

# Papel de las bacterias grampositivas en la infección intraabdominal

Almudena Burillo<sup>a</sup> y Emilio Bouza<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Microbiología Clínica. Hospital Madrid Norte-Sanchinarro. Madrid. España.

<sup>b</sup>Servicio de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Universidad Complutense de Madrid. Madrid. España.

**El papel que las bacterias grampositivas desempeñan como agentes causales de la infección intraabdominal es muy variable. Depende básicamente de la situación de base del paciente, del lugar de adquisición de la enfermedad, de su tiempo de evolución y del tratamiento antimicrobiano previo administrado. Depende igualmente de la localización y el tipo de infección. No cabe duda que los microorganismos grampositivos aerobios y facultativos constituyen la causa o parte de la causa de una alta proporción de dichas infecciones y que con frecuencia dichos microorganismos tienen mecanismos de resistencia que les hacen difícilmente tratables con antimicrobianos convencionales. El papel, en esas circunstancias, de fármacos como linezolid, ertapenem, tigeciclina y daptomicina está todavía poco estudiado. Se dispone de datos sólo para algunos de los fármacos y sólo en algunas de las indicaciones, y es evidente que se precisa más información en muchas circunstancias. Es indudable, sin embargo, que dichos antibacterianos van a tener un papel relevante en el futuro en el tratamiento de algunas infecciones intraabdominales, particularmente, en las producidas por microorganismos multirresistentes y difíciles de tratar con terapia convencional.**

**Palabras clave:** Infección intraabdominal. Peritonitis. Peritonitis bacteriana espontánea. Peritonitis secundaria. Peritonitis terciaria. Multirresistencia.

Role of Gram-positive bacteria in intra-abdominal infections

**The role played by Gram-positive bacteria as causal agents of intra-abdominal infection is highly variable, depending mainly on the patient's underlying situation, where the infection is acquired, the time since onset, and prior antibiotic therapy. Localization and type of infection are also important. There is no doubt that aerobic and facultative Gram-positive microorganisms are**

**undoubtedly the cause or part of the cause of a high proportion of these infections and that these microorganisms frequently have resistance mechanisms that hamper treatment with conventional antimicrobial agents. The role of drugs such as linezolid, ertapenem, tigecycline and daptomycin in these circumstances has been little studied. Data are available for only a few drugs and some of the indications and in many circumstances further information is evidently required. Undoubtedly, however, these antibacterial agents will play an important role in the future in the treatment of some intra-abdominal infections, particularly those produced by multiresistant microorganisms that are hard to treat with conventional therapy.**

**Key words:** Intra-abdominal infection. Peritonitis. Spontaneous bacterial peritonitis. Secondary peritonitis. Tertiary peritonitis. Drug resistance, multiple.

## Introducción

La infección intraabdominal es una de las causas más frecuentes de abdomen agudo y su incidencia aumenta con la edad y el número de enfermedades concomitantes. Enfermedades comunes como la coledocistitis afectan ya al 5-10% de la población, aunque únicamente el 1-3% desarrollará colecistitis aguda<sup>1-3</sup>. La incidencia de apendicitis aguda es del 7%<sup>4</sup> y la enfermedad diverticular afecta al 50% de la población mayor de 70 años<sup>5</sup>.

En 1987, cirujanos e investigadores de todo el mundo se reunieron en el Congreso Internacional sobre Infecciones Intraabdominales en Hamburgo (Alemania) para definir unos estándares comunes en este campo. Entre estos estándares se incluyeron definiciones, índices para evaluar la gravedad de la infección, clasificaciones y opciones de tratamiento<sup>6</sup>.

La infección intraabdominal incluye entidades como la peritonitis primaria, secundaria y terciaria. La peritonitis primaria es una infección difusa primordial de la cavidad peritoneal que no tiene su origen en otras infecciones intraabdominales. La peritonitis secundaria tiene su origen en la perforación macroscópica o la permeación microscópica de una víscera abdominal infectada o necrosada. La peritonitis terciaria hace referencia a la persistencia y sobreinfección de una peritonitis secundaria por fallo del tratamiento antimicrobiano previo (tabla 1).

Correspondencia: Dr. E. Bouza.  
Servicio de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas.  
Hospital General Universitario Gregorio Marañón.  
Dr. Esquerdo, 46. 28007 Madrid. España.  
E-mail: ebouza@microb.net

TABLA 1. Clasificación de la infección intraabdominal

1. Peritonitis primaria Peritonitis bacteriana difusa sin perforación de una víscera intraabdominal hueca	1.1. Peritonitis espontánea en niños 1.2. Peritonitis espontánea en adultos 1.3. Peritonitis en pacientes en DPCA 1.4. Peritonitis granulomatosa (p. ej., tuberculosa)
2. Peritonitis secundaria Peritonitis abscesificada (localizada) o difusa que se origina por una rotura o defecto en una víscera abdominal	2.1. Peritonitis posperforación aguda –Gastrointestinal –Isquemia intestinal –Pelvipertonitis –Necrosis pancreática infectada –Otras 2.2. Peritonitis posquirúrgica –Dehiscencia de la anastomosis –Perforación accidental con desvascularización 2.3. Peritonitis postraumática –Tras un traumatismo abdominal no penetrante –Tras un traumatismo abdominal penetrante
3. Peritonitis terciaria Síndrome de tipo peritonitis-like que ocurre tardíamente por alteraciones en la respuesta inmunológica del huésped	3.1. Peritonitis con cultivo negativo 3.2. Peritonitis por hongos 3.3. Peritonitis con microorganismos de baja patogenicidad y frecuentemente multirresistentes

DPCA: diálisis peritoneal continua ambulatoria.

A lo largo de este capítulo revisaremos brevemente el papel que los microorganismos grampositivos, aerobios y anaerobios facultativos, desempeñan en la etiología de las infecciones intraabdominales más frecuentes, la necesidad de incluir fármacos con espectro frente a dichos grampositivos en el tratamiento de las distintas entidades, las consecuencias de tratar o no tratar la presencia de *Enterococcus* en algunas situaciones, y los datos disponibles sobre el empleo de fármacos con actividad frente a grampositivos de reciente introducción en este contexto. Consideramos entre dichos fármacos a linezolid, ertapenem, tigeciclina y daptomicina.

## Microorganismos grampositivos y peritonitis primaria

La peritonitis primaria consiste en un grupo de enfermedades de diferente etiología que tienen en común la infección de la cavidad peritoneal sin foco aparente. Su frecuencia en niños ha disminuido mucho, pero ocurre particularmente en los que tienen cirrosis posnecrótica, síndrome nefrótico e, incluso, infecciones urinarias<sup>7</sup>. En adultos, se presenta sobre todo en pacientes con cirrosis y/o ascitis.

La peritonitis bacteriana espontánea (PBE) suele ser monomicrobiana (92%). En niños se debe principalmente a *Streptococcus pneumoniae* y *Streptococcus pyogenes*, y en los últimos años se ha observado un aumento de enterobacterias y estafilococos<sup>8</sup>. En adultos cirróticos se debe a enterobacterias en el 69-75% de los casos<sup>9,10</sup>. Predomina *Escherichia coli* (50%), seguida de *Klebsiella pneumoniae*, y los grampositivos representan el 25% de todos los microorganismos, con un predominio de *S. pneumoniae* y otros estreptococos. Dado que se trata de una enfermedad con carga bacteriana baja, el rendimiento del cultivo mejora cuando se cultivan cantidades mayores de líquido ascítico introduciendo la muestra en frascos de hemocultivos<sup>11</sup>. *Staphylococcus aureus* se aísla sólo en el 2-4% de los casos, sobre todo si el paciente tiene una hernia umbi-

lical erosionada<sup>9</sup>. En pacientes con PBE no suelen aislarse microorganismos microaerófilos ni anaerobios<sup>12</sup>.

En pacientes que reciben quinolonas como profilaxis de la PBE se observa una tendencia al aumento de los grampositivos como agentes causales (hasta el 59%)<sup>13</sup>.

Se han comunicado casos de peritonitis primarias por microorganismos de baja patogenicidad, como *Candida* o estafilococos coagulasa negativos, en pacientes con alteraciones inmunitarias graves<sup>14</sup>.

## Tratamiento empírico habitual

En la actualidad se prefiere el empleo de una cefalosporina de tercera generación. Otras alternativas son las penicilinas de amplio espectro, asociadas con inhibidores de betalactamasas, los carbapenémicos o las nuevas fluoroquinolonas<sup>7</sup>. El aumento reciente de las cepas de *E. coli* y otras enterobacterias resistentes a cefalosporinas de tercera generación en nuestro medio (por producción de betalactamasas de espectro extendido) o a quinolonas, debe hacer revisar las recomendaciones de tratamiento empírico de la PBE.

Dada la baja frecuencia del aislamiento de *Enterococcus* spp. en la PBE, no se recomienda ampliar la cobertura antibiótica empírica para incluirlo<sup>15</sup>.

Se realizó una búsqueda bibliográfica en Medline hasta julio de 2007 ([primary peritonitis OR spontaneous bacterial peritonitis] AND [linezolid OR ertapenem OR tigecycline OR daptomycin]), sin que se hayan encontrado referencias sobre el uso de estos fármacos en pacientes con PBE.

Las recomendaciones de tratamiento empírico se recogen en la tabla 2.

## Peritonitis secundaria y microorganismos grampositivos

Su mecanismo patogénico más frecuente es la salida del contenido intestinal a la cavidad peritoneal secundariamente a la pérdida de integridad de la barrera mucosa. Un foco séptico intraabdominal puede evolucionar fundamentalmente o bien a la producción de una peritonitis difusa o a la

TABLA 2. Indicación de fármacos para el tratamiento empírico de los episodios más frecuentes de infección intraabdominal

Tratamiento	Peritonitis primaria	Peritonitis secundaria de origen comunitario Sin factores de riesgo <sup>c</sup>	Peritonitis secundaria de origen comunitario Con factores de riesgo <sup>d</sup>	Peritonitis secundaria comunitaria grave <sup>e</sup> o de origen hospitalario en enfermo inmunodeprimido o que ha recibido antibióticos <sup>e</sup>	Peritonitis terciaria	Peritonitis en pacientes en DPCA <sup>f</sup>
Primario	Cefalosporina de tercera generación o carbapenémico <sup>a</sup>	Amoxicilina-clavulánico o cefalosporina de tercera generación + metronidazol	Piperacilina-tazobactam o cefalosporina de cuarta generación + metronidazol ± ampicilina	Carbapenémico o piperacilina-tazobactam ± amikacina	Añadir glucopéptido o linezolid ± fluconazol	Glucopéptido + cefalosporina de tercera o cuarta generación
Alternativo	Amoxicilina-clavulánico o fluoroquinolona <sup>b</sup>	Ertapenem	Tigeciclina	—	—	Linezolid + cefalosporina de tercera o cuarta generación
En estudio	—	—	—	Tigeciclina	—	Daptomicina

<sup>a</sup>En pacientes con factores de riesgo de infección por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido.

<sup>b</sup>En alérgicos a betalactámicos. No usar en pacientes en profilaxis previa con quinolonas.

<sup>c</sup>Los factores de riesgo incluyen edad > 65 años, desnutrición, presencia de comorbilidad (insuficiencia cardíaca, diabetes, cirrosis hepática, insuficiencia renal crónica), peritonitis de más de 24 h de evolución.

<sup>d</sup>APACHE ≥ 15.

<sup>e</sup>Antibióticos de amplio espectro durante más de 72 h antes del inicio de la peritonitis.

<sup>f</sup>DPCA: diálisis peritoneal continua ambulatoria.

Modificada de Tellado JM et al<sup>21</sup>.

compartimentalización y la formación de abscesos. Se trata de infecciones característicamente producidas por flora mixta polimicrobiana con la participación de bacterias aerobias y anaerobias. En enfermos con peritonitis secundaria se aíslan una media de 4,5 especies bacterianas diferentes (intervalo, 1-12), con 2,5 especies anaerobias y 2 aerobias o facultativas de media<sup>16,17</sup>. Se aíslan cocos grampositivos aerobios en el 64-77% de las ocasiones<sup>17,18</sup> (tabla 3).

La etiología de la peritonitis secundaria de origen comunitario es distinta de la peritonitis nosocomial y uno de los datos que la distingue es la escasa participación de *Enterococcus* spp. en el primer grupo y su frecuente presencia en el segundo<sup>19</sup>.

En la serie de Montravers et al, los microorganismos grampositivos suponen el 23-27% de los aislados. Dentro de este grupo, los estreptococos suponen el 36-53% de las cepas, los enterococos el 31-44% y los grampositivos anaerobios, el 10-15% del total de grampositivos. Hay factores de riesgo que fa-

vorecen el aislamiento de microorganismos más resistentes, como *Candida*, enterococos, *Enterobacter*, *Serratia*, *Acinetobacter*, *P. aeruginosa* y *S. aureus* resistente a la meticilina (SARM). Estos microorganismos son más frecuentes en infecciones nosocomiales<sup>22</sup>, en pacientes hospitalizados que han recibido antibióticos con anterioridad o con estancias hospitalarias largas<sup>23,24</sup>, en enfermos ingresados en una unidad hospitalaria con una situación endémica o epidémica por alguno de ellos, o si hay el antecedente de colonización o infección previa por estos microorganismos, si bien, en algunas series, parece que también es frecuente aislar *P. aeruginosa* en infecciones comunitarias<sup>25-27</sup>. Lo mismo se ha observado en pacientes graves con una puntuación APACHE II > 15 o con un síndrome de disfunción multiorgánica<sup>28-30</sup>.

### Tratamiento empírico habitual

El tratamiento antimicrobiano de la peritonitis secundaria depende de su naturaleza, localización, tiempo de

TABLA 3. Microorganismos aislados tras laparotomía

Organismo	Solomkin <sup>a</sup>	Mosdell <sup>b</sup>	Organismo	Solomkin <sup>a</sup>	Mosdell <sup>b</sup>
Gramnegativos aerobios y facultativos			Grampositivos aerobios y facultativos		
<i>Escherichia coli</i>	56,8	68,4	Estreptococos	35,8	25,9
<i>Enterobacter</i> spp.	13,5	6,1	Enterococos	23,5	10,5
<i>Klebsiella</i> spp.	15,4	17	<i>S. aureus</i> o <i>S. epidermidis</i>	10,5	10,5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	14,8	19,1	Anaerobios		
<i>Proteus</i> spp.	6,2	2,7	<i>Bacteroides fragilis</i>	22,8	44,5
<i>Serratia marcescens</i>	1,2	4,1	Otros <i>Bacteroides</i>	21	—
<i>Morganella</i> spp.	1,2	—	<i>Clostridium</i> spp.	17,9	5,8
<i>Citrobacter</i> spp.	3,1	3,4	Peptococci/ streptococci	7,4	16
Otros	3,7	7,5	<i>Fusobacterium</i> spp.	6,2	5,1
Levaduras			<i>Lactobacillus</i> spp.	5,6	—
<i>Candida</i> spp.	18,6	4,1	<i>Eubacterium</i> spp.	4,3	—
			Otros	12,4	3,7

<sup>a</sup>Porcentaje de pacientes. <sup>b</sup>Porcentaje de abscesos. Adaptado de Solomkin et al<sup>20</sup> y Mosdell et al<sup>21</sup>.

evolución, lugar de adquisición, antimicrobianos previos recibidos, calidad y eficiencia de la cirugía que se ha practicado al paciente y otros muchos factores. La mayoría está causada por una flora mixta polimicrobiana aerobia y anaerobia. Ambos tipos de microorganismos deben ser considerados para la elección del tratamiento antimicrobiano<sup>31</sup>.

Amoxicilina-ácido clavulánico en monoterapia está recomendado en el tratamiento de la peritonitis secundaria comunitaria no complicada y sin factores de riesgo<sup>31,32</sup>, aunque el porcentaje de cepas de *E. coli* resistentes supera el 10-15% en algunos hospitales.

Otras alternativas son las asociaciones de aminoglucósido o aztreonam o cefalosporina de tercera o cuarta generación o ciprofloxacino, con metronidazol. En los pacientes con factores de riesgo que puedan agravar el pronóstico (p. ej., edad > 65 años, comorbilidad, desnutrición o infección de más de 24 h de evolución) se recomienda la monoterapia con piperacilina-tazobactam o un carbapenémico. Una cobertura antibiótica ampliada, incluidos *Pseudomonas* spp. y *Enterococcus* spp., está indicada en las infecciones nosocomiales, en los enfermos inmunodeprimidos y en los que han recibido antibióticos de amplio espectro durante más de 72 h antes del inicio de la peritonitis<sup>32-36</sup>.

Las recomendaciones de tratamiento empírico se recogen en la tabla 2.

## Papel de *Enterococcus* spp. en la infección abdominal. ¿Cuándo es necesario iniciar un tratamiento empírico?

*Enterococcus* spp. es un comensal del tracto gastrointestinal que posee factores de virulencia que le permiten adherirse a las superficies epiteliales y serosas, y provocar una respuesta inmunológica e inflamatoria.

Se aísla en el 11% de las peritonitis adquiridas en la comunidad, en el 50% de las peritonitis posquirúrgicas y en el 23% de los abscesos intraabdominales, tanto de origen comunitario como nosocomial<sup>37</sup>. Estos episodios de peritonitis son, con una cierta frecuencia, polimicrobianos (5-21%).

*Enterococcus* spp. es un coadyuvante en la formación de abscesos. Los factores de riesgo para el aislamiento de *Enterococcus* spp. en infecciones intraabdominales son la edad avanzada, una puntuación elevada en el APACHE II, la duración de la estancia hospitalaria previa, el aislamiento de un mayor número de cepas de la muestra intraabdominal, el foco anatómico de la infección y la aparición de peritonitis tras la cirugía abdominal previa<sup>37-39</sup>.

La relevancia clínica del aislamiento de *Enterococcus* spp. en estas infecciones se ha discutido ampliamente<sup>33,37,39-41</sup>. En varios estudios se ha evaluado el tratamiento de la peritonitis comunitaria con diferentes pautas antibióticas, con y sin actividad frente a *Enterococcus*, sin encontrar diferencias<sup>42-45</sup>. Sin embargo, otros estudios indican que si *Enterococcus* spp. está incluido entre los microorganismos aislados y no se administran fármacos activos frente a él, la morbimortalidad aumenta<sup>18,21,38,46-49</sup>, sobre todo en los enfermos con bacteriemia asociada<sup>50-54</sup>. Pueden producirse en estos estudios variables de confusión, pero no cabe duda que la presencia de *Enterococcus* spp. en infecciones intraabdominales posquirúrgicas es un marcador de gravedad y se asocia con un peor pronóstico<sup>37,38</sup>.

Se recomienda incluir fármacos activos frente a *Enterococcus* spp. en fase empírica, al menos en los siguientes casos: a) enfermos inmunocomprometidos y/o con peritonitis nosocomial posquirúrgica; b) enfermos con sepsis grave de origen abdominal previamente tratados con cefalosporinas u otros antibióticos que lo seleccionen; c) enfermos con una colección intraabdominal persistente sin evidencia de mejoría clínica, y d) enfermos con peritonitis y enfermedad cardíaca valvular o cualquier material protésico en el torrente vascular, en los que el riesgo de endocarditis está aumentado<sup>55,56</sup>. El tratamiento ideal está por determinar.

### Datos publicados sobre empleo de fármacos nuevos en peritonitis secundarias

#### *Linezolid*

Se ha empleado con éxito en el tratamiento de episodios de peritonitis por microorganismos multirresistentes (*S. aureus* resistente a meticilina y enterococo resistente a vancomicina) y en pacientes con peritonitis en diálisis peritoneal continua ambulatoria<sup>57-62</sup>.

#### *Ertapenem*

Es un fármaco con el espectro de imipenem y meropenem, pero sin actividad anti-*Pseudomonas* y escasa frente a *Enterococcus* spp., lo que le convierte en un carbapenémico de espectro más reducido que los anteriores y muy adecuado para la infección intraabdominal de origen comunitario, donde *P. aeruginosa* es muy poco común<sup>63-65</sup>.

La eficacia de ertapenem en infección intraabdominal complicada es equivalente a la de imipenem, meropenem, piperacilina/tazobactam, ceftazidima o cefepime, junto con metronidazol<sup>66-73</sup>. Cabe destacar que en el estudio de Solomkin et al<sup>72</sup>, en el que se comparaba ertapenem con piperacilina/tazobactam en el tratamiento de las infecciones abdominales complicadas, las tasas de erradicación de enterococo fueron similares (el 77 frente al 65%).

En la actualidad se está seleccionando a pacientes de todo el mundo para un ensayo clínico de fase III aleatorizado, doble ciego (código NCT00492726), que compara la seguridad y la eficacia de moxifloxacino frente a ertapenem en infecciones intraabdominales. Como tales se consideran las peritonitis, con o sin perforación intestinal asociada, y los abscesos intraabdominales.

#### *Tigeciclina*

Es un antibacteriano del grupo de las tetraciclinas y forma parte de un subgrupo específico denominado glicileclicinas. Actúa bloqueando la síntesis proteínica bacteriana en las primeras fases de la elongación. Tiene un espectro antibacteriano relativamente amplio, aunque es algo más activa frente a cocos grampositivos, incluidos SARM y enterococos resistentes a vancomicina, que frente a bacilos gramnegativos. Ha sido autorizado para el tratamiento de infecciones complicadas intraabdominales, de la piel y de los tejidos blandos<sup>74-77</sup>.

Tigeciclina se ha comparado en estudios prospectivos con imipenem en el tratamiento de la infección intraabdominal. Los cuadros incluidos con más frecuencia fueron las apendicitis complicadas (41%), la colecistitis (22%) y los abscesos intraabdominales, con resultados comparables entre ambos fármacos<sup>78</sup>.

En modelos animales, la administración de tigeciclina es protectora frente a la infección con *Enterococcus* spp.<sup>79</sup>.

En la actualidad se está seleccionando a pacientes para 3 ensayos clínicos: uno en Taiwan, de fase IV, para evaluar la eficacia y la seguridad del tratamiento de infecciones intraabdominales en enfermos hospitalizados, con o sin cirugía digestiva previa o con abscesos intraabdominales de cualquier localización, incluidos el hígado y el bazo (código NCT00488306); y 2 más de ámbito mundial (uno en América —código NCT00195351— y otro en el resto de continentes —código NCT00230971), de fase IV, aleatorizados, para evaluar la eficacia y la seguridad de tigeciclina frente a ceftriaxona y metronidazol en infecciones intraabdominales complicadas, incluidas las infecciones de la vía biliar.

### Daptomicina

Es un glucolipopéptido activo exclusivamente sobre bacterias grampositivas, tanto aerobias como anaerobias, incluidos SARM y enterococos resistentes a vancomicina. Actúa insertándose directamente dentro de la membrana citoplasmática de estas bacterias a través de un proceso dependiente de la concentración de calcio. Como consecuencia, se produce una rápida despolarización de la membrana bacteriana y la salida al exterior celular de una corriente de iones potasio. Estos cambios establecen una rápida detención de los procesos de síntesis proteínica y de ácidos nucleicos (ADN y ARN), lo que determina la muerte bacteriana. Debido a su peculiar mecanismo de acción, muy diferente del de otros antibióticos, ninguno de los mecanismos implicados en la resistencia a estos antibióticos parece afectar a la actividad de la daptomicina.

En este momento, la daptomicina está autorizada para el tratamiento de infecciones complejas de la piel y los tejidos blandos en adultos. Su indicación para el tratamiento de infecciones intraabdominales complejas depende de la realización de los correspondientes ensayos clínicos que se puedan beneficiar particularmente de su uso, como son aquellas en que se aíslan *S. aureus* o *Enterococcus* spp. resistentes a vancomicina<sup>80</sup>. Recientemente ha comenzado un estudio en fase I, no aleatorizado, para evaluar el perfil farmacocinético, la seguridad y la tolerancia de múltiples dosis de 6 mg/kg intravenosos de daptomicina en enfermos con insuficiencia renal terminal, no infectados, que estén en hemodiálisis o DPCA (código NCT00490737).

## Peritonitis terciaria y microorganismos grampositivos

La peritonitis terciaria o recurrente es un síndrome definido por la persistencia o recurrencia de una infección intraabdominal tras el tratamiento aparentemente correcto de una peritonitis primaria o secundaria. Es difusa, con escaso exudado peritoneal y focos infecciosos mal delimitados. Suele aparecer en pacientes críticos (multioperados, inmunodeprimidos, desnutridos); hasta en el 70% de los enfermos ingresados en unidades de cuidados intensivos por infección intraabdominal<sup>81</sup>. En las exploraciones radiológicas o en la relaparotomía no se encuentran focos infecciosos evidentes. La mortalidad puede superar el 60%.

En los cultivos se aíslan gramnegativos multirresistentes y organismos endógenos de baja patogenicidad, como estafilococos coagulasa negativos, enterococos o levaduras<sup>30</sup>.

### Tratamiento empírico habitual

La peritonitis terciaria parece ser más consecuencia que causa de una evolución desfavorable. Se ha señalado que estaría condicionada por una disfunción inmunológica; por tanto, el tratamiento debería dirigirse a restaurar la inmunocompetencia, además de procurar la eliminación de los microorganismos con antibióticos<sup>82</sup>. En estos casos se recomienda administrar un carbapenémico junto con un glucopéptido o linezolid, y cobertura antifúngica (fluconazol)<sup>31,32</sup>. El tratamiento empírico se elige en función del patrón de sensibilidad de los microorganismos aislados con mayor frecuencia en la unidad y se ajusta según los resultados de los cultivos. Deben tratarse todos los microorganismos aislados.

Las recomendaciones de tratamiento empírico se recogen en la tabla 2.

## Grampositivos e infecciones de la vía biliar

Las infecciones biliares tienen una alta incidencia debida a la elevada prevalencia de la colelitiasis y al importante incremento de las intervenciones diagnósticas y terapéuticas. El 10% de la población de países occidentales<sup>83</sup> y el 17% de la de los países asiáticos es portadora de colelitiasis<sup>84</sup>.

Las infecciones que se originan en el árbol biliar se producen por la flora intestinal normal, con predominio de los gramnegativos y los anaerobios. Los microorganismos aislados con mayor frecuencia son *E. coli*, *Klebsiella* spp. y *Enterobacter* spp. Los anaerobios son menos frecuentes y se aíslan sobre todo en pacientes con cirugía biliar previa o con anastomosis biliointestinales. Los que más se recuperan son *Bacteroides* spp., *Fusobacterium* spp. y *Clostridium* spp. También es frecuente aislar, además, enterococos (6-13%)<sup>85-88</sup>. En algunas series, cuando un paciente tiene bacteriemia por enterococo, la probabilidad de que sea de origen abdominal y, específicamente, de origen hepatobiliar se multiplica por 17,6 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 2,2-142; p = 0,01)<sup>89</sup>. En los pacientes con colangitis aguda tras instrumentación se suelen aislar microorganismos más resistentes (*P. aeruginosa*, *Enterobacter* spp., *Bacteroides* spp. y *Candida* spp.)<sup>90,91</sup>.

### Tratamiento empírico habitual

Las recomendaciones de tratamiento empírico se recogen en la tabla 4.

### Datos publicados sobre empleo de fármacos nuevos en el tratamiento de estas infecciones

No hemos encontrado datos disponibles en la literatura científica sobre el uso específico de ertapenem en infecciones de la vía biliar<sup>92</sup>. En la ficha del fármaco elaborada por la European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA) se menciona que la experiencia del uso del fármaco en infecciones graves es limitada. En un ensayo clínico realizado en adultos con infecciones intraabdominales, el 30% de los pacientes evaluables tuvo peritonitis generalizada y el 39%, infecciones que afectaron a localizaciones distintas del apéndice, incluidos el estómago, el duodeno, el intestino delgado, el colon y la vesícula biliar. Sin embargo, el número de pacientes evaluables incluidos con puntuaciones de APACHE II > 15 fue limitado, por lo que no se pudo establecer su eficacia en estos pacientes<sup>70</sup>.

En cuanto a linezolid, se ha utilizado con éxito en 6 enfermos<sup>93-95</sup>. Hay experiencia con tigeciclina, como ya hemos comentado, pero no con daptomicina.

## Grampositivos en abscesos hepáticos, esplénicos y pancreáticos

La patogenia de los abscesos hepáticos es variada. Pueden ser primarios, producirse por extensión directa desde un foco adyacente, o ser secundarios a infecciones diseminadas vía circulación portal (p. ej., enfermedad inflamatoria intestinal, apendicitis, diverticulitis, pancreatitis, etc.), vía circulación arterial (p. ej., infecciones bacteriémicas) o vía ascendente desde el árbol biliar. Son polimicrobianos en el 20-50% de los casos. Los microorganismos más frecuentes son *E. coli* y *K. pneumoniae* (80%), seguidos por grampositivos (> 30%) y anaerobios (15-30%)<sup>96</sup>. Predominan los estafilococos (*S. aureus* 14,7%, *S. epidermidis* 3,8%), seguidos de enterococos (10,9%), estreptococos (hemolíticos 1,6%, no hemolíticos 7,1%) y de otros grampositivos (2,2%)<sup>97</sup>. En una serie española se aislaron enterobacterias, estreptococos microaerófilos y anaerobios en el 44, el 28 y el 17% de los casos, respectivamente<sup>98</sup>.

Los abscesos esplénicos son raros. Con el advenimiento de los antibióticos su frecuencia ha disminuido drásticamente. Son más frecuentes en enfermos inmunodeprimidos, en los que tienen enfermedades que cursan con hemólisis e infartos esplénicos de repetición y en pacientes con hiperesplenismo en los que se emboliza el órgano<sup>99</sup>. Los microorganismos más frecuentes son los grampositivos, con predominio de *Staphylococcus* spp. (17,3%), *Streptococcus* spp. (10,2%) y *Enterococcus* spp. (3,9%)<sup>100</sup>.

Los abscesos pancreáticos ocurren en el 8-10% de las pancreatitis agudas. En las pancreatitis biliares o alcohólicas, los abscesos pancreáticos son más infrecuentes (3-7%) que en las postoperatorias. La gravedad también in-

fluye en la aparición de abscesos pancreáticos, que son excepcionales en casos leves (2-3%) y muy frecuentes en las pancreatitis graves (50%)<sup>101</sup>. Los abscesos pancreáticos se producen en estadios tardíos de la evolución de una necrosis pancreática infectada. Suelen aparecer entre 24 y 32 días después del inicio del episodio de pancreatitis aguda<sup>102</sup>. Los bacilos gramnegativos son los microorganismos más frecuentes (46,7%)<sup>103,104</sup>. No obstante, si los enfermos reciben tratamiento antibiótico de amplio espectro desde el inicio de la pancreatitis necrosante, se seleccionan microorganismos resistentes (grampositivos y levaduras)<sup>105</sup>.

## Tratamiento empírico habitual

La base fundamental del tratamiento de los abscesos viscerales que hemos comentado es, indudablemente, el drenaje quirúrgico que se debe complementar con tratamiento antimicrobiano. El tratamiento antibiótico depende de la localización y el tipo de infección. Las recomendaciones de tratamiento empírico se recogen en la tabla 4. Si se aísla *Enterococcus* spp. se recomienda administrar antibióticos con actividad específica frente a él<sup>106</sup>.

## Datos publicados sobre empleo de fármacos nuevos en el tratamiento de estas infecciones

Hay muy poca literatura científica sobre el uso de nuevos fármacos en enfermos con abscesos hepáticos, esplénicos o pancreáticos. Se trata básicamente de comunicaciones sobre casos aislados<sup>107,108</sup>. Se ha documentado un caso de un trasplante hepático con un absceso subhepático por *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina que desarrolló resistencia al linezolid tras el tratamiento con este fármaco. La resistencia revirtió con el cese de su administración<sup>107</sup>.

Es indudable que el área de los abscesos intraabdominales es un terreno en el que los nuevos fármacos van a desempeñar un papel en casos determinados y en el que se necesita la disponibilidad de datos científicos, aunque sólo se trate de pequeñas series o de casos individuales.

TABLA 4. Indicación de fármacos para el tratamiento empírico de las infecciones de la vía biliar y de los abscesos hepáticos, esplénicos y pancreáticos\*

Tratamiento	Infecciones de la vía biliar		Abscesos hepáticos y pancreáticos		Abscesos esplénicos
	Paciente < 60 años, con afección del estado general leve-moderada y sin factores de riesgo <sup>a</sup>	Pacientes con factores de riesgo para <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <sup>b</sup>	Otros pacientes		
Primario	Ampicilina + gentamicina o amoxicilina-clavulánico o cefalosporina de tercera generación	Betalactámico con actividad frente a <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (ceftacídima o cefepima o aztreonam)	Piperacilina-tazobactam o imipenem o meropenem ± aminoglucósido	Ampicilina + gentamicina o cefalosporina de tercera generación + metronidazol	Cefalosporina de tercera o cuarta generación o fluoroquinolona
Alternativo	Ciprofloxacino + metronidazol o piperacilina-tazobactam o tigeciclina	Piperacilina-tazobactam o imipenem o meropenem	—	Piperacilina-tazobactam <sup>c</sup> o ertapenem o imipenem o meropenem <sup>c</sup>	Oxacilina o vancomicina + aminoglucósido
En estudio	Ertapenem	—	—	Tigeciclina	—

<sup>a</sup>Factores de riesgo: diabetes, cirrosis hepática, inmunodepresión o episodios previos de colangitis.

<sup>b</sup>Factores de riesgo para *Pseudomonas aeruginosa*: antibioterapia previa de > 7 días; infección nosocomial, posquirúrgica o tras instrumentación de cualquier tipo de la vía biliar.

<sup>c</sup>Se puede añadir un aminoglucósido los primeros 3-5 días en espera de los resultados de cultivo.

Modificada de Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and Practice of Infectious Diseases. 6.ª ed. Filadelfia: Elsevier Churchill Livingstone; 2005.

## Bibliografía

1. Bedirli A, Sakrak O, Sozuer EM, Kerek M, Guler I. Factors effecting the complications in the natural history of acute cholecystitis. *Hepatogastroenterol.* 2001;48:1275-8.
2. Indar AA, Beckingham IJ. Acute cholecystitis. *BMJ.* 2002;325:639-43.
3. Fenyo G, Boijesen M, Enochsson L, Goldinger M, Grondal S, Lundquist P, et al. Acute abdomen calls for considerable care resources. Analysis of 3727 inpatients in the county of Stockholm during the first quarter of 1995. *Läkartidningen.* 2000;97:4008-12.
4. Lee JF, Leow CK, Lau WY. Appendicitis in the elderly. *Aust N Z J Surg.* 2000;70:593-6.
5. Ferzoco LB, Raptopoulos V, Silen W. Acute diverticulitis. *N Engl J Med.* 1998;338:1521-6.
6. Wittmann DH, Walker AP, Condon RE. Peritonitis, intra-abdominal infection, and intra-abdominal abscess. En: Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC, editors. *Principles of surgery.* New York: McGrawHill; 1993. p. 1449-84.
7. Levison ME, Bush LM. Peritonitis and intraperitoneal abscesses. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases.* Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2005. p. 927-50.
8. Golden GT, Shaw A. Primary peritonitis. *Surg Gynecol Obstet.* 1972;135:513-6.
9. Correia JP, Conn HO. Spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: endemic or epidemic? *Med Clin North Am.* 1975;59:963-81.
10. Wilcox CM, Dismukes WE. Spontaneous bacterial peritonitis. A review of pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Medicine (Baltimore).* 1987;66:447-56.
11. Singh N, Rihs JD, Gayowski T, Miele L, Yu VL. Improved detection of spontaneous bacterial peritonitis with Bactec as compared with conventional culture methods. A prospective study. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1994;19:1-4.
12. Targan SR, Chow AW, Guze LB. Role of anaerobic bacteria in spontaneous peritonitis of cirrhosis: report of two cases and review of the literature. *Am J Med.* 1977;62:397-403.
13. Cholongitas E, Papatheodoridis GV, Lahanas A, Xanthaki A, Kontou-Kastellanou C, Archimandritis AJ. Increasing frequency of gram-positive bacteria in spontaneous bacterial peritonitis. *Liver Int.* 2005;25:57-61.
14. Sawyer RG, Rosenlof LK, Adams RB, May AK, Spengler MD, Pruett TL. Peritonitis into the 1990s: changing pathogens and changing strategies in the critically ill. *Am Surg.* 1992;58:82-7.
15. Javid G, Khan BA, Shah AH, Gulzar GM, Khan MA. Short-course ceftriaxone therapy in spontaneous bacterial peritonitis. *Postgrad Med J.* 1998;74:592-5.
16. Lorber B, Swenson RM. The bacteriology of intra-abdominal infections. *Surg Clin North Am.* 1975;55:1349-54.
17. Swenson RM, Lorber B, Michaelson TC, Spaulding EH. The bacteriology of intra-abdominal infections. *Arch Surg.* 1974;109:398-9.
18. Solomkin JS, Reinhart HH, Dellinger EP, Bohnen JM, Rotstein OD, Vogel SB, et al. Results of a randomized trial comparing sequential intravenous/oral treatment with ciprofloxacin plus metronidazole to imipenem/cilastatin for intra-abdominal infections. The Intra-Abdominal Infection Study Group. *Ann Surg.* 1996;223:303-15.
19. Montravers P, Chalfine A, Gauzit R, Lepape A, Pierre Marmuse J, Vouillot C, et al. Clinical and therapeutic features of nonpostoperative nosocomial intra-abdominal infections. *Ann Surg.* 2004;239:409-16.
20. Solomkin JS, Dellinger EP, Christou NV, Busuttill RW. Results of a multicenter trial comparing imipenem/cilastatin to tobramycin/clindamycin for intra-abdominal infections. *Ann Surg.* 1990;212:581-91.
21. Mosdell DM, Morris DM, Voltura A, Pitcher DE, Twiest MW, Milne RL, et al. Antibiotic treatment for surgical peritonitis. *Ann Surg.* 1991;214:543-9.
22. Bochicchio GV, Baquero F, Hsueh PR, Paterson DL, Rossi F, Snyder TA, et al. In vitro susceptibilities of *Escherichia coli* isolated from patients with intra-abdominal infections worldwide in 2002-2004: results from SMART (Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends). *Surg Infect (Larchmt).* 2006;7:537-45.
23. Tally FP, McGowan K, Kellum JM, Gorbach SL, O'Donnell TF. A randomized comparison of ceftioxin with or without amikacin and clindamycin plus amikacin in surgical sepsis. *Ann Surg.* 1981;193:318-23.
24. Rotstein OD, Pruett TL, Simmons RL. Microbiologic features and treatment of persistent peritonitis in patients in the intensive care unit. *Can J Surg.* 1986;29:247-50.
25. Heseltine PN, Yellin AE, Appleman MD, Gill MA, Chenella FC, Kern JW, et al. Perforated and gangrenous appendicitis: an analysis of antibiotic failures. *J Infect Dis.* 1983;148:322-9.
26. Dunn DL, Simmons RL. The role of anaerobic bacteria in intraabdominal infections. *Rev Infect Dis.* 1984;6 Suppl 1:S139-46.
27. Safdar N, Maki DG. The commonality of risk factors for nosocomial colonization and infection with antimicrobial-resistant *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus*, gram-negative bacilli, *Clostridium difficile*, and *Candida*. *Ann Intern Med.* 2002;136:834-44.
28. McClean KL, Sheehan GJ, Harding GK. Intraabdominal infection: a review. *Clin Infect Dis.* 1994;19:100-16.
29. Shah PM, Asanger R, Kahan FM. Incidence of multi-resistance in gram-negative aerobes from intensive care units of 10 German hospitals. *Scand J Infect Dis Suppl.* 1991;78:22-34.
30. Solomkin JS. Antibiotic resistance in postoperative infections. *Crit Care Med.* 2001;29 Suppl:N97-9.
31. Tellado JM, Sitges-Serra A, Barcenilla F, Palomar M, Serrano R, Barberán J, et al. Guidelines for the empirical antibiotic treatment of intraabdominal infections. *Rev Esp Quimioter.* 2005;18:179-86.
32. Mazuski JE, Sawyer RG, Nathens AB, DiPiro JT, Schein M, Kudsk KA, et al. The surgical infection society guidelines on antimicrobial therapy for intra-abdominal infections: an executive summary. *Surg Infect (Larchmt).* 2002;3:161-73.
33. García-Rodríguez JA, García Sanchez JE, García Sanchez E. Role of enterococci in intra-abdominal infection and possible implications in the therapeutic choice. *Rev Clin Esp.* 1995;195 Suppl 4:28-34.
34. Rocha LA, Azanza JR, Balibrea JL, Cainzos M, García-Rodríguez JA, Gomis M, et al. Guidelines for empirical antibiotic treatment of intraabdominal infections. Spanish Society of Chemotherapy. *Rev Esp Quimioter.* 2000;13:65-72.
35. Mazuski JE. The Surgical Infection Society Guidelines on Antimicrobial Therapy for Intra-Abdominal Infections: Evidence for the Recommendations. *Surg Infect (Larchmt).* 2002;3:175-233.
36. Solomkin JS, Mazuski JE, Baron EJ, Sawyer RG, Nathens AB, DiPiro JT, et al. Guidelines for the selection of anti-infective agents for complicated intra-abdominal infections. *Clin Infect Dis.* 2003;37:997-1005.
37. Sitges-Serra A, López MJ, Girvent M, Almirall S, Sancho JJ. Postoperative enterococcal infection after treatment of complicated intra-abdominal sepsis. *Br J Surg.* 2002;89:361-7.
38. Burnett RJ, Haverstock DC, Dellinger EP, Reinhart HH, Bohnen JM, Rotstein OD, et al. Definition of the role of *Enterococcus* in intraabdominal infection: analysis of a prospective randomized trial. *Surgery.* 1995;118:716-21; discussion 721-3.
39. Pelletier SJ, Raymond DP, Crabtree TD, Gleason TG, Pruett TL, Sawyer RG. Outcome analysis of intraabdominal infection with resistant gram-positive organisms. *Surg Infect (Larchmt).* 2002;3:11-9.
40. Montravers P, Mohler J, Saint Julien L, Carbon C. Evidence of the proinflammatory role of *Enterococcus faecalis* in polymicrobial peritonitis in rats. *Infect Immun.* 1997;65:144-9.
41. Rohrborn A, Wacha H, Schoffel U, Billing A, Aeberhard P, Gebhard B, et al. Coverage of enterococci in community acquired secondary peritonitis: results of a randomized trial. *Surg Infect (Larchmt).* 2000;1:95-107.
42. Walker AP, Nichols RL, Wilson RF, Bivens BA, Trunkey DD, Edmiston CE Jr, et al. Efficacy of a beta-lactamase inhibitor combination for serious intraabdominal infections. *Ann Surg.* 1993;217:115-21.
43. Cohn SM, Lipsett PA, Buchman TG, Cheadle WG, Milsom JW, O'Marro S, et al. Comparison of intravenous/oral ciprofloxacin plus metronidazole versus piperacillin/tazobactam in the treatment of complicated intraabdominal infections. *Ann Surg.* 2000;232:254-62.
44. Ohlin B, Cederberg A, Forssell H, Solhaug JH, Tveit E. Piperacillin/tazobactam compared with cefuroxime/ metronidazole in the treatment of intra-abdominal infections. *Eur J Surg.* 1999;165:875-84.
45. Wong PF, Gilliam AD, Kumar S, Shenfine J, O'Dair GN, Leaper DJ. Antibiotic regimens for secondary peritonitis of gastrointestinal origin in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005(2):CD004539.
46. Chow AW, Guze LB. Bacteroidaceae bacteremia: clinical experience with 112 patients. *Medicine (Baltimore).* 1974;53:93-126.
47. Falagas ME, Barefoot L, Griffith J, Ruthazar R, Snyderman DR. Risk factors leading to clinical failure in the treatment of intra-abdominal or skin/soft tissue infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1996;15:913-21.
48. Krobot K, Yin D, Zhang Q, Sen S, Altendorf-Hofmann A, Scheele J, et al. Effect of inappropriate initial empiric antibiotic therapy on outcome of patients with community-acquired intra-abdominal infections requiring surgery. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2004;23:682-7.
49. Tellado JM, Wilson SE. Empiric treatment of nosocomial intra-abdominal infections: a focus on the carbapenems. *Surg Infect (Larchmt).* 2005;6: 329-43.
50. Garrison RN, Fry DE, Berberich S, Polk HC Jr. Enterococcal bacteremia: clinical implications and determinants of death. *Ann Surg.* 1982;196:43-7.
51. Barrall DT, Kenney PR, Slotman GJ, Burchard KW. Enterococcal bacteremia in surgical patients. *Arch Surg.* 1985;120:57-63.
52. Nichols RL, Muzik AC. Enterococcal infections in surgical patients: the mystery continues. *Clin Infect Dis.* 1992;15:72-6.
53. Vergis EN, Hayden MK, Chow JW, Snyderman DR, Zervos MJ, Linden PK, et al. Determinants of vancomycin resistance and mortality rates in ente-

- rococcal bacteremia. a prospective multicenter study. *Ann Intern Med.* 2001;135:484-92.
54. Harbarth S, Garbino J, Pugin J, Romand JA, Lew D, Pittet D. Inappropriate initial antimicrobial therapy and its effect on survival in a clinical trial of immunomodulating therapy for severe sepsis. *Am J Med.* 2003;115:529-35.
  55. Harbarth S, Uckay I. Are there patients with peritonitis who require empiric therapy for *Enterococcus*? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2004;23:73-7.
  56. Blot S, de Waele JJ. Critical issues in the clinical management of complicated intra-abdominal infections. *Drugs.* 2005;65:1611-20.
  57. Tedla FM, Salifu M, Friedman EA. Successful treatment of vancomycin-resistant enterococcal peritonitis with linezolid in a kidney transplant patient: a case report and review of the literature. *Perit Dial Int.* 2004;24:70-2.
  58. Allcock NM, Krueger TS, Manley HJ, Kumar VK, Abdallah J. Linezolid disposition during peritonitis: a case report. *Perit Dial Int.* 2004;24:68-70.
  59. DePestel DD, Peloquin CA, Carver PL. Peritoneal dialysis fluid concentrations of linezolid in the treatment of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* peritonitis. *Pharmacotherapy.* 2003;23:1322-6.
  60. Manley HJ, McClaran ML, Bedenbaugh A, Peloquin CA. Linezolid stability in peritoneal dialysis solutions. *Perit Dial Int.* 2002;22:419-22.
  61. Bailey EM, Faber MD, Nafziger DA. Linezolid for treatment of vancomycin-resistant enterococcal peritonitis. *Am J Kidney Dis.* 2001;38:E20.
  62. Tsiodras S, Gold HS, Sakoulas G, Eliopoulos GM, Wennersten C, Venkataraman L, et al. Linezolid resistance in a clinical isolate of *Staphylococcus aureus*. *Lancet.* 2001;358:207-8.
  63. Shah PM, Isaacs RD. Ertapenem, the first of a new group of carbapenems. *J Antimicrob Chemother.* 2003;52:538-42.
  64. Wexler HM. In vitro activity of ertapenem: review of recent studies. *J Antimicrob Chemother.* 2004;53 Suppl 2:ii11-21.
  65. Livermore DM, Mushtaq S, Warner M. Selectivity of ertapenem for *Pseudomonas aeruginosa* mutants cross-resistant to other carbapenems. *J Antimicrob Chemother.* 2005;55:306-11.
  66. Dela Pena AS, Asperger W, Kockerling F, Raz R, Kafka R, Warren B, et al. Efficacy and safety of ertapenem versus piperacillin-tazobactam for the treatment of intra-abdominal infections requiring surgical intervention. *J Gastrointest Surg.* 2006;10:567-74.
  67. Teppler H, Meibohm AR, Woods GL. Management of complicated appendicitis and comparison of outcome with other primary sites of intra-abdominal infection: results of a trial comparing ertapenem and piperacillin-tazobactam. *J Chemother.* 2004;16:62-9.
  68. Solomkin J, Teppler H, Graham DR, Gesser RM, Meibohm AR, Roy S, et al. Treatment of polymicrobial infections: post hoc analysis of three trials comparing ertapenem and piperacillin-tazobactam. *J Antimicrob Chemother.* 2004;53 Suppl 2:ii51-7.
  69. Goldstein EJ, Snyderman DR. Intra-abdominal infections: review of the bacteriology, antimicrobial susceptibility and the role of ertapenem in their therapy. *J Antimicrob Chemother.* 2004;53 Suppl 2:ii29-36.
  70. Solomkin JS, Yellin AE, Rotstein OD, Christou NV, Dellinger EP, Tellado JM, et al. Ertapenem versus piperacillin/tazobactam in the treatment of complicated intra-abdominal infections: results of a double-blind, randomized comparative phase III trial. *Ann Surg.* 2003;237:235-45.
  71. Eagey KJ, Kuti JL, Nicolau DP. Evaluating empiric treatment options for secondary peritonitis using pharmacodynamic profiling. *Surg Infect (Larchmt).* 2007;8:215-26.
  72. Yellin AE, Hassett JM, Fernández A, Geib J, Adeyi B, Woods GL, et al. Ertapenem monotherapy versus combination therapy with ceftriaxone plus metronidazole for treatment of complicated intra-abdominal infections in adults. *Int J Antimicrob Agents.* 2002;20:165-73.
  73. Tellado J, Woods GL, Gesser R, McCarroll K, Teppler H. Ertapenem versus piperacillin-tazobactam for treatment of mixed anaerobic complicated intra-abdominal, complicated skin and skin structure, and acute pelvic infections. *Surg Infect (Larchmt).* 2002;3:303-14.
  74. Zhanel GG, Karlowsky JA, Rubinstein E, Hoban DJ. Tigecycline: a novel glycylicline antibiotic. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2006;4:9-25.
  75. Wilcox MH. Tigecycline and the need for a new broad-spectrum antibiotic class. *Surg Infect (Larchmt).* 2006;7:69-80.
  76. Scheetz MH, Reddy P, Nicolau DP, Noskin GA, Postelnick MJ, Stosor V, et al. Peritoneal fluid penetration of tigecycline. *Ann Pharmacother.* 2006;40:2064-7.
  77. Rose WE, Rybak MJ. Tigecycline: first of a new class of antimicrobial agents. *Pharmacotherapy.* 2006;26:1099-110.
  78. Fomin P, Beuran M, Gradauskas A, Barauskas G, Datsenko A, Dartois N, et al. Tigecycline is efficacious in the treatment of complicated intra-abdominal infections. *Int J Surg.* 2005;3:35-47.
  79. Nannini EC, Pai SR, Singh KV, Murray BE. Activity of tigecycline (GAR-936), a novel glycylicline, against Enterococci in the mouse peritonitis model. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;47:529-32.
  80. Homer-Vanniasinkam S. Treatment of intra-abdominal and skin and soft tissue infections: The role of the glycyliclines. *Int J Surg.* 2006;4:45-52.
  81. Nathens AB, Rotstein OD, Marshall JC. Tertiary peritonitis: clinical features of a complex nosocomial infection. *World J Surg.* 1998;22:158-63.
  82. Reemst PH, van Goor H, Goris RJ. SIRS, MODS and tertiary peritonitis. *Eur J Surg Suppl.* 1996;47-8; discussion 49.
  83. Motson RW, Way LW. Cholecystitis. En: Blumgart LH, editor. *The biliary tract.* London: Churchill Livingstone; 1982. p. 121.
  84. Chen CY, Lu CL, Lee PC, Wang SS, Chang FY, Lee SD. The risk factors for gallstone disease among senior citizens: an Oriental study. *Hepatogastroenterology.* 1999;46:1607-12.
  85. Yellin AE, Berne TV, Appleman MD, Heseltine PN, Gill MA, Okamoto MP, et al. A randomized study of cefepime versus the combination of gentamicin and mezlocillin as an adjunct to surgical treatment in patients with acute cholecystitis. *Surg Gynecol Obstet.* 1993;177 Suppl:23-9; discussion 35-40.
  86. Bjornson HS. Microbiology of surgical infection En: Meakins JL, editor. *Surgical infections.* New York: Scientific American, Inc. 1994. p. 1-14.
  87. Chang WT, Lee KT, Wang SR, Chuang SC, Kuo KK, Chen JS, et al. Bacteriology and antimicrobial susceptibility in biliary tract disease: an audit of 10-year's experience. *Kaohsiung J Med Sci.* 2002;18:221-8.
  88. Badia JM, Williamson RCN. Antibióticos e infección biliar. *Cir Esp.* 2004;76:203-6.
  89. Michaud S, Bourgault AM, Gaudreau C. Epidemiology of enterococcal bacteremia in a referral center for hepatobiliary diseases. *Infection.* 2000;28:361-6.
  90. Bornman PC, van Beljon JI, Krige JE. Management of cholangitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2003;10:406-14.
  91. Qureshi WA. Approach to the patient who has suspected acute bacterial cholangitis. *Gastroenterol Clin North Am.* 2006;35:409-23.
  92. Zhanel GG, Wiebe R, Dilay L, Thomson K, Rubinstein E, Hoban DJ, et al. Comparative review of the carbapenems. *Drugs.* 2007;67:1027-52.
  93. Maseda E, Una R, Ureta P, Royo C. *Enterococcus faecium* cholangitis resistant to vancomycin and quinupristin-dalfopristin. *Med Clin (Barc).* 2002;119:276-7.
  94. Gearhart M, Martin J, Rudich S, Thomas M, Wetzel D, Solomkin J, et al. Consequences of vancomycin-resistant *Enterococcus* in liver transplant recipients: a matched control study. *Clin Transplant.* 2005;19:711-6.
  95. Hoffmeister B, Ockenga J, Schachschal G, Suttorp N, Seybold J. Rapid development of secondary sclerosing cholangitis due to vancomycin-resistant enterococci. *J Infect.* 2007;54:e65-8.
  96. Chou FF, Sheen-Chen SM, Chen YS, Chen MC. Single and multiple pyogenic liver abscesses: clinical course, etiology, and results of treatment. *World J Surg.* 1997;21:384-8; discussion 388-9.
  97. Hau T. Infections of the liver and the spleen. En: Howard RJ, Simmons RL, editors. *Surgical infectious diseases.* Connecticut: Appleton & Lange; 1995. p. 1031-58.
  98. Corbella X, Vadillo M, Torras J, Pujol M, Rafecas A, Gudiol F. Presentation, diagnosis and treatment of pyogenic liver abscess: analysis of a series of 63 cases. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 1995;13:80-4.
  99. Chiang IS, Lin TJ, Chiang IC, Tsai MS. Splenic abscesses: review of 29 cases. *Kaohsiung J Med Sci.* 2003;19:510-5.
  100. Ooi LL, Leong SS. Splenic abscesses from 1987 to 1995. *Am J Surg.* 1997;174:87-93.
  101. Ranson JH, Spencer FC. Prevention, diagnosis, and treatment of pancreatic abscess. *Surgery.* 1977;82:99-106.
  102. Klar E, Warshaw AL. Infections of the pancreas. En: Howard RJ, Simmons RL, editors. *Surgical infectious diseases.* Connecticut: Appleton & Lange; 1995. p. 1059-70.
  103. Tung CC, Chen FC, Lo CJ. Splenic abscess: an easily overlooked disease? *Am Surg.* 2006;72:322-5.
  104. Zerem E, Bergsland J. Ultrasound guided percutaneous treatment for splenic abscesses: the significance in treatment of critically ill patients. *World J Gastroenterol.* 2006;12:7341-5.
  105. Buchler MW, Gloor B, Muller CA, Friess H, Seiler CA, Uhl W. Acute necrotizing pancreatitis: treatment strategy according to the status of infection. *Ann Surg.* 2000;232:619-26.
  106. Joels CS, Matthews BD, Sigmon LB, Hasan R, Lohr CE, Kercher KW, et al. Clinical characteristics and outcomes of surgical patients with vancomycin-resistant enterococcal infections. *Am Surg.* 2003;69:514-9.
  107. Swoboda S, Fritz S, Martignoni ME, Feldhues RA, Hoppe-Tichy T, Buchler MW, et al. Varying linezolid susceptibility of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* isolates during therapy: a case report. *J Antimicrob Chemother.* 2005;56:787-9.
  108. Taccone FS, Rodríguez-Villalobos H, de Backer D, de Moor V, Deviere J, Vincent JL, et al. Successful treatment of septic shock due to pan-resistant *Acinetobacter baumannii* using combined antimicrobial therapy including tigecycline. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2006;25:257-60.