  
inoculación uterina por instrumentación. Sin embargo, Clos-  
tridium perfringens puede estar presente en ausencia de un -  
síndrome distintivo, puesto que se le ha hallado en el trac-  
to genital de mujeres asintomáticas. Variaciones en toxige-  
nicidad entre las lesiones, presencia o ausencia de daño -  
del músculo uterino y severidad de la tromboflebitis, son -  
factores que pueden determinar cuándo Clostridium llega a -  
ser dominante en una infección anaerobia. La posibilidad -  
de tétanos puede ocurrir en el aborto séptico y los proce-  
sos de inmunización deben llevarse a cabo rutinariamente -  
(90)(120).

## CAPITULO 4

### INVESTIGACIONES Y RESULTADOS DE LAS PRINCIPALES BACTERIAS - ANAEROBIAS HALLADAS EN EL ABORTO SEPTICO .-

Para aclarar el papel de varias especies de bacterias en el aborto infectado y debido a que todavía en muchos lugares, el porcentaje de muertes causadas por abortos ha permanecido bastante alto (no así por otras causas obstétricas), se han hecho numerosos estudios bacteriológicos, poniendo especial énfasis en las bacterias anaerobias, así como en los cultivos de sangre, puesto que en ellos se establece la naturaleza de este tipo de infecciones y proporcionan el eslabón entre la infección intrauterina y complicaciones extrauterinas (126).

Los estudios más recientes de este problema vienen de hospitales y Universidades muy reconocidas, en todos éstos se ha trabajado con series de pacientes con una variedad de problemas infecciosos o septicemia. Enseguida se mencionarán algunas de estas investigaciones.

En la Universidad de los Angeles del Centro Médico de California se aislaron muchas especies de Bacteroides de infecciones mixtas del útero en 111 mujeres que tuvieron aborto séptico incompleto. De 50 mujeres que habían dado a luz se encontraron especies de Bacteroides en el 30 % y en un 60 % en 45 mujeres que habían abortado (119). Carter y colaboradores concluyeron que Bacteroides se encuentra comúnmente -

en mujeres que presentaron infecciones después del parto -- (24).

De 87 mujeres con aborto séptico se hallaron especies de Bacteroides en 14 de 34 casos de septicemia y sobre todo en cultivos cervicales; la flora bacteriana se halló mezclada en los cultivos cervicales. Las bacterias encontradas además de Bacteroides, fueron: Streptococcus alfa hemolítico (42), Streptococcus beta hemolítico (17), Streptococcus microaerófilo o anaerobio (16), Staphylococcus coagulasa negativa (33), Difteroides (22), Clostridium sp (1). Cinco de las mujeres entraron en choque. Las complicaciones inmediatas fueron endometritis, salpingitis y absceso pélvico, no hubo muertes (103).

En el Hospital de Nueva York se hizo un análisis durante cinco años para evaluar el problema del aborto séptico. Durante este período, de 22,874 pacientes embarazadas, 2,138 presentaron aborto, de las cuales, 124 fueron clasificadas como aborto séptico. El 20.2 % de los abortos tuvo causa criminal, la mayoría abortó entre la doceava y catorceava semanas de gestación (85).

De estas 124 pacientes, a 61 se les hicieron cultivos uterinos. Se hizo también una comparación de los resultados bacteriológicos de este grupo con los resultados de un grupo de pacientes sin aborto séptico. De las 61 con aborto séptico se cultivaron 77 microorganismos y de 55 pacientes del grupo sin aborto séptico se obtuvieron 48 microorganismos.

En varios casos se obtuvo más de un microorganismo por paciente, las combinaciones más frecuentes fueron, por ejemplo: Staphylococcus albus y Streptococcus anaerobio, Escherichia coli y Staphylococcus albus, etc. El estreptococo anaerobio apareció más comúnmente en el grupo de pacientes con aborto séptico, mientras que el estafilococo coagulasa negativa fue el más común en el grupo de pacientes sin aborto séptico. Las bacterias Gram negativas se aislaron en ambos grupos, aunque en mayor porcentaje en el grupo de pacientes sépticas.

Se hizo un estudio en el Departamento de Ginecología y Obstetricia de la escuela de Medicina de la Universidad de Pennsylvania, Filadelfia, sobre el cultivo de microorganismos del género Clostridium en pacientes con aborto séptico. Se vió que el 8 % de cultivos vaginales, el 29 % de cultivos postaborto y el 0.8 % de cultivos cervicales demostraron tener Clostridium perfringens. Lo más importante fue que en más del 18 % de estos cultivos de aborto séptico, éste se atribuyó solamente a dicho microorganismo. Más de la mitad de pacientes con gangrena gaseosa murió (41). Hay pocos reportes sobre abortos sépticos en los cuales, los hallazgos de Clostridium formadores de gas incluyendo Clostridium perfringens, pudo haber sido incidental.

En otro estudio se revisaron casos de abortos sépticos de 1973 a 1978. Durante los últimos 2 años de este trabajo, hubo un promedio de 42 abortos semejantes por año. Se ais-

16 un total de 7 cultivos de Clostridium en muestras cervicales y en un caso, el cultivo de sangre también fué positivo para Clostridium formador de gas. En 5 casos se identificó Clostridium perfringens; en 1 caso se halló Clostridium chauveoi y en otro, la especie no se identificó. En esta investigación se demostró que la mayoría de Clostridium perfringens son bacilos anaerobios encapsulados y Gram positivos. Unos cuantos revelan formas de esporas sin necesidad de medios de cultivo especiales (21) (84) (116).

Un estudio semejante al anterior se hizo en el Departamento de Ginecología y Obstetricia de la Universidad del Centro Médico de Michigan. En un intervalo de 30 meses hubo 20 casos en los que se aislaron varias especies de Clostridium de diferentes sitios de infección; 7 de estos casos estuvieron relacionados con infecciones del embarazo y 13 se relacionaron con infecciones ginecológicas. En 3 de estos casos, la infección fué severa; lo suficiente para justificar la intervención quirúrgica.

Se aislaron múltiples cepas de Clostridium en 58 pacientes con aborto infectado. Clostridium perfringens, Clostridium fallax, Clostridium sphenoides, Clostridium sporogenes, estaban en sitios, tales como, sangre, pared uterina, fluido peritoneal y absceso ovárico. Una paciente tuvo el síndrome completo de una infección severa por Clostridium, incluyendo homólisis intravascular y falla renal. Bacteroides fragilis también se aisló en algunas de estas pacientes (90).

En el Departamento del Cook County Hospital en la ciudad de Los Angeles se realizó un estudio con 33 mujeres con infección severa del tracto genital, se aislaron bacterias anaerobias en las 33 pacientes. El patrón usual fue crecimiento polimicrobiano. Las bacterias aerobias y facultativas estuvieron asociadas con las anaerobias en 21 pacientes, sólomente 12 tuvieron únicamente anaerobias, pero no hubo pacientes que tuvieran solamente bacterias aerobias y facultativas en ausencia de anaerobias. El número de especies microbianas aisladas por paciente, incluyendo aerobias, facultativas y anaerobias fue en el rango de 1 a 12 con un promedio de 5. Bacteroides fue el microorganismo más común en 9 casos. Los cocos anaerobios (Peptoestreptococos y Peptococos) se aislaron en 6 pacientes. En 4 pacientes se aisló Fusobacteria y en 3, se encontraron especies de Clostridium. En 7 casos de aborto séptico los cultivos fueron positivos para anaerobios, incluyendo Bacteroides, Peptoestreptococos, Peptococos, Clostridium y Fusobacterium. Una paciente tuvo Vibrio fetus en sangre. Escherichia coli también se aisló en 3 pacientes. Los lactobacilos se aislaron sólomente en 4 casos. La bacteria facultativa aislada más frecuentemente fue Escherichia coli seguida por Streptococcus viridans, (147).

Bacteroides fragilis fue el microorganismo que más se aisló en 26 mujeres. En 3 ocasiones se aislaron especies de Clostridium perfringens; también se halló Clostridium butyricum,

Clostridium pseudotetanicum, Clostridium bifermentans, Clostridium difficile y Clostridium innocuum. En 12 de las 33 mujeres se encontraron cultivos de sangre positivos. Todas las bacterias de la sangre fueron anaerobias y a Bacteroides se le halló en mayor proporción (119)(147).

En el Departamento de Ginecología del Knickerbocker Hospital en Nueva York, también se hizo un estudio acerca de abortos infectados con Clostridium welchii. Este se realizó con 11 pacientes. La mortalidad en este grupo fue de 9.1%. Los resultados de los cultivos fueron los siguientes:

Sitio cultivo	Positivo	Negativo
Cérvix	11	0
Sangre	1	0
Peritoneo	6	2

El 57 % de los cultivos tomados de la cavidad peritoneal fueron positivos para Clostridium welchii. 6 de las 11 pacientes mostraron evidencia de una o más manifestaciones tóxicas. El diagnóstico se hizo con frotis teñidos por Gram y se demostró la presencia de Clostridium welchii por medio de los cultivos (41).

Durante 24 meses en el Departamento de Medicina de la Universidad de Pittsburgh se estudiaron 95 pacientes con el diagnóstico de aborto séptico (126). A todas se les hizo cultivo de sangre en el momento de la admisión al hospital. Los cultivos cervicales se obtuvieron en el momento del primer

examen. Se usaron técnicas anaerobias y aerobias.

Los resultados obtenidos fueron los siguientes:

#### Cultivos de sangre:

De 56 pacientes a quienes se efectuó cultivo de sangre, 34, (60.7 %) mostraron crecimiento bacteriano (como se ilustra en la Tabla No. 3). En 8 cultivos crecieron 3 especies de bacterias diferentes y en 9 cultivos crecieron 2 especies de bacterias distintas. De este modo, en la mitad de los cultivos positivos creció más de un microorganismo. El 67.6 % de los cultivos fué positivo para anaerobios y bacterias microaerófilas. En 6 crecieron una mezcla de 3 especies de anaerobios y microaerófilos y en 7 crecieron 2 especies de anaerobios y microaerófilos. El estreptococo anaerobio se obtuvo solamente en 7 cultivos. Bacteroides fragilis se aisló en 2 y Haemophilus vaginalis en uno.

Una o más especies anaerobias o microaerófilas se aislaron junto con una especie aerobia en otros 3 cultivos. Solamente 8 especies de bacterias aerobias crecieron solas. En sólo una ocasión hubo 2 aerobios presentes en el mismo cultivo de sangre.

#### Cultivos Cervicales .-

Como se detalla en la Tabla No. 4, a 27 pacientes con septicemia se les realizó un cultivo cervical. De las 48 bacterias obtenidas en los cultivos de sangre, 35 (71.4 %) se encontraron en el cultivo cervical. Se encontró que algunas especies de bacterias se aislaron en el cultivo cervical -

con adición de 6 bacterias aisladas de la sangre, por ejemplo, un estreptococo anaerobio en el cérvix y un estreptococo microaerófilo de la sangre o una especie de Bacteroides en la sangre y diferentes especies de Bacteroides en el cérvix, o sea que hubo un alto grado de concordancia entre el cultivo de sangre y el cultivo cervical.

Como se muestra en la Tabla No. 5, se realizaron cultivos cervicales en 69 pacientes y las especies anaerobias o microaerófilas se encontraron en mayor proporción en 79 casos, mientras que las especies aerobias se recuperaron solamente en 23 ocasiones. Se encontró a Bacteroides fragilis en abundancia, sobrepasando el 50 % de ciertas especies facultativas y aerobias (E. coli, micrococos y Difteroides).

6 de los exudados cervicales se cultivaron aerobiamente pero no anaerobiamente, 30 de las placas (47.6 %) mostraron bacterias en abundancia; 11 placas incubadas en anaerobiosis produjeron un crecimiento moderado de anaerobios; 10 placas mostraron un claro crecimiento de anaerobios y de las 12 placas restantes no se aislaron anaerobios (126).

BACTERIAS AISLADAS DE CULTIVOS DE SANGRE DE 34 PACIENTES

BACTERIAS	No. DE CULTIVOS
BACTERIAS ANAEROBIAS ESTRICTAS	
<u>Streptococcus</u>	16
<u>Bacteroides fragilis</u>	9
<u>Bacteroides funduliformis</u>	4
<u>Bacteroides melaninogenicus</u>	3
<u>Micrococcus</u>	2
Total	34
BACTERIAS MICROAEROFILAS	
<u>Streptococcus</u>	7
<u>Haemophilus vaginalis</u>	5
<u>Actinomyces sp.</u>	1
Total	13
BACTERIAS AEROBIAS Y FACULTATIVAS	
<u>Escherichia coli</u>	7
<u>Streptococcus del grupo B</u>	2
<u>Streptococcus del grupo D</u>	1
<u>Pseudomonas aeruginosa</u>	1
<u>Difteroides</u>	1
Total	12

Tomado de: Rotheram E.B. and F. Schick: Non Clostridial anaerobic bacteria in septic abortion. Am. J. Med. 46: 80, (1969).

RESULTADOS DE CULTIVOS DE SANGRE Y CERVICAL EN PACIENTES CON SEPTICEMIA

CASO No.	CULTIVO SANGRE	CULTIVO CERVICAL		
		AEROBIAS Y FACULTATIVAS	MICROAEROFILAS	ANAEROBIAS
1	<u>Streptococcus anaerobio</u> <u>Streptococcus microaerófilo</u>			
2	<u>Pseudomonas aeruginosa</u>	<u>E. coli</u> <u>C. albicans</u>		
3	<u>Streptococcus anaerobio</u> <u>Streptococcus microaerófilo</u> <u>Bacteroides funduliformis</u>	<u>S. grupo B</u> <u>Difteroides</u>	<u>Streptococcus</u>	<u>Streptococcus</u> <u>B. fragilis</u> <u>B. melaninogenicus</u>
4	<u>Bacteroides melaninogenicus</u> <u>Streptococcus microaerófilo</u> <u>Bacteroides funduliformis</u>	<u>S. grupo B</u> <u>Difteroides</u> <u>Micrococcus</u>	<u>Streptococcus</u>	<u>B. melaninogenicus</u> <u>Streptococcus</u> <u>B. fragilis</u>
5	<u>Bacteroides fragilis</u> <u>Difteroides aerobico</u>	<u>Difteroides</u> <u>C. albicans</u>	<u>Lactobacillus sp</u>	<u>Streptococcus</u> <u>B. fragilis</u>
6	<u>Streptococcus anaerobio</u> <u>Bacteroides fragilis</u> <u>Bacteroides melaninogenicus</u>	<u>E. coli</u> <u>S. grupo D</u> <u>H. vaginalis</u>	<u>H. vaginalis</u>	<u>Streptococcus</u> <u>B. fragilis</u> <u>B. melaninogenicus</u> <u>B. funduliformis</u>
7	<u>Bacteroides fragilis</u>		<u>H. vaginalis</u>	<u>B. fragilis</u>
8	<u>Escherichia coli</u>	<u>E. coli</u>		No anaerobios
9	<u>Streptococcus anaerobio</u> <u>Bacteroides fragilis</u>	<u>S. grupo D</u> <u>S. viridans</u> <u>E. coli</u> <u>Klebsiella sp</u>		No anaerobios
10	<u>Streptococcus anaerobio</u>	<u>C. albicans</u> <u>P. mirabilis</u> <u>Aerobacter sp</u>		<u>Streptococcus</u> <u>B. fragilis</u> <u>B. melaninogenicus</u>
11	<u>Streptococcus anaerobio</u> <u>Streptococcus microaerófilo</u> <u>Bacteroides fragilis</u>	<u>Micrococcus</u>	<u>H. vaginalis</u>	<u>Streptococcus</u> <u>B. fragilis</u>

TABLA No. 4 .- (Cont.)

CASO No.	CULTIVO SANGRE	CULTIVO CERVICAL		
		AEROBIAS Y FACULTATIVAS	MICROAEROFILAS	ANAEROBIAS
12	<u>Bacteroides fragilis</u>			
13	<u>Escherichia coli</u>			
14	<u>Micrococcus anaerobio</u> <u>Haemophilus vaginalis</u>	<u>Proteus mirabilis</u> <u>E. coli</u> <u>Micrococcus</u>		No anaerobios
15	<u>Haemophilus vaginalis</u>	<u>Micrococcus</u> <u>Micrococcus</u> <u>Difteroides</u> <u>E. coli</u> <u>C. stellatoidea</u>	<u>H. vaginalis</u> <u>Lactobacillus sp</u>	No anaerobios
16	<u>Streptococcus grupo D</u>			
17	<u>Escherichia coli</u>	<u>E. coli</u> <u>Difteroides</u> <u>Micrococcus</u>		<u>B. fragilis</u> <u>Micrococcus</u>
18	<u>Streptococcus anaerobio</u>	<u>Micrococcus</u> <u>Difteroides</u>	<u>Lactobacillus sp</u>	<u>Streptococcus</u> <u>B. melaninogenicus</u>
19	<u>Streptococcus anaerobio</u>	<u>Difteroides</u>		<u>B. fragilis</u>
20	<u>Escherichia coli</u> <u>Bacteroides fragilis</u> <u>Bacteroides melaninogenicus</u>	<u>E. coli</u> <u>Aerobacter sp</u>		<u>B. funduliformis</u>
21	<u>Streptococcus anaerobio</u>	<u>Micrococcus</u>	<u>H. vaginalis</u> <u>Streptococcus</u>	<u>Streptococcus</u> <u>B. melaninogenicus</u>
22	<u>Streptococcus anaerobio</u> <u>Micrococcus anaerobio</u> <u>Bacteroides fragilis</u>	<u>Difteroides</u> <u>Micrococci</u>	<u>H. vaginalis</u>	<u>Streptococcus</u> <u>Micrococcus</u> <u>B. fragilis</u>
23	<u>Streptococcus anaerobio</u>	<u>Difteroides</u> <u>Micrococcus</u>	<u>N. gonorrhoeae</u> <u>H. vaginalis</u>	<u>Streptococcus</u> <u>B. melaninogenicus</u>
24	<u>Escherichia coli</u>	<u>E. coli</u>		<u>Difteroides</u>

CASO No.	CULTIVOS SANGRE	CULTIVO CERVICAL		
		AEROBIAS Y FACULTATIVAS	MICROAEROFILAS	ANAEROBIAS
25	<u>Escherichia coli</u> <u>Streptococcus</u> grupo B	<u>E. coli</u> <u>S. grupo B</u>		<u>Streptococcus</u> <u>B. fragilis</u>
26	<u>Streptococcus</u> anaerobio <u>B. fragilis</u>	<u>Micrococcus</u> <u>S. viridans</u>		<u>Streptococcus</u> <u>B. fragilis</u>
27	<u>S. microaerófilo</u> <u>Haemophilus vaginalis</u>	<u>S. viridans</u> <u>H. vaginalis</u>	<u>H. vaginalis</u> <u>Streptococcus</u>	<u>Streptococcus</u> <u>B. melaninogenicus</u>
28	<u>S. microaerófilo</u> <u>Haemophilus vaginalis</u>	<u>Difteroides</u> <u>Mima polimorfa</u>	<u>H. vaginalis</u> <u>Streptococcus</u>	<u>Streptococcus</u> <u>B. fragilis</u>
29	<u>S. microaerófilo</u> <u>Haemophilus vaginalis</u> <u>Actinomyces</u> sp microaerófilo	<u>S. grupo B</u> <u>Micrococcus</u>		<u>Streptococcus</u> <u>S. pneumoniae</u>
30	<u>Escherichia coli</u> <u>Bacteroides funduliformis</u>			
31	<u>Streptococcus</u> anaerobio <u>Bacteroides funduliformis</u>			
32	<u>Streptococcus</u> anaerobio <u>Bacteroides funduliformis</u>	<u>Difteroides</u>		
33	<u>Streptococcus</u> grupo B	<u>Klebsiella</u> sp <u>Micrococcus</u> <u>S. grupo B</u>	<u>Lactobacillus</u> sp	No anaerobios
34	<u>Streptococcus</u> anaerobio	<u>H. vaginalis</u> <u>S. viridans</u>	<u>Streptococcus</u> <u>H. vaginalis</u>	<u>Streptococcus</u> <u>B. fragilis</u> <u>B. melaninogenicus</u>

Tomado de: Rotheram E. B. and F. Shick: Non Clostridial anaerobic bacteria in septic abortion. Am. J. Med. 46:80, (1969).

TABLA No. 5 .-

MICROORGANISMOS AISLADOS DEL CERVIX EN 69 PACIENTES

MICROORGANISMOS	No. DE CULTIVOS	CULTIVOS EN ABUNDANCIA
<b>ANAEROBIOS ESTRICTOS</b>		
<u>Bacteroides fragilis</u>	35	18
<u>Streptococcus</u>	33	20
<u>Bacteroides melaninogenicus</u>	22	11
<u>Bacteroides funduliformis</u>	13	7
<u>Micrococcus</u>	4	3
<u>Difteroides</u>	2	1
<u>Clostridium perfringens</u>	2	1
		<b>TOTAL</b> 61
<b>MICROAEROFILAS</b>		
<u>Haemophilus vaginalis</u>	20	9
<u>Streptococcus</u>	17	6
<u>Lactobacillus sp</u>	6	3
<u>Actinomyces sp</u>	1	0
<u>Streptococcus pneumoniae</u>	1	0
		<b>TOTAL</b> 18
<b>AEROBIAS Y FACULTATIVAS</b>		
<u>Micrococcus (Staphylococcus coagulasa negativa)</u>	27	2
<u>Escherichia coli</u>	25	6
<u>Difteroides</u>	24	4
<u>Streptococcus del grupo B</u>	11	3
<u>Streptococcus viridans</u>	11	2
<u>Streptococcus del grupo D</u>	5	1
<u>Klebsiella pneumoniae</u>	5	1
<u>Neisseria gonorrhoeae</u>	4	2
<u>Aerobacter sp</u>	4	0
<u>Cándida sp</u>	4	0
<u>Proteus mirabilis</u>	3	1
<u>Staphylococcus aureus</u>	2	0
<u>Streptococcus pneumoniae</u>	1	0
<u>Proteus vulgaris</u>	1	0
<u>B. anitratum</u>	1	1
<u>Mima polimorfa</u>	1	0
<u>Aspergillus fumigatus</u>	1	0
		<b>TOTAL</b> 23

Tomado de: Rotheram E. B. and F. Schik: Non Clostridial anaerobic bacteria in septic abortion. Am. J. Med. 46:80, (1969)

## CAPITULO 5

### PROCEDIMIENTOS BACTERIOLÓGICOS CLÍNICOS .-

El diagnóstico bacteriológico que comprobará la infección por microorganismos anaerobios, exige atención cuidadosa a la obtención de muestras adecuadas, transporte al laboratorio y manejo apropiado.

Puesto que muchos de los microorganismos anaerobios son muy exigentes en sus requerimientos de crecimiento, los cultivos de rutina de exudados uterinos hacen hincapié en las bacterias aerobias y le dan menos importancia a las bacterias microaerófilas y anaerobias. Esto es debido a que en la mayoría de los laboratorios aún no se cuenta con los medios necesarios para su cultivo, principalmente en nuestro medio. En estudios que se han hecho de abortos sépticos, los datos de los cultivos bacteriológicos han sido frecuentemente incompletos y por consiguiente engañosos. El internista a quien se solicita recomendar la terapia de estas pacientes, a menudo ignora los agentes específicos de estas infecciones. Los cultivos de sangre obtenidos en la admisión son casi siempre positivos, presentando las pacientes fiebres altas y escalofríos. Los microorganismos encontrados son predominantemente microaerófilos o anaerobios y están presentes a menudo dos o tres especies semejantes en un solo cultivo. Estos cultivos de sangre positivos, reflejan la infección intrauterina, pero el hecho es aparente sólo cuando todas las especies de bacterias del exudado uterino se identifican y

cuantifican. En infecciones asociadas, es razonable esperar que la bacteria más invasiva desarrolle en mayor número, por consiguiente la cuantificación es muy útil y provechosa en cuanto a otras especies, con respecto a su patogenicidad.

Ciertas bacterias se hallan frecuentemente en cultivos de exudado uterinos, pero en pequeño número, lo cual sugiere que éstas son sólo habitantes frecuentes de la vagina y raramente pueden encontrar su camino dentro del flujo sanguíneo junto a otros microorganismos más importantes; pero si se estudia una serie de pacientes suficientemente grande, la bacteria significativa puede ser identificada con facilidad (126). Además, la bacteria hallada en mayor número en cultivo uterino y aislada más frecuentemente en la sangre, es aquella que se aísla de complicaciones extrauterinas cuando se usan técnicas de cultivo apropiadas. Se ha puesto particular énfasis en los resultados de los cultivos de sangre, puesto que en ellos se establece la naturaleza de este tipo de infecciones y proporciona el eslabón entre la infección intrauterina y complicaciones extrauterinas.

Schwartz y Dieckman mostraron que los anaerobios pueden pasar del útero a la sangre con mucha facilidad (131). Ellos aislaron Streptococcus anaerobios de cultivos de sangre, en 10 de 49 pacientes de postparto, quienes tuvieron infecciones en las que se encontraron estos microorganismos. Las bacterias anaerobias y microaerófilas son muestra de la alta incidencia de septicemia, así como del alto porcentaje de

cultivos de sangre en los que se encontró más de un microorganismo, la frecuente invasión a la sangre sugiere su papel central en las infecciones uterinas (126).

La interpretación de los resultados de los cultivos cervicales y uterinos es algo complicada, debido a la grande y variada flora de la vagina. La presencia de bacterias no siempre es una evidencia de invasión bacteriana; pues cuando no se hace la recolección de la muestra correctamente, puede ocurrir una contaminación. Algunos investigadores han probado o ensayado hacer la determinación de cuáles miembros de la flora vaginal se aislaron con más frecuencia y con más facilidad de un aborto infectado que de un aborto no infectado. Estos ensayos han tenido varios defectos, entre ellos: 1) la pobre recuperación de bacterias anaerobias y microaerófilas y 2) que existen aún muchas fallas para cuantificar la bacteria hallada.

Aún quienes han visto anaerobios en algunos exudados cervicales, no han tenido dificultad en aislarlos, Schottmuller aisló Streptococcus anaerobios en muchos casos de infección puerperal y después extendió su observación a casos de aborto infectado (129). Estos hallazgos fueron confirmados por Brown y Hunt (37)(131). Todos estos investigadores recalcaron la alta frecuencia de cultivos mezclados, conteniendo anaerobios y aerobios.

En infecciones mixtas, es razonable atribuir la patogenicidad a las bacterias que están presentes en mayor número, es

pecialmente cuando invaden el torrente sanguíneo. Si todas las bacterias de un exudado no se identifican ni cuantifican, la terapia puede ir dirigida hacia una pequeña fracción de las bacterias presentes, simplemente porque éstas crecen fácilmente.

a) Toma de muestras .-

Las muestras adecuadas del aparato genital femenino incluyen sanere para cultivo, líquido de aspiración de abscesos, piezas quirúrgicas de sitios normalmente asépticos, líquido de aspiración obtenido cuidadosamente de incisiones dérmicas - posoperatorias y muestras obtenidas por culdocentesis o laparoscopia (34). Las muestras inadecuadas son aquéllas contaminadas por flora nativa del aparato genital inferior, de la índole del flujo cervical y vaginal. Los cultivos simultáneos de muestras del cuello del útero y del fondo del saco de Douglas en pacientes con enfermedad inflamatoria pélvica, revelaron correlación muy escasa, considerando que sólo el 31 % de las muestras de culdocentesis se obtuvieron del cuello uterino y sólo 19 % de los crecimientos cervicales. También es lógico suponer que las muestras endometriales obtenidas a través del cuello uterino no protegido, brinden contaminantes desorientadores.

Sin embargo, estudios preliminares hacen pensar que pueden obtenerse muestras significativas de la cavidad endometrial valiéndose de cánulas en forma de telescopio (125)(142).

Debe hacerse lo posible para obtener muestras de líquido. -  
Se utilizan hisopos únicamente como último recurso, porque se-  
can rápidamente, las bacterias tienden a adherirse a las fi-  
bras y no hay oportunidad para efectuar coloración directa -  
con el método de Gram (142).

También se puede obtener la muestra por aspiración, ésta de-  
be hacerse con jeringa o catéter de plástico del tipo intra-  
venoso a través del orificio cervical descontaminado; ésta -  
es una forma adecuada y muy aceptable en nuestro medio hospi-  
talarío. Debe extraerse por completo el aire de esta jerin-  
ga (142).

#### b) Transporte del espécimen .-

Una vez obtenida la muestra, debe transportarse al laborato-  
rio con rapidez. El procedimiento óptimo es sencillamente -  
enviar la muestra de inmediato al microbiólogo. Cuando es -  
inevitable la dilación, las muestras líquidas pueden mante-  
nerse en frascos para transporte. La tolerancia de los anae-  
robios al oxígeno atmosférico es muy variada, por ello es -  
muy importante mantener la máxima anaerobiosis durante el -  
transporte del espécimen al laboratorio. Las muestras deben  
colocarse inmediatamente después de su recolección en un -  
transportador anaeróbico especial, que evite la prolifera-  
ción de coliformes y dé un buen desarrollo de anaerobios. -  
El método de transporte más simple es el transporte dentro -  
de las mismas jeringas de toma de muestra, pero con la aguja

doblada en ángulo agudo o cubierta con un tapón de hule en la punta, para evitar la entrada de aire. Otro método sencillo es por medio de una capa de vaselina, que evite la introducción de aire a la jeringa.

Pueden emplearse también botellas o tubos al vacío que requieren de una jeringa para su inoculación; la desventaja es el poco tiempo que dura el vacío.

También se usan botellas para transporte, que contienen un medio reducido y una atmósfera anaeróbica. Este sistema se tiene disponible comercialmente. Como ejemplo tenemos el FGT (líquido aspirado dentro de un tubo sin gas), el cual es un tubo que contiene 1 ml. de solución salina al 4 % con resazurina; el tubo se coloca en una cámara anaerobia con atmósfera de 80 % de  $N_2$ , 10 % de  $H_2$  y 10 % de  $CO_2$ . Cuando la resazurina se decolora, los tubos se tapan con tapón de goma, se meten al autoclave y después se mantienen a temperatura ambiente hasta ser usados. El espécimen se colecta con jeringa y se inyecta a través del tapón de goma, evitando así la introducción de aire (142).

Existe un medio específico para transportar material recogido con hisopo. Es el SCB (hisopo en el medio Cary y Blair modificado). Después de la obtención del espécimen, se coloca el hisopo en el medio de transporte semisólido de Cary y Blair pre-reducido con resazurina (74).

Otras formas de transportación es en botellas herméticas o

tubos con tapón de rosca. También existe un método que consiste en retirar el tapón de un tubo estéril y colocar una cánula en el tubo, de modo que pueda usarse un flujo continuo de gas libre de oxígeno, para impedir la entrada de aire (74).

c) Medios de cultivo .-

1.- Medios líquidos .-

Son medios de enriquecimiento que contienen sustancias reductoras para favorecer el crecimiento. El medio de cultivo más utilizado es el caldo tioglicolato enriquecido con hemina, que contiene cisteína y tioglicolato de sodio como sustancias reductoras. Este medio contiene un indicador de óxido-reducción (azul de metileno) y antes de utilizarlo se debe calentar en un baño de agua hirviendo para eliminar el oxígeno disuelto. Al estar reducido el medio, el indicador vira de azul a incoloro. Este medio también puede ser enriquecido con líquido de ascitis o suero de conejo. Otro medio líquido empleado con mucha frecuencia es el caldo con carne picada, adicionado de glucosa como sustancia reductora y de hemina (132)(142).

2.- Medios sólidos .-

Los medios sólidos deben ser recién preparados, ya que durante el almacenamiento, el medio se oxigena e impide el crecimiento de los anaerobios. Los medios en placa más comúnmente usados son: agar sangre enriquecido con hemina-menadiona.

Las bases con que se puede preparar son: Agar Brucella, Agar Columbia o extracto de levadura; la sangre empleada en estos medios debe ser hemolizada (142). Se puede utilizar sangre humana o de caballo; pero en los casos en que se desee observar actividad hemolítica, la sangre de caballo es la ideal y se usará sin hemolizar (132).

### 3.- Medios semisólidos .-

Se utilizan en vez de medios líquidos, están adicionados de agar al 0.05 %, con el objeto de disminuir las corrientes de convección y por tanto retardar la reoxigenación. Entre los más empleados está el Medio de Brewer (132).

### 4.- Medios selectivos .-

Se han utilizado diversos medios selectivos para facilitar el aislamiento de ciertas bacterias anaerobias presentes en un material, ya sea que estén en asociación con otras bacterias anaerobias o con aerobias. Se utilizan sustancias que tengan una acción inhibidora selectiva sobre las bacterias asociadas y se usan solas o en conjunto. Estas son: a) Substancias inhibidoras de enzimas respiratorias que sólo poseen las bacterias aerobias y de las cuales están desprovistas las anaerobias, como por ejemplo, el ácido sórbico, nitruro sódico, cianuro; b) los colorantes; c) la bilis; d) los antibióticos, entre los que tenemos la vancomicina, la neomicina, la kanamicina, etc.

Se ha empleado mucho el agar sangre con kanamicina y vancomicina que inhibe el crecimiento de la mayoría de las bacterias facultativas. También se utilizan con frecuencia el agar fenil etil alcohol, que inhibe a Proteus y a otras ente

robacterias y el agar bilis-esculina, que es selectivo para Bacteroides fragilis (132)(142).

#### 5.- Medios de cultivo para sangre .-

Deben ser ricos y estar reducidos para permitir el desarrollo de los anaerobios en poco tiempo y en condiciones atmosféricas normales. Los más comunes son: caldo soya triptica-sa, caldo Tiol, caldo tioglicolato, caldo Columbia. A estos medios se les adicionan sustancias enriquecedoras y reductoras. También se emplea con frecuencia al caldo infusión cerebro corazón suplementado con extracto de levadura previamente reducido y esterilizado anaerobiamente (132).

#### 6.- Medios de cultivo para pruebas bioquímicas .-

Se basan en la utilización y análisis de los productos finales del metabolismo de ácidos grasos y de la glucosa.

El medio de cultivo empleado para la utilización de azúcares es el caldo tioglicolato enriquecido con hemina. La producción de ácido se demuestra con el colorante azul de bromotimol, que vira a amarillo en medio ácido.

Las pruebas bioquímicas se pueden leer a las 24 horas generalmente; o cuando se observa crecimiento en los tubos de fermentación. Otras pruebas son la hidrólisis de la esculina, la producción de indol, la reducción de nitratos a nitritos, la producción de catalasa, sulfatorreducción, sulfiorreducción, hidrólisis de la urea, etc. (132)(142).

#### 5.1 Algunas técnicas de cultivo .-

El requisito último para obtener microorganismos anaerobios es el manejo adecuado de las técnicas en el laboratorio. Adelantos recientes tornan practicable la microbiología anaerobia adecuada, incluso para laboratorios pequeños con recursos limitados, pero difieren mucho los microbiólogos en lo que se refiere a cumplimiento de las nuevas técnicas. Así pues, el médico quizá descubra que los resultados de su práctica son diferentes de los de la literatura. Si se suponen obtención y transporte adecuados de las muestras, cabe utilizar varios factores para valorar la exactitud de los métodos del laboratorio. Estos son:

- 1.- Toda secreción pútrida debe producir microorganismos susceptibles al oxígeno, pues este olor se considera patognómico de infección por anaerobios.
- 2.- Localización de la infección en la proximidad de una membrana mucosa.
- 3.- Gas en el espécimen.
- 4.- La coloración de Gram de las muestras es muy valiosa, pues brinda orientación inmediata en cuanto a las clases de microorganismos presentes. También sirve como medida de control de calidad para el laboratorio; los resultados de los cultivos deben corresponder a todos los microorganismos que se observen en el frotis teñido con el método de Gram.
- 5.- Terapéutica anterior con antibióticos aminoglucósidos (kanamicina, neomicina, gentamicina, en especial).
- 6.- Debe despertarse sospecha siempre que el cultivo de un

sitio patentemente infectado es "negativo" o presente patógenos poco probables, como Staphylococcus epidermidis o difteroides.

7.- Falta de crecimiento, aeróbicamente, de los microorganismos observados con la coloración de Gram del exudado original.

8.- El rendimiento de anaerobios debe ser aproximadamente el tabulado en la Tabla No. 6.

TABLA No. 6 .-

ENTIDAD NOSOLOGICA	AUTOR	CASOS	CASOS CON AISLA- MIENTO DE ANAERO BIOS. (PORCENTA- JE).	CASOS CON OBTEN- CION EXCLUSIVA - DE ANAEROBIOS. (PORCENTAJE).
ABORTO SEPTICO CON SEPTICEMIA	9 32 35	34 76 20	23 48 13	(67) (63) (65)
ABSCESO PELVICO Y DE LOS ANEXOS	1 20 40 43 11	25 9 10 16 37	22 7 8 16 32	(88) (78) (80) (100) (87)
				14 (56) 5 (56) 5 (50) 10 (63) No especificados
ABSCESO VULVO- VAGINAL	6 29 40	15 55 22	10 41 17	(67) (75) (77)
				4 (27) 14 (25) 12 (56)
ABSCESO DEL MAN- GUITO VAGINAL	16 40	21 54	18 63	(76) (98)
ENDOMETRITIS Y PIOMETRA	5 40	133 14	101 13	(75) (92)
ENFERMEDAD INFLA- MATORIA PELVIANA	7 10 24	21 54 17	10 13 6	(48) (25) (35)
				3 (14) 4 (7) 2 (12)

Tomado de: Bartlett J. G.: Infecciones anaerobias de la pelvis.  
Clin. Obstet. y Ginec. Vol. 2 p. 359, (1979).

Las bacterias anaerobias, taxonómica y fisiológicamente muy dispares, poseen sólo en común su modo de crecimiento. Una descripción de las técnicas de estudio de las bacterias anaerobias podría limitarse a la descripción de los métodos que permitan sustraer los cultivos al contacto del oxígeno atmosférico.

Para su separación e identificación, los microorganismos anaerobios requieren de gran consumo de tiempo; la lentitud del análisis y a veces su alto costo lo hace inadecuado. Su clasificación se ayuda con las pruebas bioquímicas y serológicas, técnicas de anticuerpos fluorescentes, tinciones de las muestras clínicas y cromatografía gas líquido. En las muestras mixtas con microorganismos facultativos, se hace muy difícil la recuperación de anaerobios y el aislamiento se logra por resiembras sucesivas.

La anaerobiosis se produce por la eliminación del oxígeno y su sustitución por otros gases. La eliminación del oxígeno se realiza por una reacción catalítica o con la formación de vacío que elimina el aire. La combinación de los gases que se emplean en la atmósfera para anaerobios es la siguiente: a) bióxido de carbono al 100 %, b) nitrógeno al 100 %, c) 80 % de nitrógeno más 10 % de carbono y 10 % de hidrógeno.

Para la formación de la atmósfera para anaerobios existe la posibilidad de usar las jarras de Gas Pak, que operan sobre el principio de producción de hidrógeno dentro de la jarra.

Utilizan un sobre generador de  $H_2$  y  $CO_2$ , de preparación comer-

cial, que es activado por la simple adición de 10 ml de agua. El  $\text{CO}_2$  favorece el desarrollo de los anaerobios, particularmente de los no esporulados y el  $\text{H}_2$  se combina con el  $\text{O}_2$  del interior de la jarra, mediante un catalizador de paladio para formar agua. Se coloca el sobre en la jarra con las placas inoculadas y se cierra herméticamente. La producción de calor a los pocos minutos, se comprueba tocando la parte superior de la jarra e indica que el sobre con el catalizador y el generador actúan en forma correcta. En el término de 1 a 2 horas se obtiene la reducción (142).

Otra técnica es la de absorción del oxígeno por sustancias químicas reductoras. La adición de un agente reductor es necesaria para disminuir el potencial de óxidorreducción del medio de cultivo, asegurando el crecimiento de los anaerobios. Las sustancias que se utilizan actualmente son: glucosa, sales de hierro, cisteína, ácido ascórbico, sulfuro de hierro, tioglicolato de sodio y formaldehído sulfoxilato de sodio. Esta técnica es muy útil para medios líquidos o sólidos profundos, pero no permite el cultivo de anaerobios en superficie, en presencia de 20 % de oxígeno del aire (74).

Existe otra técnica que es absorción de oxígeno por tejidos de origen animal o vegetal. El tejido fresco posee propiedades reductoras por lo que al incorporarlo al medio, lo transforma en un ambiente reducido, propio para el cultivo de anaerobios. Se agregan al medio de cultivo recién preparado, fragmentos de órganos como hígado, bazo, riñón o ganglio lin-

fático. Se puede reforzar esta técnica con la adición al medio de cultivo, de sangre o suero fresco inactivado a 56°C (132).

Brewer describió una técnica para producir hidrógeno dentro de la jarra, usando borohidruro de sodio, que libera lentamente hidrógeno en presencia de cloruro de cobalto como catalizador.

Para todos los tipos de jarras anaerobias es importante incluir algún sistema que sirva para checar las condiciones anaeróbicas o el estado de óxidoreducción del ambiente. El indicador de Fildes y Mc Intosh es de los más usados. Requiere de tres soluciones: a) glucosa al 6 % en agua destilada, b) 6 ml de hidróxido de sodio 0.1 N en 94 ml de agua destilada, c) 3 ml de azul de metileno al 0.5 % (132).

Anteriormente se usó la técnica de la absorción del oxígeno por una bacteria aerobia. El oxígeno es consumido por un cultivo de bacterias aerobias efectuado simultáneamente en un rincón de la placa de Petri, donde se cultiva el anaerobio.

Un bacteriólogo habituado a aislar bacterias aerobias en superficie "se adapta" en general, más rápidamente a estas técnicas que a las que requieren el uso de medios profundos. Aisladamente, estas técnicas pueden permitir la aplicación a los anaerobios de otras técnicas, por ejemplo, el estudio de asociaciones de antibióticos, el aislamiento de mutantes por ré-

plica o por técnica en gradiente, etc. El inconveniente sería cuando se utiliza la técnica en superficie con el fin de separar un anaerobio de una mezcla de aerobios y anaerobios - ya que se carece de la importante información suministrada - por los agar-profundos; la sola observación de un cultivo mixto de aerobios y anaerobios en agar profundo permite observar las colonias que corresponden a los anaerobios, pues su crecimiento cesa por debajo de la superficie del medio. Cuando se aíslan anaerobios en superficie, hace falta verificar para cada colonia, su modo de crecimiento en agar profundo, a fin de diferenciar anaerobios estrictos de facultativos que crecen - también en estas condiciones. Además de que en medios profundos, éstos permanecen reducidos largo tiempo y el crecimiento de bacterias en fase de latencia prolongada continúa siendo - posible. Los riesgos de contaminación son mínimos comparados con los existentes para los cultivos en superficie.

El inconveniente de los medios profundos es que a veces el aislamiento y la observación de las colonias es interferido - por los gases que producen ciertas bacterias, aunque esto se puede disminuir, suprimiendo la glucosa del medio (132).

Una vez que se comprueba que el microorganismo aislado es un anaerobio, se procede a identificarlo en género y especie por medio de su morfología y reacciones bioquímicas.

Las pruebas bioquímicas se basan en el metabolismo de las bacterias anaerobias y entre las más importantes tenemos la investigación de los productos terminales del metabolismo gluco

sídico'. Los productos terminales varían de una especie a otra según la dotación enzimática presente. En anaerobiosis, la glucosa no se degrada de manera predominante en  $\text{CO}_2$  y  $\text{H}_2\text{O}$  como ocurre con las bacterias de metabolismo aerobio; una parte importante de la glucosa se transforma en productos orgánicos intermedios (alcohol, acetilmetilcarbinol, ácidos alifáticos volátiles lineales o ramificados, ácidos láctico, succínico y pirúvico); estos metabolitos no son reutilizados por la bacteria y se acumulan en el medio de cultivo (132).

También se investiga la hidrólisis del almidón, del glicógeno, de la inulina, celulosa, pectinas, ácido péctico, quitina, heparina, etc.

Otras pruebas bioquímicas se basan en el metabolismo del nitrógeno. Entre éstas tenemos la fijación, reducción de los nitratos, fermentación de los aminoácidos, hidrólisis de la urea, investigación de proteasa, etc.

Respecto al metabolismo de los lípidos, se hacen las siguientes pruebas bioquímicas; investigación de lecitinasa C, lipasas y medida de la actividad lecitínásica C.

Finalmente, en el metabolismo del azufre podemos investigar: formación de  $\text{SH}_2$  a partir de aminoácidos azufrados, sulfitorreducción, sulfatorreducción. Para estas pruebas se utilizan medios complejos como caldos nutritivos o agua peptonada (142).

En cuanto a su morfología se estudia:

a) su aspecto morfológico (coco, bacilo, vibrión, espiroqueta); b) la presencia o ausencia de formas atípicas (filamentos, ramificaciones, bifurcaciones, formas esféricas libres o situadas sobre el bacilo, abultamientos irregulares terminales o en forma de mazo); c) el modo de agrupación de los elementos; d) la presencia o ausencia de las siguientes estructuras: cápsulas, cilios, esporas; e) la reacción de Gram y, en el caso de los actinomicetos, la ausencia de ácido-alcoholresistencia (132)(142).

El estudio de una preparación en fresco y de una tinción de Gram proporcionan datos importantes que orientan a grosso modo al bacteriólogo, hacia tal o cual grupo sistemático.

Poner en evidencia la movilidad de una bacteria anaerobia, no es fácil, por dos razones que deben tenerse presentes: -

1.- La movilidad de las bacterias anaerobias es inhibida en contacto con el aire; es precisamente la observación de este hecho lo que llevó a Pasteur a la noción de la bacteria anaerobia. Deben examinarse, por tanto, las preparaciones entre porta y cubre cerrados con parafina.

2.- La movilidad de ciertas cepas es inhibida por los productos del metabolismo, lo que se evita examinando cultivos realizados en medios desprovistos de hidratos de carbono fermentados y cultivos en el inicio de la fase exponencial. No debe basarse el examen únicamente en la búsqueda de la movilidad, sino que debe acompañarse de una tinción de los cilios

(132).

La presencia de cápsulas se busca entre porta y cubre después de añadir a una gota de cultivo bacteriano una gota de tinta china; se deposita la tinta china al lado de la gota de cultivo y en un segundo se mezclan. La presencia de cápsula se traduce por la formación de un halo claro alrededor de los cuerpos bacterianos y este halo debe persistir incluso si el diafragma del microscopio se abre ampliamente.

A causa del gran valor taxonómico habitualmente atribuido a la presencia o ausencia de esporas, hay que tener presente algunos factores:

- 1.- Una spora madura es termorresistente, pero se forman preesporas no termorresistentes en el curso del proceso de esporogénesis; la madurez de las esporas caracterizada por la aparición de la termorresistencia, se realiza casi siempre, para la mayoría, 7 horas después del final de la fase exponencial y por tanto se puede buscar una termorresistencia tras 24 horas de incubación; la tasa de esporulación no aumenta en forma significativa más allá de este plazo.
- 2.- Existen mutantes de esporulación a veces espontáneos, que están bloqueados en un estadio cualquiera de su esporulación y no pueden ser caracterizados más que por técnicas microscópicas especiales.
- 3.- La mayoría de anaerobios esporulan bien en los medios ordinarios, pero en ciertos casos son necesarios medios espe-

ciales.

4.- Ciertos anaerobios, como Clostridium perfringens tienen una mayor aptitud para esporular en condiciones naturales, - que después de ser cultivados en medios artificiales; es interesante por tanto, practicar la prueba de termorresistencia directamente a partir de la muestra.

5.- Las esporas de diversas especies bacterianas anaerobias se diferencian por una resistencia mayor o menor y más o menos larga, a las temperaturas elevadas (61).

6.- Si se quiere hacer un recuento de las esporas de un cultivo o de una muestra, se plantea la elección de un medio de germinación; si el medio complejo usual no es satisfactorio, puede apelarse a los medios reforzados para especies de Clostridium (61)(132).

Por último, puede investigarse el poder toxigénico de las bacterias anaerobias, esto se estudia por la inoculación a un animal, de filtrados microbianos. El animal inoculado muere después de presentar signos a veces característicos.

El poder patógeno se estudia por inoculación a un animal, de un cultivo total conteniendo toxina preformada in vitro y bacterias capaces de multiplicarse en el organismo y de elaborar allí sus toxinas.

El poder toxigénico puede realizarse in vivo o in vitro, si se dispone de una reacción característica entre toxina y sustrato específico (hemolisina, lecitinasa, proteasa, etc.) (137).

La toxintipia se realiza con ayuda de sueros antitóxicos no purificados, conteniendo anticuerpos contra las diversas toxinas producidas por una especie dada y con esto se puede hacer un diagnóstico rápido de especie de una cepa toxigénica. Se mezclan partes alícuotas de la toxina desconocida con diferentes sueros y tras una hora de contacto a la temperatura del laboratorio, se inyecta la mezcla por vía intraperitoneal al ratón. Sólo los animales que hayan recibido el suero específico están protegidos. Se utiliza una toxina que se ha titulado previamente. La identificación de diversas toxinas producidas por una especie dada requiere la utilización de sueros purificados.

Entre las principales toxinas que se identifican están las hemolisinas lecitínásicas. También se investigan las toxinas letales de Clostridium perfringens; la toxina alfa de Clostridium hitolyticum, la toxina alfa de Clostridium oedematiens, las toxinas botulínicas producidas por Clostridium botulinum y la tetanoespasmina producida por Clostridium tetani (117)(132).

En México, desafortunadamente el cultivo de las bacterias anaerobias no se efectúa en la mayoría de los laboratorios clínicos y son en realidad muy pocos los que practican estos cultivos en forma rutinaria.

De acuerdo con lo visto en páginas anteriores, una metodología sencilla y no muy costosa que podría seguirse y que de hecho es la que se ha seguido en algunos laboratorios, sería

la siguiente:

1.- Tomar la muestra por aspiración a través del orificio cervical (en este caso) previamente descontaminado. Esta aspiración puede hacerse con una jeringa o un catéter de plástico previamente esterilizados y a los que se les extrae el aire que pudieran tener. Al mismo tiempo se debe tomar una muestra de sangre venosa o arterial con una jeringa estéril y sin aire.

2.- El transporte de las muestras se realiza dentro de las jeringas, doblando la aguja de éstas en ángulo agudo o cubriendo la punta con un tapón de hule.

3.- Una vez llegadas las muestras al laboratorio, se procede a sembrarlas inmediatamente en los siguientes medios:

La muestra obtenida del cérvix se siembra en:

Caldo tioglicolato con glucosa, enriquecido con hemina.

Gelosa sangre de carnero, enriquecida con hemina-menadiona.

Gelosa sangre de carnero, con amikacina, vancomicina y enriquecida con hemina-menadiona.

Agar sangre fenil etil alcohol enriquecido con hemina-menadiona.

Agar chocolate.

La muestra de sangre se siembra en:

Caldo soya tripticasa.

Caldo tioglicolato, enriquecido con hemina y añadido de glu-

cosa.

Caldo Columbia.

Infusión de caldo cerebro corazón.

Todos estos medios se incuban en la jarra anaeróbica a 37°C. y se revisan a las 48 horas. El agar chocolate se pone dentro de una jarra con una vela; se recomienda esto para la completa evaluación de la flora microbiana. Además de que permite la rápida estimación de la flora microaerófila (puesto que el anaerobio estricto no crecerá), y aumenta la supresión de ciertos microorganismos exigentes, tales como Haemophilus vaginalis (126).

Para la identificación de microorganismos facultativos, las muestras (tanto de cérvix como de sangre) se siembran en: Gelosa sangre de carnero.

Agar Mc Conkey.

Agar 110.

Estos medios se incuban en aerobiosis a 37°C durante 24 horas después de las cuales, se revisan y se guardan para compararlos con los incubados en anaerobiosis, que se leen a las 48 horas.

Toda colonia que haya desarrollado en anaerobiosis y no haya desarrollado en aerobiosis, es sospechosa de ser un anaerobio; a estas colonias se les hace una tinción de Gram y se les resiembró en gelosa sangre, la cual se incubó en aerobiosis a 37°C durante 24 horas para comprobar si es anaerobio -

estricto y se siembran también en otra placa de gelosa sangre con hemina menadiona, que se incuba en anaerobiosis. Los anaerobios sólo deberán desarrollar en esta última placa.

De igual forma, aunque hayamos obtenido crecimiento en aerobiosis, a todas las colonias que desarrollen en anaerobiosis se les hace una tinción de Gram y se les resiembró en las dos placas de gelosa sangre, antes mencionadas, para comprobar si son facultativas o anaerobias (132).

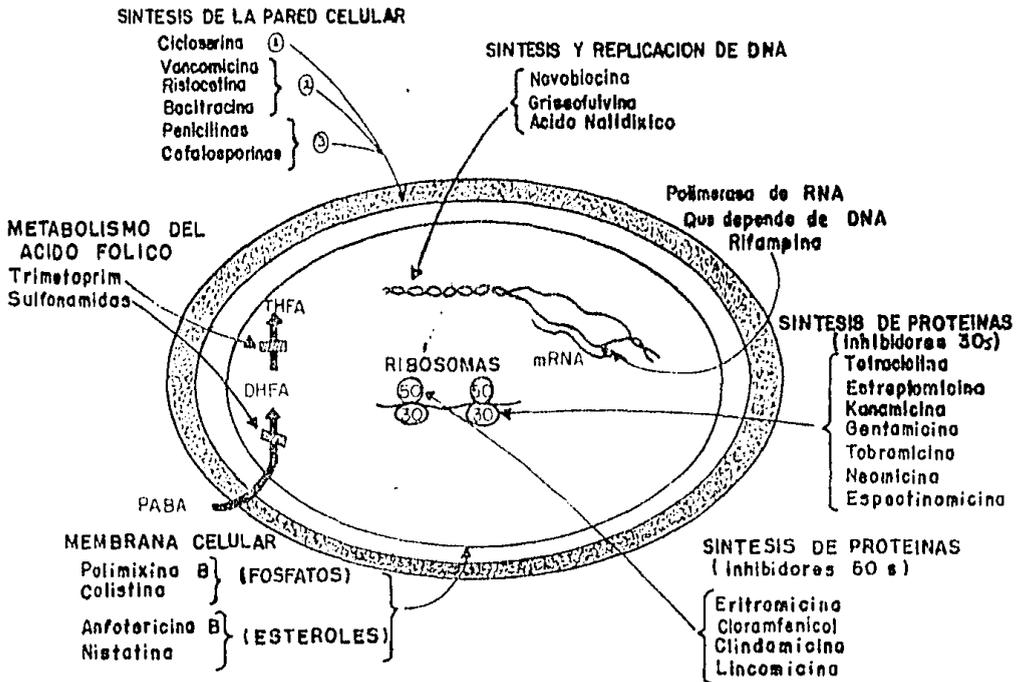
Una vez que se comprueba que el microorganismo aislado es anaerobio, se procede a identificarlo en género y especie por medio de su morfología, tinción de Gram, crecimiento en el medio con bilis, y se efectúan todas las pruebas bioquímicas posibles, así como la búsqueda de cilios, cápsula, esporas. Por último se investiga su poder toxigénico (142).

CAPITULO 6

MECANISMO DE ACCION DE LOS ANTIMICROBIANOS.

ANTIBIOTICOTERAPIA

Se dispone de un conjunto notable de antimicrobianos para uso clínico, se describirá cómo actúan, para poder utilizarlos de manera lógica. En la figura No. 1 se presentan los antimicrobianos actualmente útiles con el sitio comprobado o supuesto de acción:



Sitios de acción de agentes antimicrobianos. (DNA, ácido desoxirribonucleico; RNA, ácido ribonucleico; mRNA, RNA mensajero; PABA, ácido paraaminobenzoico; DHFA, ácido dihidrofólico; THFA, ácido tetrahidrofólico.)

Figura No. 1 .-

Tomado de : Moellering R.C.: Mecanismo de acción de los antimicrobianos. Clin. Obstet. Ginecol. 2:285 (1979).

El antimicrobiano óptimo sería completamente específico para el microorganismo y carecería de toxicidad para el huésped. Para un agente teórico de esta índole el sitio manifiesto de ataque sería alguna estructura peculiar del microorganismo - que no se presente en el huésped. Las bacterias poseen una estructura de esta índole, la pared celular, que difiere completamente de la membrana plasmática de las células de mamíferos (108).

a) Síntesis de la Pared celular .-

Las bacterias necesitan pared porque la concentración osmótica interna del contenido de la célula bacteriana es varias veces mayor que la del líquido tisular de los mamíferos. En las circunstancias en las cuales causan infección estos microorganismos, rápidamente adquirirían líquido del medio externo, se hincharían, se rompería la membrana celular y morirían, si ello no fuera impedido por la presencia de una pared celular rígida que rodea al microorganismo. Al crecer una bacteria, la pared celular está siendo constantemente sintetizada en algunas zonas y simultáneamente experimenta lisis en otras por enzimas autolíticas (v.g. acetilmuramidasa) para permitir a la célula remodelar su estructura y experimentar división. Si la síntesis de la pared celular se detiene, se destruye el equilibrio entre síntesis y lisis y la lisis de la pared celular puede continuar sin que se forme nueva pared. Ello origina la producción de formas con deficiencias de la pared, llamadas protoplastos, que experimentan

lisis en un medio no protegido osmóticamente. Así pues, cualquier agente que inhiba la síntesis de la pared celular bacteriana tiene la potencialidad de ser un antimicrobiano óptimo; ahora, no sólo puede actuar sobre una estructura que no se presenta en el huésped, y de esta manera ser potencialmente no tóxico, sino que puede originar la muerte de la bacteria, y, en consecuencia, ser bactericida.

En la mayor parte de las especies bacterianas la síntesis de la pared celular se efectúa en tres etapas principales. En la primera, que ocurre en el citoplasma de la célula, se unen las unidades primarias de construcción de pentapéptidos. Estos pentapéptidos, unidos a un grupo azúcar (ácido N-acetilmurámico) consisten en cinco moléculas de aminoácidos, a saber: una de cada una de L-alanina, D-glutamina y L-lisina, y dos de D-alanina. La cicloserina, análogo estructural de la alanina, inhibe por competencia la conversión de L-alanina en D-alanina y también inhibe la unión de las dos moléculas terminales de D-alanina al pentapéptido. En consecuencia, la bacteria se ve privada de los elementos formativos básicos para elaborar la pared celular y esto último es imposible. (Ver fig. No. 1).

La segunda etapa en la síntesis de la pared celular consiste en la unión de los bloques primarios de pentapéptidos (en forma de N-acetilmurilmilpentapéptido) con otra molécula, un amino azúcar llamado N-acetilglucosamina, para formar cordones li-

neales de material de pared celular llamados peptidoglucanas. Durante esta etapa los cordones de peptidoglucana deben atravesar la membrana celular y disponerse en la pared celular creciente fuera de la membrana celular. La bacitracina, la ristocetina (ya no disponibles para uso clínico en Estados Unidos) y la vancomicina, inhiben esta segunda etapa en la síntesis de la pared celular. La bacitracina trastorna la función de un fosfolípido intermedio en la membrana celular, que tiene importancia para transferir los cordones lineales de la pared celular a través de la membrana (57).

La etapa final de la síntesis de la pared celular ocurre fuera de la membrana celular y entraña un enlace cruzado de los cordones lineales de peptidoglucana para formar una estructura con rigidez creciente, que guarda semejanza con una red de pescador tridimensional. La etapa de enlaces cruzados es mediada por una enzima, la transpeptidasa. Las penicilinas y las cefalosporinas actúan como inhibidores de la transpeptidasa, suspenden el enlace cruzado e impiden la formación de pared celular estructuralmente íntegra. Así pues, estos agentes son bactericidas (140).

#### b) Membrana celular .-

Dentro de la pared celular está la membrana celular, que por virtud de fenómenos activos y pasivos mantiene la integridad del contenido de la célula bacteriana. Algunos agentes, que incluyen polimixina, nistatina y anfotericina B, actúan a ni

vel de la membrana celular (ver fig. No. 1). Las polimixinas, incluida la colistina (polimixina E), son detergentes catiónicos y atacan los sitios de conjugación de polifosfato en la membrana celular, lo cual desorganiza esta última y permite el escape del contenido intracelular (98). Ello origina la muerte de la célula; de esta manera, los antibióticos son bactericidas. Por desgracia, las células de mamíferos también poseen sitios de conjugación para las polimixinas. En consecuencia, estas sustancias son comparativamente tóxicas. El daño renal es muy frecuente en pacientes que reciben polimixinas, a causa de que alcanzan alta concentración en los túbulos renales al ser excretados por esta víscera.

La nistatina y la anfotericina B, llamadas polienos, se conjugan a esteroides en la membrana celular y desorganizan la integridad estructural de la misma. Las membranas celulares bacterianas no poseen esteroides, a diferencia de las membranas celulares de hongos y mamíferos, y son completamente resistentes a estos agentes (86).

### c) Síntesis y Replicación de ADN .-

Algunos antimicrobianos inhiben la replicación de la información genética en las bacterias (ver fig. No. 1). La mayor parte son bacteriostáticos. Los usados en clínica son ácido nalidíxico, novobiocina y griseofulvina. En concentración baja, el ácido nalidíxico (y posiblemente también el ácido oxolínico) bloquea la síntesis de ADN sin afectar la síntesis

sis de proteínas ni de ARN, y es bactericida. Sin embargo, en concentraciones mayores también inhibe la síntesis de ARN y proteínas. En esta última circunstancia, el ácido nalidíxico sólo es bacteriostático (31). La novobiocina también inhibe la replicación de la información genética; probablemente esto guarde relación con la capacidad de este agente para inhibir enzimas importantes en la replicación de ADN (60).

d) Polimerasa de ARN que depende de ADN .-

La rifampicina es inhibidor de una enzima llamada polimerasa de ARN dependiente de ADN (140). Es la enzima necesaria para que la célula elabore ARN mensajero, valiéndose del ADN cromosómico como plantilla. A su vez, el ARN mensajero actúa como plano o plantilla que utiliza la célula para regular incorporación de aminoácidos en moléculas de proteínas. Al inhibir la polimerasa de ARN que depende de ADN, la rifampicina inhibe indirectamente la síntesis de proteína. Es bacteriostática y tiene amplio espectro de actividad (140).

e) Síntesis de Proteínas .-

La síntesis de proteínas es inhibida directamente por una serie de agentes que se conjugan a los ribosomas (ver fig. No. 1). Los ribosomas son el sitio de síntesis de proteínas en

la célula; actúan como las estructuras de sostén para el ARN mensajero que se ha formado, valiéndose de ADN cromosómico como plantilla. Las moléculas de ARN mensajero contienen una serie de tripleteos de ácido nucleico, cada uno de los cuales codifica un aminoácido específico. Así pues, el ARN mensajero actúa como plano para la incorporación de aminoácidos en proteínas. Algunos ribosomas pudieran guardar relación con un cordón de ARN mensajero (polirribosomas), a su vez, los ribosomas actúan como punto de inserción o unión para la aminoaciltransferasa de ARN. Estas moléculas de transferencia de ARN, cada una con un aminoácido específico, están unidas al ribosoma en el orden para el cual el aminoácido que transportan está cifrado por el ARN mensajero. Así pues, los aminoácidos son transferidos en el orden adecuado al polipéptido o la cadena proteínica en crecimiento sobre los ribosomas. Los ribosomas bacterianos pueden disociarse en subunidades 50 S y 30 S al colocarlos en concentración baja de magnesio. Ello es importante para nuestra explicación, porque algunos agentes antimicrobianos se fijan a la subunidad 50 S y otros a la subunidad 30 S del ribosoma.

La eritromicina, lincomicina, clindamicina y cloramfenicol se conjugan a la subunidad 50 S y, en realidad, pueden compartir un sitio común de conjugación. Actúan al bloquear el transporte de aminoácidos hacia la cadena polipeptídica en crecimiento. El resultado de esta acción es que cesa la síntesis

de proteínas, pero no ocurre daño irreversible de la célula. Así pues, estos agentes son principalmente bacteriostáticos, y si se eliminan, la célula puede reanudar la síntesis normal de proteínas y desarrollarse de nuevo (98).

Las tetraciclinas se conjugan a la subunidad 30 S del ribosoma. Bloquean la conjugación del complejo ARN de transferencia del aminoácido al ribosoma, o inhiben la síntesis de proteína. Los aminociclitoles aminoglucósidos (estreptomina, kanamicina, gentamicina, tobramicina, amikacina y - - otros) también se conjugan a la subunidad 30 S del ribosoma e inhiben la síntesis de proteínas.

A diferencia de otros inhibidores de la función ribosómica, son bactericidas. Causan suspensión rápida del alargamiento de la cadena de polipéptidos y degradación de los polirribosomas, pero ninguno de estos efectos explica cabalmente que sean mortales para las bacterias. También está comprobado que tienen facultad de causar lectura equivocada del código genético y que esta facultad varía según distintos fármacos del grupo (57)(71).

#### f) Metabolismo del Acido Fólico .-

Por último, dos antimicrobianos actúan como antimetabólitos; a saber: sulfonamidas y trimetoprim. Estos agentes suelen ser bacteriostáticos, aunque pueden causar la muerte de bacterias que se han desarrollado en un medio que posee

timina escasa o ninguna. Inhiben etapas sucesivas en la síntesis del ácido fólico. A diferencia de las células de mamíferos, la mayor parte de las bacterias no pueden incorporar ácido fólico preformado y deben sintetizar el suyo propio a partir del ácido paraaminobenzoico (PABA). Las sulfonamidas son análogos estructurales del PABA y actúan como inhibidores por competencia de la etapa metabólica en la cual el PABA se convierte en ácido dihidrofólico. La siguiente etapa en la síntesis del ácido fólico consiste en la reducción de la molécula para formar ácido tetrahidrofólico. El trimetoprim es inhibidor específico de la dihidrofolatorreductasa. Considerando que las sulfonamidas y el trimetoprim actúan en distintas etapas metabólicas en la síntesis de ácido fólico, pueden tener efecto antibacteriano aditivo o sinérgico cuando se utilizan en combinación (57).

#### 6.1 Susceptibilidad de los microorganismos patógenos a los Antimicrobianos .-

Conforme se ha revisado el mecanismo de acción de los diversos antimicrobianos, se sabe que su actividad se ha clasificado en bactericida o bacteriostática. Desde el punto de vista teórico, los bactericidas deben ser más eficaces que los bacteriostáticos. Sin embargo, en la mayor parte de las circunstancias clínicas no se demuestra la superioridad; porque incluso los antimicrobianos bacteriostáticos inhiben

la proliferación bacteriana, lo suficiente para permitir que los mecanismos normales de defensa del huésped controlen la infección. En realidad, se ha comprobado que los bactericidas son más eficaces que los bacteriostáticos únicamente en circunstancias clínicas en las cuales hay trastornos de las defensas del huésped. Hasta la fecha, no hay datos convincentes de que haya agentes bactericidas mejores para tratar las infecciones que ocurren en mujeres normales en el período puerperal o en el neonato, a condición de que éstos posean mecanismos normales de defensa. En estos casos una consideración más importante, es precisar que el agente lesivo es susceptible al antimicrobiano que se está empleando. En algunos casos basta aislar e identificar al patógeno para permitir la elección del antimicrobiano adecuado (108).

Los microorganismos anaerobios son invariablemente resistentes a los antibióticos aminoglucósidos. Estudios recientes sugieren que ello depende de que el fenómeno por el cual estos agentes entran en la célula bacteriana (antes de tener acción con los ribosomas) es una reacción que necesita oxígeno. Así pues, en circunstancias anaerobias los aminoglucósidos son ineficaces porque no pueden entrar en la célula para inhibir la función ribosómica. Muchos de los anaerobios son susceptibles a las penicilinas; sin embargo, la mayor parte de las cepas de Bacteroides fragilis son resistentes a muchos antibióticos entre ellos a penicilina G. En realidad,

algunas cepas de Bacteroides son susceptibles únicamente a -  
agentes como la clindamicina, cloramfenicol y metronidazol -  
(47).

La resistencia intrínseca de algunas clases de bacterias es -  
la causa de las deficiencias en el espectro de actividad de -  
diversos antimicrobianos. A causa de las diferencias en los -  
espectros antimicrobianos y de la variabilidad en la resisten -  
cia de las bacterias a los antimicrobianos, a menudo debe con -  
fiarse en pruebas de susceptibilidad in vitro para ayudar a -  
elegir el tratamiento antimicrobiano adecuado. Al elegir un -  
antimicrobiano deberán tomarse en cuenta otros factores, tan -  
importantes como la farmacología, capacidad de llegar al foco -  
anatómico de infección y toxicidad.

Por lo común se determina en forma empírica la terapéutica an -  
timicrobiana de las infecciones anaerobias, porque el cultivo -  
y aislamiento de bacterias anaerobias de importancia clínica -  
son bastante lentos y por lo general, no se dispone de los re -  
sultados de las pruebas de susceptibilidad hasta transcurri -  
dos de 2 a 4 días. En su mayor parte, esto resulta convenien -  
te porque para muchos anaerobios hay un alto grado de predic -  
ción de susceptibilidad antimicrobiana que sirve como base pa -  
ra la selección de la terapéutica inicial apropiada. En la -  
Tabla No. 7 se muestran los modelos habituales de susceptibi -  
lidad de los anaerobios a los agentes antimicrobianos.

No se recomiendan las pruebas de susceptibilidad de rutina de  
todos los aislamientos anaeróbicos, pero existen algunas cir-

cunstancias en que la determinación de la susceptibilidad - del aislamiento individual es de gran importancia; por ejemplo, en infecciones graves como la endocarditis, osteomielitis, etc.

Los métodos análogos a los utilizados para las bacterias aerobias y facultativas son útiles para estimar la susceptibilidad de los anaerobios a los diversos agentes antimicrobianos. Pueden emplearse pruebas de dilución en caldo o en - - agar, y pruebas de difusión en agar (142).

TABLA No. 7 Susceptibilidad de los anaerobios a los agentes antimicrobianos<sup>a</sup>

	Cocos microaerofílicos y anaerobios	<u>Bacteroides fragilis</u>	<u>Bacteroides melaninogenicus</u>	<u>Fusobacterium varium</u>	Otras especies de <u>Fusobacterium</u>	<u>Eubacterium y Actinomyces</u>	<u>Clostridium perfringens</u>	Otros Clostridios
Penicilina G <sup>b</sup>	++++	+	+++c	+++c	++++	++++	++++c	++a+++
Lincomicina	+++	+a++	+++	++	+++	++a+++	+a++	+
Clindamicina	+++	+++c	+++	++	+++	+++c	+++c	++
Metronidazol	++	+++	+++	+++	+++	+a++	+++	?+++
Cloranfenicol	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++c	+++c
Tetraciclina <sup>d</sup>	++	+a++	+++	++	++a+++	++	++	++

a Sólo se incluyen las drogas que pueden ser útiles terapéuticamente; no todos estos agentes han sido usados clínicamente para las infecciones anaerobias, y no todos están aprobados en forma oficial.

b Otras penicilinas y cefalosporinas tienen actividad diferente.

c Algunas cepas son resistentes.

d La doxiciclina y la minociclina son más activas.

++++ Droga de elección; +++ Buena actividad; ++ Actividad moderada; + Actividad escasa o inconstante.

Tomado de: Sutter W.L. and S.M. Finegold. Manual de Bacteriología Anaeróbica. Ed. Méd. Panamericana, S.A. (1978)

## 6.2 La clindamicina en el tratamiento de infecciones por anaerobios en Obstetricia .-

En los últimos años se ha hecho énfasis en el papel que juegan los microorganismos anaerobios en las infecciones del tracto genital femenino. El actual resurgimiento en el interés de las infecciones causadas por estas bacterias viene desde los avances en la tecnología de los métodos de cultivo para estos microorganismos (144). Dada la importancia de estas infecciones, vamos a evaluar la eficacia de la clindamicina, en el tratamiento de éstas.

El fosfato de clindamicina es un éster hidrosoluble del antibiótico clindamicina (7-(S) cloro desoxilincomicina) y el ácido fosfórico.

Su espectro antimicrobiano incluye todos los microorganismos anaerobios y a los cocos facultativos Gram positivos (47)(58). Su mecanismo de acción es inhibiendo la síntesis de proteínas en la célula bacteriana (42).

Se estudiaron 28 pacientes del Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 3 del Centro Médico La Raza (88); 14 con infección postcesárea, 5 con infección posparto, 4 con absceso de pared, 3 con aborto séptico y 2 con apendicitis. A su ingreso se procedió a administrar tratamiento con clindamicina a razón de 600 mg intravenosos por cada 6 horas, diluida en 250 ml de solución salina, la que se perfundió en un lapso de 30 minutos. Previamente se tomaron muestras para cultivo de mi-

croorganismos anaerobios y aerobios o facultativos, con las precauciones pertinentes para evitar la aereación y contaminación de las mismas; en todas las pacientes se analizaron: edad, cuadro clínico, tratamiento médico quirúrgico, respuesta al tratamiento y efectos colaterales de la clindamicina.

Los hallazgos bacteriológicos se muestran en la Tabla No 8. De los microorganismos anaerobios, Peptococcus fué el más frecuentemente observado en 13 enfermas y Bacteroides ocupó el segundo lugar. De los facultativos, Escherichia coli fué la más frecuente. En el 46.4 % de las pacientes se aislaron tanto anaerobios como aerobios y facultativos.

TABLA No. 8 .-

	Anaerobios		Aerobios y facultativos	
CAVIDAD UTERINA	<u>Peptococcus</u> sp	5	<u>Escherichia coli</u>	4
	<u>Bacteroides</u> sp	7	<u>Staphylococcus aureus</u>	2
CAVIDAD PERITONEAL	<u>Peptococcus</u> sp	6	<u>Klebsiella pneumoniae</u>	1
	<u>Bacteroides</u> sp	2	<u>Enterobacter</u> sp	1
	<u>Peptococcus</u> sp	1	<u>Escherichia coli</u>	3
	<u>Bacteroides</u> sp	2	<u>Staphylococcus aureus</u>	2
CUPULA VAGINAL	<u>Peptococcus</u> sp	1	<u>Escherichia coli</u>	9
PARED ABDOMINAL	<u>Peptococcus</u> sp	2	<u>Staphylococcus aureus</u>	2
	<u>Peptococcus</u> sp	2	<u>Escherichia coli</u>	2
	<u>Peptococcus</u> sp	2	<u>Staphylococcus aureus</u>	1
	<u>Peptococcus</u> sp	2	<u>Proteus vulgaris</u>	1

Tomado de: Lascuráin Alejandro, Cinco E.G. y Hernández F.  
La clindamicina en el tratamiento de las infecciones por anaerobios en Obstetricia. Ginec. Obst. Méx. 43: 259, (1978).

En los microorganismos anaerobios la sensibilidad fue más apa

rente frente a la clindamicina, ocupando un lugar secundario, la dicloxacilina y la cefalotina para Peptococcus, así como - la gentamicina y el cloramfenicol para Bacteroides. Los resultados se consideraron excelentes en 25 enfermas. En una - paciente persistió la fiebre, demostrándose ulteriormente una salmonelosis sobreagregada al proceso séptico obstétrico. En otras dos, se consideró que no hubo respuesta al tratamiento, reportándose cultivos positivos para Enterobacter y Klebsiella, respectivamente. El tratamiento en las pacientes fue - fundamentalmente médico y quirúrgico y se seleccionó a la - clindamicina como el antibiótico de elección debido a su probada eficacia contra todas las bacterias anaerobias, incluyendo Bacteroides fragilis que usualmente es resistente a la penicilina G, la ampicilina, cefalosporinas y aminoglucósidos, aunque no al cloramfenicol y metronidazol. Peptococcus y Bacteroides fueron sensibles a este antibiótico en 19 de los casos. La tolerancia a la clindamicina fue buena y no se observaron efectos colaterales atribuibles al medicamento (88).

En general, puede decirse, que la penicilina G es un fármaco de elección para todas las infecciones causadas por anaerobios, excepto contra las causadas por Bacteroides fragilis y raras cepas de Fusobacterium, que son resistentes. Otras penicilinas y cefalosporinas no son siempre tan activas: aunque la ampicilina y la cefalotina son comparables en actividad a la penicilina G (102).

La lincomicina es similar a la penicilina G y puede ser útil en ciertas pacientes alérgicas a la penicilina. Esta es menos activa contra especies de Clostridium y Fusobacterium varium (143).

El metronidazol es muy activo contra todas las bacterias anaerobias, excepto contra ciertas cepas de cocos microaerófilos. Es un excelente fármaco, que muestra más consistencia y buena actividad contra Bacteroides fragilis (102).

El cloramfenicol podría ser considerado el fármaco de elección para infecciones anaerobias graves, principalmente las causadas por Bacteroides fragilis; pero dada la grave toxicidad que presenta, no se registra así (19)(102).

La tetraciclina fue, durante mucho tiempo, el fármaco de elección contra Bacteroides fragilis, pero ahora se ha relegado a una baja posición, debido a la aparición de cepas resistentes. Aproximadamente el 75 % de las cepas de Bacteroides fragilis han desarrollado resistencia a la tetraciclina, lo mismo que algunos Clostridia y cocos anaerobios, que son también resistentes (143).

La vancomicina, podría ser útil contra las infecciones anaerobias causadas por cocos Gram positivos, pero casi no se usa.

Se deben enfatizar ciertos aspectos del manejo del aborto séptico, la terapia antimicrobiana es instituída inmediata-

mente después de la admisión y una vez que se ha obtenido el material para cultivo, y palpado el foco de infección, hay que eliminarlo tan pronto como sea posible por raspado digital o instrumental. En muchos hospitales, las pacientes infectadas son tratadas con ocitóxicos (substancias que aceleran el parto) y el raspado se aplaza hasta que todos los signos de sepsis han desaparecido. Por supuesto, si la hemorragia persiste, el aborto es usualmente completado por medios quirúrgicos (85).

La extracción de los productos de la concepción, ya infectados y degenerados, puede ayudar para limitar la extensión de la infección. La evidencia del período preantibiótico reveló que había, a menudo, una caída en la temperatura y una mejoría clínica después de la evacuación del útero (41)(82).

Es muy importante tomar cultivos del cérvix a la hora de la admisión y obtener estudios de sensibilidad, para la administración de antibióticos, como ya se había mencionado. Puesto que la terapia no puede ser demorada hasta que se tengan los resultados del laboratorio, es muy conveniente hacer fro<sup>ntis</sup> en el momento de tomar los cultivos. El conocimiento rápido de la flora bacteriana es muy útil, particularmente en el aborto séptico inducido. El curso del tratamiento podría ser alterado si los microorganismos predominantes son bacilos Gram negativos o si son bacilos encapsulados Gram positivos, lo que sugiere una infección por Clostridium perfringens -

gens; o si son miembros de un grupo de microorganismos forma-  
dores de esporas. Clostridium perfringens, para sobrevivir  
y multiplicarse tiene que estar en un medio ambiente anaero-  
bio, in vivo puede existir sólo en tejido necrótico y -  
sólo con la extracción de todo este tejido puede eliminarse\_  
(17)(66)(88).

## CAPITULO 7

### DISCUSION .-

La experiencia institucional hospitalaria y la revisión de la literatura sobre el tema, revelan que el lugar que ocupa el problema del aborto séptico en la práctica obstétrica ha tenido una creciente importancia, no sólo por el número progresivo de casos que se observan, sino también por la agresividad que el cuadro representa para la salud y la vida de las pacientes a las que afecta.

La Bacteriología en el aborto infectado ha quedado establecida en numerosos estudios y las diferencias reportadas son poco trascendentes. Las manifestaciones de la infección clínicamente varían, por un lado debido al tipo de microorganismo y a su virulencia y por el otro, a la susceptibilidad individual y a la magnitud de la inoculación, así como a la integridad de las resistencias biológicas naturales del huésped. El pre-requisito para que exista una infección seria en Obstetricia y Ginecología, parece ser la presencia de tejido traumatizado con irrigación sanguínea, la cual se ha inoculado con microorganismos normalmente endógenos. Esta combinación de circunstancias ocurre más frecuentemente en pacientes con un aborto infectado, pero puede ocurrir también con una muerte fetal intrauterina.

La irrigación pélvica presente en el útero favorece la propagación infecciosa por vía linfática y venosa.

La etiología, es indiscutible que la forma el numeroso grupo de bacterias, tanto Gram positivas, como Gram negativas y, - dentro de ellas, las bacterias anaerobias ocupan un lugar - muy importante, como se ha visto actualmente que ya se han - podido cultivar y aislar.

El aislamiento de estos microorganismos anaerobios ha sido - difícil para muchos laboratorios, debido a que son altamente exigentes en sus requerimientos de crecimiento. Recientemente se han aplicado técnicas nuevas y eficientes para cultivarlos y, gracias a ello, estos microorganismos se han hallado en infecciones del abdomen, del pecho y de la pelvis, donde juegan un papel muy importante.

Se han publicado muchos estudios acerca de la flora habitual del aparato genital de mujeres sanas y se ha visto que la - flora anaerobia ha variado mucho en diferentes estudios, posiblemente como manifestación de las vaguedades de las técnicas bacteriológicas.

Con métodos óptimos, se han aislado anaerobios en 86 a 94 % de muestras cervicales, y las bacterias que predominaron fueron Peptococcus, Peptostreptococcus, Bacteroides fragilis, - otras especies de Bacteroides, Lactobacilos anaerobios, Propionibacterium acnes, Clostridium perfringens.

La mayor parte de las pruebas indican que casi todas las infecciones bacterianas no gonocócicas del aparato genital femenino, son endógenas y en ellas participan bacterias que en

estado normal se presentan en la porción distal de dicho aparato. La presencia de bacterias en pacientes no sépticas ha guiado también para postular que la sepsis es debida a una infección autógena, la cual puede provenir de la susceptibilidad del huésped, de una cantidad suficiente de inóculo o de una herida o daño de tejido.

Es muy importante señalar que el embarazo parece traer aparejada una mayor susceptibilidad a la adquisición de enfermedades infecciosas. Se ha demostrado que la respuesta inmunológica materna se halla disminuída, lo cual apoya el concepto de una mayor susceptibilidad a la infección. Ahora bien, cada órgano posee mecanismos de defensa del huésped y el útero de la mujer grávida es uno de ellos; tales mecanismos incluyen factores locales en el cuello uterino y sustancias diversas en el líquido amniótico, tales como lisozima, transferrina, inmunoglobulinas y un complejo de cinc-proteína, que ejercen un efecto contra las bacterias que pueden causar infección. El origen más común de las bacterias involucradas en la infección intrauterina es la porción inferior del aparato genital. Cuando existe alguna falla en el mecanismo local de las defensas del huésped, estas bacterias pueden ascender hasta el útero y producir infecciones maternas y fetales.

Se han realizado infinidad de estudios con el fin de aclarar el papel que juegan las bacterias anaerobias en el aborto séptico. Desafortunadamente estas investigaciones no se han

realizado en México, sino que se han hecho en Univesidades y Hospitales muy reconocidos de Estados Unidos, en casi todos, los resultados obtenidos han sido muy semejantes. Se ha puesto énfasis a los cultivos de sangre, puesto que en ellos se establece la naturaleza de este tipo de infecciones y nos relaciona la infección intrauterina con complicaciones extrauterinas. Es por esto que en dichos estudios, siempre se trabajó con muestras de cérvix y de sangre, simultáneamente. Se usaron técnicas tanto anaerobias como aerobias.

En la mayor parte de los casos, Bacteroides fragilis fue el microorganismo que más se aisló, en el 30 a 60 %, seguido por cocos anaerobios, Peptostreptococcus y Peptococcus y luego por Clostridium perfringens.

La flora bacteriana casi siempre se encontró mezclada en los cultivos cervicales, por lo que el patrón usual fue crecimiento polimicrobiano. Las bacterias aerobias y facultativas estuvieron asociadas con las anaerobias, aunque hubo algunos casos en los que únicamente se encontraron anaerobias; pero en general, no hubo pacientes que tuvieran solamente bacterias aerobias en ausencia de anaerobias.

En un estudio realizado sobre el cultivo de microorganismos del género Clostridium, se vió que el 8 % de cultivos vaginales, el 20 % de cultivos posaborto y el 0.8 % de cultivos cervicales, demostraron tener Clostridium perfringens. Lo

más importante fué que en más del 18 % de estos cultivos el aborto se atribuyó sólamente a este microorganismo. Se aislaron múltiples cepas de Clostridium en pacientes con aborto infectado, entre las cuales estuvieron: Clostridium fallax, Clostridium sphenoides, Clostridium sporogenes, Clostridium butyricum, Clostridium bifermentans, Clostridium innocuum y Clostridium chauveoi.

Siempre hubo concordancia entre el cultivo de sangre y el cultivo cervical. El 60 % de los hemocultivos mostró crecimiento bacteriano y más del 65 % de éstos fue positivo para bacterias anaerobias y microaerófilas y el 70 % de éstas, fueron bacterias que también se cuantificaron en el cultivo cervical.

Las bacterias anaerobias, taxonómica y fisiológicamente muy dispares, poseen sólo en común su modo de crecimiento. Las técnicas para su cultivo, se limitan a métodos que permitan sustraer a los cultivos del contacto del oxígeno atmosférico. Sin embargo, debemos poner especial cuidado a la obtención de muestras adecuadas; transporte del espécimen y manejo apropiado, ya que de esto dependerá, en gran parte, una buena recuperación de estos microorganismos. Para su aislamiento e identificación, los microorganismo anaerobios requieren de gran consumo de tiempo. Su clasificación se ayuda con las pruebas bioquímicas y serológicas, técnicas de anticuerpos fluorescentes, estudio de su morfología por medio de tinciones de las muestras, cromatografía gas-líquido y -

titulación de toxinas y antitoxinas.

Es una inquietud tratar de encontrar antibióticos para atacar las infecciones por anaerobios. Se trata de seleccionar un antibiótico con características que abarquen toda una gama de factores: ser activo, inócuo para el huésped, de reducido espectro, económico y de fácil administración; para esto es muy importante estudiar el mecanismo de acción de los antimicrobianos y poder utilizarlos, después, de una manera lógica. Así pues, se ha comprobado que cualquier agente que inhiba la síntesis de la pared celular bacteriana tiene la potencialidad de ser un antimicrobiano óptimo. No sólo actúa sobre una estructura que no se presenta en el huésped y de esta manera es no tóxico, sino que puede originar la destrucción de la bacteria y ser por tanto, un bactericida. Los agentes que atacan la membrana celular, originando la muerte de la célula son también bactericidas. Algunos agentes inhiben la replicación de la información genética en las bacterias; la mayor parte son bacteriostáticos. Otra serie de agentes inhibe la síntesis de proteínas conjugándose a los ribosomas. El resultado de esta acción es que cesa la síntesis de proteínas pero no ocurre daño irreversible de la célula. Así pues, estos agentes son bacteriostáticos y si se eliminan, la célula puede reanudar la síntesis normal de proteínas y desarrollarse de nuevo. Existen dos antimicrobianos que actúan como antimetabolitos del ácido fólico; éstos son las sulfonamidas y el trimeto-

prim; los cuales suelen ser bacteriostáticos, aunque a veces pueden causar la destrucción de la bacteria.

Se ha visto que los microorganismos anaerobios son invariablemente resistentes a los antibióticos aminoglucósidos. Muchos en cambio, son susceptibles a las penicilinas. Sin embargo, la mayor parte de las cepas de Bacteroides fragilis son resistentes a muchos antibióticos, incluyendo a la penicilina G.

Debido a esta resistencia intrínseca de algunas bacterias, a menudo debe confiarse en pruebas de susceptibilidad in vitro para ayudar a elegir el tratamiento adecuado. Recientemente se ha seleccionado a la clindamicina como el antibiótico de elección debido a su eficacia contra todos los microorganismos anaerobios incluyendo a Bacteroides fragilis; la tolerancia a la clindamicina es buena y no se han observado efectos colaterales atribuibles a este medicamento.

La consecuencia más grave del aborto es la muerte; sin embargo, existen otras complicaciones como son: fiebre, hemorragia y, en los casos más graves, el choque séptico, insuficiencia renal aguda, necrosis hepática, miocarditis severa, peritonitis generalizada, etc. La septicemia causada por Clostridium perfringens es la complicación más severa del aborto infectado, ya que produce choque intravascular, hemólisis, ictericia, hemoglobinuria y falla renal. En un 50 a 70 %, estas infecciones resultan fatales, debido a los efec-

tos sistémicos de las toxinas de estos microorganismos.

## CAPITULO 8

### CONCLUSIONES .-

- 1.- El aborto séptico es el máximo exponente como causa de morbimortalidad durante el estado puerperal.
- 2.- La bacteriología en el aborto séptico ha quedado establecida en numerosos estudios y, la mayor parte de ellos guardan una estrecha concordancia.
- 3.- Las investigaciones indican que la flora de la porción distal del aparato genital femenino es un ecosistema complejo, formado por microorganismos anaerobios, aerobios y facultativos en el cual, los primeros, predominan.
- 4.- El origen de las infecciones anaerobias en la mujer puede ser la flora habitual del aparato genital, lo cual se demostró en algunos trabajos, en donde se encontraron anaerobios potencialmente patógenos en un 70 % de cultivos cervicales de mujeres aparentemente sanas.
- 5.- Durante el embarazo existe una mayor susceptibilidad a la adquisición de infecciones, puesto que la respuesta inmunológica se halla disminuída; en contraste con esto, existen también algunos mecanismos de defensa del huésped localizados en el cuello uterino y en líquido amniótico.
- 6.- Cuando existe alguna falla en el mecanismo local de las defensas del huésped, las bacterias de la flora habitual de

la porción inferior del aparato genital femenino pueden ascender hasta el útero y producir infecciones maternas y fetales.

7.- Las complicaciones que acompañan al aborto séptico son: fiebre, hemorragia, choque séptico, insuficiencia renal, miocarditis severa, septicemia y, finalmente, sobreviene la muerte.

8.- En todos los estudios que se han efectuado sobre aborto séptico, se demostró que las especies anaerobias se encuentran en mayor proporción que las especies aerobias y facultativas. Especies de Bacteroides, ya sea sólo o asociados con otras bacterias, sobre todo con Streptococcus anaerobios o microaerófilos, son la causa más común en un 75 % o más de abortos sépticos. Se aislaron también muchas cepas de Clostridium en pacientes con aborto infectado, aunque Clostridium perfringens es el que se aisló con más frecuencia.

9.- En todos los estudios bacteriológicos se trabajó con muestras de cérvix y de sangre al mismo tiempo, y siempre hubo concordancia entre los resultados obtenidos en ambos cultivos.

10. Se ha sugerido que la presencia de cápsula en algunos anaerobios, junto con el número de leucocitos dañados, es indicativo de patogenicidad o virulencia.

11.- El diagnóstico bacteriológico de infecciones causadas -

por microorganismos anaerobios exige cuidadosa atención para la obtención de muestras adecuadas, transporte al laboratorio y procesamiento apropiado; sin embargo, un gran número de influencias microbiológicas deben considerarse para determinar la presencia de una infección clínica severa. La determinación cuantitativa de bacterias de los especímenes obtenidos de los sitios de infección debe usarse para poder diferenciar las bacterias patógenas de las contaminantes. Además, es posible que la cuantificación de bacterias relacione mejor los hallazgos bacteriológicos con los clínicos; esto es, que la infección severa pueda correlacionarse con un número masivo de bacterias anaerobias. También debe investigarse si dichas bacterias son o no capaces de producir toxinas, como es el caso de diferentes especies de Clostridium.

12.- La interpretación de los resultados cervicales y uterinos es complicada debido a la grande y variada flora bacteriana. Para esto debe hacerse la determinación de cuáles miembros de la flora habitual se aislaron con más frecuencia y facilidad de un aborto infectado que de un aborto no infectado. En infecciones mixtas, es razonable atribuir la patogenicidad a las bacterias que estén presentes en mayor número, especialmente cuando invaden el torrente sanguíneo.

13.- Es muy importante tomar cultivos del cérvix en el momento de la admisión de la paciente al hospital, y obtener resultados de sensibilidad; pero, puesto que la terapia no de

be demorarse, es muy conveniente hacer frotis directo de la muestra. El conocimiento rápido de la flora bacteriana es muy útil para iniciar el tratamiento con antibióticos.

14.- Se dispone de un conjunto notable de antimicrobianos para uso clínico; pero es necesario saber cómo actúan para utilizarlos de manera adecuada. El antimicrobiano óptimo es aquél que es completamente específico para el microorganismo y carece de toxicidad para el huésped. Desde el punto de vista teórico, los bactericidas deben ser más eficaces que los bacteriostáticos, aunque en muchos casos esta superioridad no se observa.

15.- Los microorganismos anaerobios son invariablemente resistentes a los aminoglucósidos. La penicilina G es un fármaco de elección para todas las infecciones anaeróbicas, excepto contra las causadas por Bacteroides fragilis. El metronidazol es muy activo también contra todas las bacterias anaerobias, excepto contra ciertas cepas de cocos microaerófilos. La clindamicina se ha seleccionado como el antibiótico más adecuado para cualquier infección anaeróbica, incluyendo a aquéllas causadas por Bacteroides fragilis. Sin embargo, ciertos Clostridia (excepto Clostridium perfringens), son resistentes.

16.- Estimo que el aborto, especialmente cuando es provocado y se hace séptico, constituye un grave problema de salud pública, una verdadera "enfermedad social", a la que debe pres

tarse atención. Su magnitud supera con mucho, aparentemente, a la de la mortalidad infantil. Las autoridades sanitarias - deben emprender los estudios necesarios para conocer su incidencia y proceder, desde luego a su prevención, especialmente, por medio de la educación sanitaria.

## CAPITULO 9

### BIBLIOGRAFIA .-

- 1.- AARNOUDE J.G. et. al. : Do anaerobes cause urinary tract infections ? Lancet 16; 1(8164):368, (1980).
- 2.- ALDAMA A.: El aborto provocado, problema de Salud Pública. Higiene 14:428, (1962).
- 3.- ALDAMA C.P. y ALPIZAR E.S.: El aborto Séptico. X Aniversario del Hosp. Ginec. y Obst. C.M.N. (Mayo 1971).
- 4.- ALVAREZ BRAVO.: Mortalidad Materna. Gac. Méd. Méx. 100: 555, (1970).
- 5.- AGUIRRE Z.: Epidemiología del aborto ilegal. Memorias de la III Jornada Médica Bienal I.M.S.S. (1968).
- 6.- ANDRAS, KLINGER.: Hungarian Central Office of Statistics Family Planning, 465 Cap. 39, Chicago University Press, (1979).
- 7.- ANSBACHER R., BOYSON W.A.: Sterility of the uterine cavity. Amer. J. Obst. Gynec. 99:394, (1967).
- 8.- ARMIJO R. y col.: Epidemiología del aborto en Santiago. Informe Preliminar, (Marzo 1962).
- 9.- BARTLETT J.G., ONDERDONK A. A., DRUDE E., GOLDSTEIN C.: Quantitative bacteriology of the cervical flora. J. Infect. Dis. 136:271, (1979).
- 10.- BARTLETT J.G.: Infecciones anaerobias de la pelvis. Clin. Obst. y Ginec. Vol. 2, pág. 359, (1979).
- 11.- BERCY J.: Haemophilus influenzae in septic abortion. Lancet 1:119, (1973).
- 12.- BLAIR W.: Abortion and the status of women. Inquiry 9(1): 28, (Feb. 1979).
- 13.- BORNER J.J., KOENING H. G. and GOODMAN J.S.: Bacteremic Bacteroides infections. Ann. Intern Med. 73:537, (1970).

- 14.- BOER H., THOMPSON R. J., MONIF G. R. G.: Cul-de-sac isolates from patients with endometritis-salpingitis-peritonitis. Am. J. Obstet. Gynecol. 126:158 (1976).
- 15.- BONONO A. et. al.: Septic shock in pregnancy. Minerva - Gynecol. 31(7-8):523-9 (1979).
- 16.- BOTES M.: Septic Abortion and shock. S. Afr. Med. J. 47: 432, (1973).
- 17.- BRAVO S.J. Y CINCO E. G.: Flora bacteriana en Ginecología y Obstetricia. Ginec. Obstet. Méx. 41:245, (1977).
- 18.- BREEN J. L., PERAGLIE B. R. and CATERINI H. R.: Aggressive management of incomplete abortion. In Scientific Exhibit. AMA. San Francisco, (1978).
- 19.- BRITZ M. I.: Resistance to Chloramphenicol and Metronidazole in anaerobic bacteria. J. Antimicrob. Chemother. 8:suppl. D:49-57, (1981).
- 20.- BUSTAMANTE J.: Pérdida gestacional por aborto en el Hospital de Maternidad de San Salvador, presentado en el IX Congreso de Centroamérica, Costa Rica, (Nov. 1978).
- 21.- BUTLER H. M. et. al.: Bacteriological studies of Clostridium welchii infections in man. Srg. Gynecol. Obstet. - 81(475), (1945).
- 22.- BUTLER T. et. al.: Spontaneous bacterial peritonitis due to Clostridium tertium. Gastroenterology 82(1):133-38, (1982).
- 23.- CALDERONE M. S.: Abortion in the United States. Harper and Brothers and Paul B. Hoeber. Inc., New York, (1968).
- 24.- CARTER B., JONES C. P.: Bacteroides infections in obstetrics and Gynecology. Obstet. and Gynec. 1:491, (1973).
- 25.- CASTELAZO AYALA L.: Aborto Séptico. Ginec. y Obst. de México Vol. 22:1125, (1967).
- 26.- CAVANAGH D. y MCLEOD A. C. W.: Septic shock in Obstetrics and Gynecology. Major problems in Obstetrics and Gynecology. Vol. 11 Philadelphia. WB Saunders Co. (1977).

- 27.- CERVANTES L. y RIVERA D. J.: Estudio para la evaluación de abortos en México. 2333/2. El médico 10:70. (1973).
- 28.- CLARK G. E. and WIERSMA A. F.: Bacteroides infections of female genital tract. Am. J. Obstet. and Gynecol. 63:371, (1982).
- 29.- COLEMAN E. D.: Septic shock in pregnancy. Obst. and Gynec. 24:895, (1964).
- 30.- COLLINS C. G.: Suppurative pelvic thrombophlebitis Am. J. Obstet. Gynecol. 108:681, (1970).
- 31.- CRUMPLIN G. C., SMITH J. T.: Nalidixic acid: An Antibacterial paradox. Antimicrob. Agents Chemother. 8:251, (1975).
- 32.- CHANEY N. D.: Clostridium infection in mother and infant. Am. J. Dis. Child. 134(12):1175-6, (1980).
- 33.- CHERRY S. H., FILLER M., HARVEY H.: Lisozyme content of amniotic fluid. Am. J. Obstet. Gynecol. 116:639, (1973).
- 34.- CHOW A. W., MARSHALL J. R., GUZEAL H.: The microbiology of septic abortion. Proceedings of the Fifteenth Interscience conference on Antimicrobial Agents Chemotherapy. (1975).
- 35.- CODIGO CIVIL PARA EL DISTRITO FEDERAL. Libro Primero. De las personas físicas. Cuadragésimonovena Edición. Ed. PORRUA S.A. México, (1981).
- 36.- CODIGO PENAL PARA EL DISTRITO FEDERAL. Capítulo VI, Aborto. Trigésimonovena Edición. Ed. PORRUA S.A. México, (1984).
- 37.- DAUM R. S., et. al.: Bacterial sepsis in the newborn. Clin. Obstet. Gynecol. 22(2):385, (1979).
- 38.- DE ALVAREZ R. M. y WALTER D. F.: Management of postabortal sepsis and acute renal failure due to Clostridium Welchii. Obst. and Gynec. 11:280, (1968).
- 39.- DEANE R. M. y RUSELL K. P.: Enterobacillary septicemia and bacterial shock in septic abortion. Am. J. Obstet. and Gynec. 79:528, (1968).

- 40.- DE CENSO J. A.: Endotoxin shock. *Obst. and Gynec.* 22:8\_ (1968).
- 41.- DECKER W. H., HALL W.: Treatment of abortions infected with Clostridium welchii. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 95: - 394-399, (1966).
- 42.- DEHANN M. R., METZLOR M. C.: Pharmac cinetic studies of clindamycin phosphate. *J. Clin. Pharm.* 13:190, (1973).
- 43.- DOUGLAS G. W.: The demoststration of endotoxin in the circulating blood of patients with septic abortion. *Amer. J. Obst. and Gynec.* 87:780, (1966).
- 44.- DICKMAN M. D., et. al.: Compact anaerobic glove box for hospitals and research laboratories. *J. Clin. Microbiol.* 9(2):294-6, (1979).
- 45.- DORMAN K. J., et. al.: Toxic shock syndrome in the post-operative patient. *Surg. Gynecol. Obstet.* 154(1):65-8, (1982).
- 46.- ESTADISTICAS DE LOS HOSPITALES. Secretaría de Salubridad y Asistencia. México 1962-1978.
- 47.- FASS R. J., RUIZ E. E. y GRARDNER W. C.: Clindamycin and gentamicin for anaerobic and aerobic sepsis. *Arch. Intern. Med.* 137:28-29, (1977).
- 48.- FERGUSON D. A. y CUMMIS Jr.: Nutritional requeriments of anaerobic coryneformes. *J. Bacteriol.* 135:858, (1978).
- 49.- FINEGOLD S. M.: Anaerobic bacteria in Human Disease. New York, Academic Press. (1977).
- 50.- FINEGOLD S. M., CYNTHIA T. BARRETT, M.D., CHARLES R. BRINKMAN, W.J. MARTIN : Aerobic and anaerobic bacterial flora of the maternal cervix. A prospective study. *Pediatrics.* Vol. 63:3, (1979).
- 51.- FINEGOLD S. M. y SUTTER V.: Manual de Bacteriología anaeróbica. Ed. Médica Panamericana. Buenos Aires, (1978).
- 52.- FINLAND M., DUBLIN T. D.: Pneumococcus pneumoniae complicating pregnancy and the puerperium. *J.A.M.A.* 112:1027, (1939).

- 53.- FLEMING M. P.: Transport of swabs for bacteriology. *Vet. Rec.* 103(20):453, (Nov. 1978).
- 54.- FLOREK E. N.: Endotoxin shock in pregnancy. *Gynaecologia*. (Basel) 157:302, (1964).
- 55.- FOREMAN H., et. al.: Intrauterine device usage and fetal loss. *Obstet. Gynecol.* 58(6):669-77, (1981).
- 56.- GALASK R. P., SNYDER I. S.: Antimicrobial factors in amniotic fluid. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 106:59, (1978).
- 57.- GALE E. C., CUNDLIFFE E., REYNOLDS P.E.: The molecular basis of antibiotic action, New York, Wiley, (1973).
- 58.- GALL S. A.: The efficacy of prophylactic antibiotic in cesarean section. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 134(5):506-11, (1979).
- 59.- GELB A. F. y SELIGMAN S. J.: Bacteroidaceae bacteremia. *J.A.M.A.* 212:1038, (1970).
- 60.- GELLERT M., O'DEA M. H.: Novobiocin and coumermycin inhibit DNA gyrase. *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.* 73:4474, (1976).
- 61.- GIBBS B. M., HIRSCH A.: Spore formation by Clostridium species in an artificial medium. *J. Appl. Bact.* 19:129, (1956).
- 62.- GIBBS R. S.: Treatment of refractory postpartum fever. *Clin. Obstet. Gynecol.* 19:83-95, (1976).
- 63.- GODSICK W. H., HERMAN H. L., JONAS G. and LESTER F.: Uterine gas gangrene. *Obstet. and Gynec.* 3:408, (1964).
- 64.- GOPLERUDE C. P., OHMM. J., GALASK R. P.: Aerobic and anaerobic flora of the cervix during pregnancy and the puerperium. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 126:858, (1976).
- 65.- GOSSELIN O.: Etude de l'invasion microbienne de oeuf au cours de travail par la ponction abdominale du liquide amniotique. *Medecine (Balt.)* 17:1600, (1977).

- 66.- GORBACH S. L., MENDA H. B.: Anaerobic Infections. Ann. Intern. Med. 83:377, (1975).
- 67.- GREEN S. L., et. al.: Evidence for postpartum toxic shock syndrome in a mother-infant pair. Am. J. Med. 72(1): 169-72, (1982).
- 68.- GUNN G. C., MISHELL J. R., MORTON D. G.: Premature rupture of the membranes. Am. J. Obstet. Gynecol. 106:569, (1970).
- 69.- HARMSSEN H.: International Planned Parenthood Region for Europe, Near East and Africa. Tercer Congreso celebrado en Varsovia, Polonia en junio de 1962, (1962).
- 70.- HALDANE E. V. and VAN ROOYEN C. E.: Treatment of severe infections with Bacteroides sp using parenteral clindamycin. Can. Med. Assoc. J. 107:1177, (1972).
- 71.- HASH J. H.: Antibiotic mechanisms. Ann. Rev. Pharmacol. 12:35, (1972).
- 72.- HINSHAW L. B. : Vascular changes associated with the development of irreversible endotoxin shock. Am. J. Physiol. 202:103, (1968).
- 73.- HITE K. E., HESSELTINE J. B. and GOLDSTEIN L. A.: A study of the bacterial flora of the normal and pathologic vagina and uterus. Amer. J. Obstet. Gynecol. 53:233 (1947).
- 74.- HOLDEMAN L. V. and MOORE W. C.: Anaerobe Laboratory Manual. Blacksburg, Va. Virginia Polytechnic Institute, (1977).
- 75.- HOPPES W. L. et al.: Radioimmunoassay for Bacteroides fragilis infections. J. Clin. Microbiol. 12(2):205-7, (1980).
- 76.- HURLEY F., STANLEY V. C., LEASK B.G.S. Microflora of the vagina during pregnancy. New York, Academic Press, (1974).

- 77.- ITURRIAGA RUIZ et. al.: Reduction of maternal mortality due to post-abortion septic shock by medical and surgical treatment. Rev. Chil. Obstet. Ginecol. 43(6):330, (1978).
- 78.- JAMES S. GORDON, ANTHONY J. SBARRA : Incidence, technique of isolation and treatment of group B Streptococci in obstetrics patients. AM, J. Obstet. Gynecol. 126:1023, (1976).
- 79.- JANOVSKI N. A., WEINER L. and OBER W. B.: Soap intoxication following criminal abortion. New York State. J. Med. 63:1463, (1973).
- 80.- JOINER K. et. al.: Comparative efficacy of 10 antimicrobial agents in experimental infections with Bacteroides fragilis. J. Infect. Dis. 145(4):561-8, (1982).
- 81.- JONES E., CURZEN P.: The immunological reactivity of maternal lymphocytes in pregnancy. J. Obstet. Gynaecol. Br. Common 80:608, (1973).
- 82.- JONES W. R.: Septic abortion: New aspects of management. J. Med. Aus. 2:195, (1967).
- 83.- KASPER D. L.: The polysaccharide capsule of Bacteroides fragilis, subspecies fragilis. Immunochemical and morphologica definition. J. Infect. Dis. 133:79, (1976).
- 84.- KITZMILLER J. L., HIGBY S., LUCAS W.E.: Retarded growth of E. coli in amniotic fluid. Obstet. Gynec. 41:38, -- (1973).
- 85.- KNAPP R. CH., PLATT M. A. and DOUGLAS R. G.: Septic abortion ten year analysis at the New York Hospital. Obstet. and Gynec. 15:344, (1970).
- 86.- KOTLER BRAJTTBURG, PRICE J.: Molecular basis for the selective toxicith of amphotericin B for yeast and filamentous fungi for animal cells. Antimicrob. Agents Chemother. -- 5:377, (1974).

- 87.- LARSEN B., SNYDER I. S., GALASK R. P.: Bacterial growth inhibition by amniotic fluid. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 119:492, (1974)
- 88.- LASCURAIN O. A., CINCO E. G., HERNANDEZ F.: La clindamicina en el tratamiento de las infecciones por anaerobios en Obstetricia. *Ginec. Obstet. Méx.* 43:259, (1978).
- 89.- LEDGER WILLIAMS J.: Infecciones bacterianas que complican el embarazo. Riesgo alto en Obstetricia. *Clin. Obstet. y Ginecol.* Vol. 2:487, (1979).
- 90.- LEDGER W. J., FACOG and KATHLEEN ANN HACKETT.: Significance of Clostridia in the female reproductive tract. - *Obstet. and Gynec.* 41:4, (1973).
- 91.- LEDGER W. J., NAKAMURA R. M.: Measurement of infectious disease morbidity in Obstetrics and Gynecology. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 126: 1-6, (1976).
- 92.- LESLIE A. WALTON : Estudio sobre abortos en el Hospital Kings County. *Clin. Obstet. y Ginec.* Pág. 149 (Marzo, 1971).
- 93.- LEVISON M. E.: In vitro and clinical efficacy of endemic in the treatment of infections due to an anaerobic bacteria. *J. Infect. Dis. (Suplement)* 135:49, (1977).
- 94.- LILLEHEI R. C.: Shock and hipotension. Pathogenesis and treatment. Edited by Lewis C. Mills. Hemodynamic changes in endotoxin. 442, (1965).
- 95.- LIGUORI A. A.: Hacia un cristianismo adulto. *Excelsior.* 10 de junio (1968).
- 96.- LONGERHEAM J. K. and DUNKLE L. M.: Anaerobic infections in children. A prospective study. *Pediatrics* 57:311, (1978).
- 97.- LOPEZ O. ETELBERTO, DOMINGUEZ H. ERMIDA, RUIZ V. VICTOR: Valor de la amoxicilina y de la ampicilina en el trata-

- miento del aborto séptico. Ginec. Obstet. Méx. 43:256, (1978).
- 98.- LORIAN V.: The mode of action of antibiotics on Gram negative bacilli. Arch. Intern. Med. 128:623, (1971).
- 99.- MAC KENSIE I.: Bacteroides bacteremia in surgical patients. Br. J. Surg. 61:288, (1974).
- 100.- MC FEE G. J.: Anemia: Complicación de riesgo alto en embarazo. Clin. Obstet. Gynecol. 6:153, (1973).
- 101.- MAROULIS G. H., BUCKLEY R. H.: Serum immunoglobulin concentration during normal pregnancy. Am. J. Obstet. Gynecol. 109:971, (1971).
- 102.- MARTIN W. J., GARDNER M. and WASHINGTON J. A.: In vitro antimicrobial susceptibility of anaerobic bacteria isolated from clinical specimens. Antimicrob. Ag. Chemother. 1:148, (1972).
- 103.- MATEOS C. M.: Estudio comparativo de los contraceptivos intrauterinos en diferentes niveles socioeconómicos. Ix tapan de la Sal. III Reunión Anual de la Asociación Mexicana para estudios de la Fertilidad y Reproducción Humana. (Julio 1965).
- 104.- MATEOS F. M.: El aborto provocado como problema de Salud pública. XVII Asamblea Nacional de Cirujanos (1966).
- 105.- MENA E., THOMPSON I. S. y ARMFIELD A. Y.: Evaluations of Port a Cul transport system for protection of bacteria anaerobic. J. Clin. Microbiol. 8:28, (1978).
- 106.- MIGUELEZ A. C.: Código de Derecho Canónico. 850, 2350, (1951).
- 107.- MITCHELL C. W., MCRIPLEY R. J.: The role of the phagocyte in host-parasite interaction. Am. J. Obstet. Gynecol. 96:687, (1970).

- 108.- MOELLERING ROBERT C.: Mecanismo de acción de los antimicrobianos. Clin. Obstet. y Gynecol. 2:285, (1979).
- 109.- MORGAN T., HESSER J. and PEXLO M.: Bacterial flora in endometritis, salpingitis following cesarian section: A new technique for microbiological sampling. Proceedings of the Fifteenth Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. p. 224, (1975).
- 110.- MORITZ C. R. y THOMPSON N. J.: Septic abortion. Am. J. Obstet. and Gynec. 95:46, (1966).
- 111.- NAVA Y SANCHEZ NAVARRETE.: Tromboflebitis pélvica. Ginec. obstet. Méx. 49(293):163, (1981).
- 112.- NEARY M. P., ALLEN J., OKUBADEGO O. A.: Preoperative vaginal bacteria and postoperative infections in gynecological patients. Lancet 2:1291, (1978).
- 113.- NORDEN C. W. : Septicemia. Ann. Intern. Med. 71:789, (1969).
- 114.- NOVAK R. E., JONES S. C., HONES W. H.: Pelvic Infections. Gynecology 2da. Edición. Baltimore. The Williams and Wilkins Company. (1970).
- 115.- OHM M. J., GALASK R. P.: The effect of antimicrobial prophylaxis on patients undergoing vaginal operations. Am. J. Obstet. Gynecol. 123:597, (1975).
- 116.- OLIN D. B., ANDERSON R. J., SHAFER L. A. and FINLAND M.: Septicemia in renal transplant recipients. Arch. Surg. - 106:692, (1973).
- 117.- O'NEILL R. T., SCHWARTZ B. H.: Clostridial organisms in septic abortions. Obstet. Gynecol. 35:458, (1979).
- 118.- PAAVONEN J. et. al.: Susceptibility of abortion patients to infection: correlation to cervical flora. Int. J. Gynecol. Obstet. 18(1):44-7, (1980).

- 119.- PEARSON H. E. and ANDERSON G. V.: Perinatal deaths associated with Bacteroides infections. Obstet. Gynecol. - 30:48, (1967).
- 120.- PRITCHARD J. A., WHALEY P. J.: Abortion complicated by Clostridium perfringens infection. Am. J. Obstet. Gynecol. 111:484-492, (1977).
- 121.- RAMIREZ S. E., ORTIZ DE LA PEÑA R.: Choque endotóxico. - Memoria de la V Jornada Médica Bienal 391, (1972).
- 122.- REICH R. M.: Management of septic shock. J.A.M.A. 23:30; 243(20):2029, (1980).
- 123.- REITE A. M., LEDJER W. J., HEADINGTON J. T.: The surveillance of infection of an inpatient gynecologic service. Am. J. Obstet. Gynecol. 113:662, (1972).
- 124.- ROBERTS R. B.: Fever and bacteremia associated with hypertonic saline abortion. Obstet. Gynecol. 39:673, - - (1978).
- 125.- ROSEMBLANT S. J. and FAILLON A.: Comparasion of method for isolations at anaerobic bacteria from clinical specimens. Appl. Microbiol. 25:77-85, (1978).
- 126.- ROTHERAM E. B., SCHICK S. F.: Nonclostridial anaerobic bacteremia in septic abortion. Am. J. Med. 46:80, (1969).
- 127.- ROYAL VICTORIA HOSPITAL, Comunicación Personal del Dr. - Thomas Primrose. Montreal, Canada, (1979).
- 128.- SANCHEZ V. J.: El aborto, el Médico ante la Ley. Rev. - El Médico, 12:4, (1972).
- 129.- SCHOTTMULLER H.: Anaeroben in der pathologie insbesondere bei puerperalen. Erktenkungen Mitt. Grenz. Med. 21: 450, (1970).
- 130.- SCHUMACHER G. F., KIM M. H., DUPON C.: inmunoglobulins, -

- proteinase inhibitors, albumin, and lysozyme in human -- cervical mucus. Am. J. Obstet. Gynecol. 129:629, (1977).
- 131.- SCHWARZ R. H.: Review of 12 deaths ocuring in abortion - with endotoxin shock. Obstet. and Gynec. 26:767, (1965).
- 132.- SEBALD MLE.: Técnicas en Bacteriología II. Anaerobios. - Editorial J.I.M.S. Barcelona, España (1977).
- 133.- SHRELKANSKAS A. J., WILSON B. S. and DRAY S.: Inversion - of levels of human T and B cells in early pregnancy. Natu re 258:331, (1975).
- 134.- SHUBECK F., BENSON R. C. and CLARCK W. W.: Fetal hazard - after rupture of the membranes. Obstet. Gynecol. 28:22, (1979).
- 135.- SCHLIEVERT P. J., GALASK R. P.: Bacterial inhibition by - amniotic fluid. Am. J. Obstet. Gynecol. 125:899, (1976).
- 136.- SMITH J. W., SOUTHERN P. M., LEHMANN J. D.: Bacteremia in septic abortion. Complications and treatment. Obstet. Gy necol. 25:704, (1978).
- 137.- SONNENWIRTH A. C. and ROSEBURY T.: Hemmagglutination and gel-diffusion with so-called Bacteroides antigens. Bact. Proc. 90, (1960).
- 138.- SOTO R. F.: Use of amoxicillin in treatment of patient - with septic abortion. J: Infect. Dis. 129:216, (1974).
- 139.- STEEWORT G. K.: Therapeutic abortion in California. Obs- tet. Gynec. 37:510, (1979).
- 140.- STROMINGER J. L.: The actions of penicillin and other an- tibiotics on bacterial cell wall synthesis. Hohns Hopkins Med. J. 133:63, (1978).
- 141.- SUTTER V. L. and FINEGOLD S. M.: Bacterias anaerólicas, - su reconocimiento e importancia en el Laboratorio clínico.

Reimpresión de avances en Patología Clínica. Vol. V. Grume y Stratton, Inc. pág. 1-19, (1973).

- 142.- SUTTER V. L. and FINEGOLD S. M. : Manual de Bacteriología anaeróbica. Editorial Médica Panamericana S.A., (1978).
- 143.- SUTTER V. L. and FINEGOLD S. M.: Susceptibility of anaerobic bacteria to 23 antimicrobial agents. Antimicrob. - Agents Chemother. 10:736, (1976).
- 144.- SWEET I. R.: Anaerobic infections of the female genital tract. Am. J. Obstet. Gynecol. 12:891, (1975).
- 145.- TAYLOR H. A., BRADFORD S.A., PATTERSON S. P.: Gonococcal arthritis in pregnancy. Obstet. Gynecol. 27:776, (1966).
- 146.- TAYLLY F. P., BARTLETT J. G., GORBACH S.: A practical - approach to anaerobic bacteriology for clinical laboratories. Technical Improvement Service, American Society of Clinical Pathologists. 20:42, (1975).
- 147.- THADEPALLI H., GORBACH S. L.: Anaerobic infections of - the female genital tract. Bacteriologic and therapeutic aspects. Am. J. Obstet. Gynecol. 117:1034, (1973).
- 148.- THOMAS L.: Mechanisms involved in tissue damage by the - endotoxins of Gram negative bacteria. H. Sherwood Lawrence Harper and brothers. (1970).
- 149.- ULENE A. L., SEWARD P. N., BALLARD C. A.: The effect of legal abortion on the rate of septic abortion at a large county Hospital. Am. J. Obstet. Gynecol. 115:335, (1973).
- 150.- VITAL STATISTICS. Special Reports: Maternal Mortality. - 46:437, (1977).
- 151.- WILLIS A. T., BULLEN C. L., FERGUSON I. R.: Metronidazole in the prevention and treatment of Bacteroides infections in gynaecological patients. Lancet 2:1540, (1974).