

## Nota corta

# Enfermedad inflamatoria pélvica grave. Respuesta al ertapenem

E. Cazorla<sup>1</sup>, A. Urgal<sup>1</sup>, C. Rizo<sup>1</sup>, J. Román<sup>2</sup> y L. Ferreres<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Ginecología y <sup>2</sup>Servicio de Microbiología, Hospital Universitario La Fe, Valencia

### RESUMEN

La enfermedad inflamatoria pélvica es un importante problema de salud. El retraso en su diagnóstico y tratamiento adecuado contribuye a la aparición de secuelas, con riesgo de problemas de fertilidad, así como dolor pélvico crónico. Los tratamientos antibióticos han de dar cobertura empírica de amplio espectro a los patógenos más habituales, teniendo en cuenta además el riesgo de cada paciente. Exponemos el caso de una paciente joven con un rara malformación vaginal a quien se creó una neovagina con piel del abdomen. Años más tarde la paciente consulta con síntomas de enfermedad inflamatoria pélvica. No hubo respuesta clínica ni analítica al tratamiento antibiótico parenteral habitual, incluso tras tratamiento quirúrgico por absceso tubárico. Del cultivo de cavidad abdominal se aislaron peptostreptococos con alta resistencia a la clindamicina, por lo que se instauró monoterapia con ertapenem y se obtuvieron excelentes resultados. En conclusión, se necesitan más ensayos clínicos para conocer los patógenos generalmente relacionados con la enfermedad inflamatoria pélvica en nuestro medio, así como conocer las resistencias a los antibióticos para reevaluar los tratamientos antibióticos habituales con la posibilidad de recomendar nuevos agentes, como el ertapenem.

**Palabras clave:** Enfermedad pélvica inflamatoria - Ertapenem - Peptostreptococos - Resistencia a clindamicina

## *Severe pelvic inflammatory disease. Response to ertapenem*

### SUMMARY

Pelvic inflammatory disease (PID) is an important health problem. Delay in diagnosis and effective treatment contributes to inflammatory sequelae with risk of future fertility problems and chronic pelvic pain. Treatment regimens must provide empiric, broad-spectrum coverage of likely pathogens but also take into account patient's risk profile. In this article we report the case of a young woman affected by a rare genital malformation who required the creation of a neovagina made of abdominal skin. Years later, the patient presented with symptoms that support the diagnosis of PID. There was no clinical analytical response to classical parenteral antimicrobial regimen, even after surgical intervention for tubal abscess. Peptostreptococo isolated in abdominal cavity culture showed an infrequent clindamycin resistance, so we started monotherapeutic treatment with ertapenem, with excellent results. In conclusion, more clinical trials are needed to discover the pathogens usually involved in PID in our setting and their antibiotic resistance to re-evaluate standard antimicrobial regimens and perhaps recommend new agents, such as ertapenem.

**Key words:** Pelvic inflammatory disease - Peptostreptococo - Clindamycin resistance - Ertapenem

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad inflamatoria pélvica constituye un importante problema de salud pública, tanto por las consecuencias inmediatas de la infección como por sus complicaciones y secuelas. Se trata de un síndrome cuyo diagnóstico de sospecha es clínico, según distintos criterios de gravedad (1, 2) que permiten una clasificación en estadios (3), si bien la confirmación es laparoscópica o laparotómica, con coincidencias diagnósticas entre el 46% y el 72% (4-9).

Las pautas de tratamiento se basan en su origen, generalmente polimicrobiano asociado a patógenos de transmisión sexual (*Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*), flora vaginal (anaerobios, *Gardnerella vaginalis*, enterobacterias, *Streptococcus agalactiae*) u otros patógenos (citomegalovirus, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*) (10-12). Son aspectos fundamentales la instauración precoz del régimen antibiótico y la respuesta clínica como factor predictor de la evolución. Conocer las posibles variaciones en los agentes causales según las distintas áreas geográficas y las resistencias a los distintos antibióticos, incluso dentro de cada centro, resulta fundamental para conseguir buenos resultados tanto a corto como a largo plazo.

Presentamos un caso de enfermedad inflamatoria pélvica complicada, con mala evolución con el esquema antibiótico habitual y con respuesta a un nuevo antibiótico de elección en infecciones ginecológicas de origen no hospitalario: ertapenem.

## CASO CLÍNICO

Paciente de 19 años de edad con antecedentes de rara malformación uterina y vaginal, consistente en útero doble, el derecho rudimentario, con hipoplasia cervical y agenesia de vagina. Fue intervenida a los 16 años, practicando extirpación de hemiútero rudimentario, creación de neovagina con piel del abdomen, identificación de cérvix y colocación de dispositivo intrauterino (DIU). Se comprobó durante la intervención la existencia de ovarios y trompas normales. Posteriormente siguió controles y presentaba ciclos regulares con menstruaciones normales. En enero de 2004 inicia coitos sin uso de preservativo, practicando controles citológicos en enero y diciembre de 2004 sin hallazgos patológicos. Como antecedentes también refería alergia a la penicilina tras reacción cutánea a la toma de amoxicilina-ácido clavulánico, si bien no se realizaron pruebas de confirmación.

El episodio motivo de esta presentación se inicia en junio de 2005, tras la última regla con fecha 28-5-05, como cuadro de inicio brusco de dolor hipogástrico, leucorrea y fiebre de 38 °C. La valoración inicial reunió criterios de en-

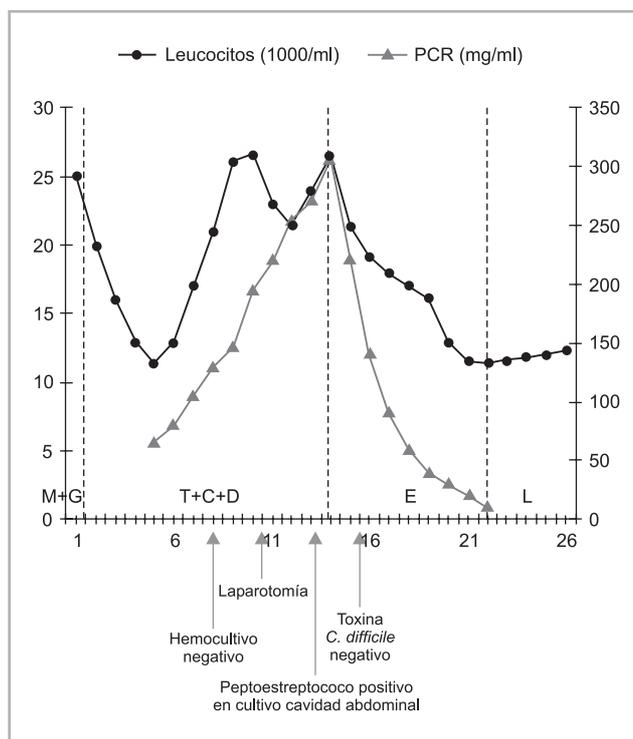


Figura 1. Evolución analítica desde el diagnóstico hasta el alta hospitalaria (M+G: metronidazol más gentamicina i.v.; T+C+D: tobramicina más clindamicina más doxiciclina i.v.; E: ertapenem i.v.; L: levofloxacino v.o.).

fermedad inflamatoria pélvica complicada en portadora de DIU, procediendo a toma de muestras para cultivos vaginales, análisis bioquímicos y hemáticos, y extracción del DIU. En la ecografía se apreció un útero de 81 × 41 × 28 mm, cavidad endometrial dilatada ocupada por material espeso, de 6,3 mm, ovarios normales, y en el anexo izquierdo imagen heterogénea de 69 × 53 mm compatible con piosálpinx. Se partió de una analítica inicial de 25.000 leucocitos/ml, proteína C reactiva de 63,6 mg/dl y cultivos del DIU positivos para *Streptococcus* spp., *Proteus* spp. y *Escherichia coli*, con urinocultivo negativo. La evolución de los parámetros analíticos más relevantes se recoge en la Fig. 1. La pauta antibiótica inicial fue metronidazol (500 mg/8 horas i.v.) y gentamicina (80 mg/8 horas i.v.). Tras un nuevo pico febril de 38 °C a las 48 horas del ingreso y no mejoría clínica se cambió el régimen antibiótico a clindamicina (900 mg/6 horas i.v.), tobramicina (100 mg/12 horas i.v.) y doxiciclina (100 mg/12 horas i.v.), al tiempo que se realizó hemocultivo, que fue negativo. Posteriormente cursó con mejoría clínica y analítica, encontrándose apirética hasta el octavo día del ingreso, cuando se registra un nuevo pico febril y ascenso de la leucocitosis y de la proteína C reactiva, por lo que se decide practicar laparotomía. Los hallazgos quirúrgicos fueron de pelviperitonitis con piosálp-

pinx izquierdo y ovarios normales. Se realiza salpinguectomía izquierda, apendicectomía, lavado de la cavidad con toma de muestras para cultivos bacteriológicos y colocación de drenajes. El resultado de la anatomía patológica fue de salpingitis con focos de endometriosis en la serosa y periapendicitis. Tras la laparotomía la paciente se mantuvo subfebril, sin mejoría analítica y con empeoramiento clínico. Al cuarto día tras la cirugía y coincidiendo con un nuevo pico febril, se aprecia salida de material purulento espeso por el drenaje abdominal, así como en toda la extensión de la herida laparotómica (se toman nuevas muestras para cultivo), junto con diarrea membranosa. Se cursa muestra de heces para investigar toxina de *Clostridium difficile*, que resulta negativa, sospechando colitis pseudomembranosa por clindamicina. En este momento se recibe el resultado del cultivo abdominal, positivo para *Peptostreptococcus* spp. resistentes a la clindamicina, que se detectaron también en las muestras de exudado del drenaje y la herida laparotómica. Con dichos hallazgos se decide instaurar monoterapia con ertapenem, con respuesta clínica inmediata y normalización analítica. Tras ocho días de tratamiento antibiótico por vía intravenosa se pasó a levofloxacin por vía oral, procediendo al alta tras 23 días de hospitalización. A los 15 días se realizó control ambulatorio, que incluyó ecografía (dentro de la normalidad), toma de muestras vaginales para cultivo y control analítico. La paciente se encuentra asintomática.

## DISCUSIÓN

El aspecto fundamental en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria pélvica pasa por un diagnóstico precoz, que evite las complicaciones que puedan condicionar problemas de fertilidad posterior y algias crónicas que influirán en la futura calidad de vida. Son dos los puntos básicos que pueden hacer fracasar esta premisa:

1) Por un lado, la falta de homogeneidad de las pautas hace difícil comparar resultados y poder hablar en términos reales de efectividad. Al revisar la literatura son múltiples los protocolos descritos, con resultados dispares (10, 12-18), e incluso existen variaciones de pautas dentro del mismo centro (2). En las recomendaciones publicadas por los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) se presentan dos regímenes parenterales de elección, basados en cefalosporinas más doxiciclina o clindamicina más aminoglucósidos, y dos pautas alternativas con ofloxacin-levofloxacin más metronidazol o ampicilina-sulbactam más doxiciclina (19). Partiendo de que la aplicación de protocolos em-

píricos consensuados mejorará los resultados y permitirá conocer los grupos de fallo del tratamiento, debemos pensar que puede resultar crucial conocer los agentes causales frente a los que teóricamente nos enfrentamos. Si hemos dicho que es fundamental el tratamiento precoz de la enfermedad inflamatoria pélvica y que en los casos leves aplicaremos un tratamiento ambulatorio, en muchas ocasiones no dispondremos de cultivos que nos confirmen si la pauta empleada es eficaz y ajustada al antibiograma.

2) Por otro lado, la técnica de recogida de la muestra puede ser inadecuada, sobre todo en lo que respecta a anaerobios, además de que existe disparidad en los resultados de la muestra cervical respecto de la obtenida directamente de forma intraabdominal en el órgano afectado (2). La interpretación de un cultivo cervical positivo respecto a microorganismos como enterobacterias, estafilococos o determinados anaerobios como agentes causales del proceso infeccioso, tampoco resulta determinante al ser considerados por algunos como flora "normal" vaginal y encontrarse rara vez en cultivos abdominales (2). Uno de los anaerobios más comunes en los casos de enfermedad inflamatoria pélvica es *Peptostreptococcus* spp., mientras que *B. fragilis* es menos frecuente (12). En un intento de mejorar la interpretación etiológica y conseguir resultados más rápidos se han usado pruebas basadas en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) sobre los patógenos más habituales (20, 21).

Recientemente se ha realizado un estudio sobre la pauta de tratamiento de la enfermedad inflamatoria pélvica según los microorganismos aislados en un área geográfica concreta (12). Mediante PCR en 2215 pacientes con diagnóstico de enfermedad inflamatoria pélvica se estudiaron tanto los microorganismos más frecuentes como las posibles resistencias a los antibióticos, y se estableció una guía de uso para casos seleccionados dentro del área geográfica analizada mediante criterios de tolerabilidad y coste-beneficio. De ello se deduce que, si bien hemos de considerar el uso de pautas consensuadas como las propuestas por los CDC (19), el conocimiento adecuado de nuestro medio podría evitar o disminuir los fracasos terapéuticos debidos a resistencias.

En el caso que presentamos, la resistencia de un patógeno anaerobio a la clindamicina causó la falta de respuesta del proceso infeccioso. Clásicamente se han descrito tasas de sensibilidad de los peptostreptococos del 80% al 90% (22, 23), si bien parece haber ido aumentando de forma paulatina su resistencia a esta lincosamida, generada por distintos mecanismos (24). En nuestro medio, la resis-

tencia a la clindamicina alcanza hasta el 30%. El uso del ertapenem como fármaco de elección en infecciones ginecológicas no hospitalarias es una alternativa, en asociación o no con otros quimioterápicos. En un reciente estudio prospectivo se ha comprobado la eficacia de la monoterapia con ertapenem frente a piperacilina-tazobactam, con tasas de respuesta superiores al 90% (25). Además, su administración una vez al día y su buena tolerabilidad permiten una mejor aceptación por parte del paciente, incluso como tratamiento ambulatorio, y se facilitan las tareas de enfermería durante el ingreso hospitalario. Las limitaciones como monoterapia son su escasa actividad frente a *Pseudomonas aeruginosa* y especies de *Enterococcus*. En un estudio realizado en nuestro medio no encontramos ningún caso de *P. aeruginosa* en cultivo intraperitoneal (2), coincidiendo con otros autores (13, 15, 17, 18). Las enterobacterias pueden presentarse como etiología polimicrobiana en infecciones pélvicas agudas, pero al formar parte de la flora vaginal normal es controvertido su papel como patógenos. En el estudio realizado por Roy y cols. (25), en los casos en que se aislaron enterococos no se precisó tratamiento adicional.

En conclusión, podemos decir que, en esta paciente con diagnóstico de enfermedad inflamatoria pélvica complicada y cuya flora vaginal pudiera estar alterada por tratarse de una neovagina creada con piel del abdomen, la respuesta al ertapenem fue rápida y eficaz, logrando la completa desaparición del proceso.

**Correspondencia:** Prof. Dr. Eduardo Cazorla, Servicio de Ginecología, Hospital Universitario La Fe, Avda. Campanar 21, 46009 Valencia. e-mail: cazorla\_edu@gva.es

## BIBLIOGRAFÍA

- Soper, D.E., Despres, B. *A comparison of two antibiotics regimens for treatment of pelvic inflammatory disease*. *Obstet Gynecol* 1988; 72: 7-11.
- Cazorla, E., Diago, V.J., Oltra, D., Taverner, A., Gonzalvo, M.L., Ferreres, L. *Enfermedad inflamatoria pélvica. Revisión de 174 casos*. *Clin Invest Gin Obst* 1990; 17: 368-375.
- Hager, W.D., Eschenbach, D.A., Spence, M.R., Sweet, R.L. *Criteria for diagnosis and grading of salpingitis*. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 61: 113-114.
- Ledger, W.J. *Laparoscopy in the diagnosis and management of patients with suspected salpingo-oophoritis*. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 138: 1012-1016.
- Mc Bride, N., Newman, R.L. *Diagnostic laparoscopy*. *Int J Gynaecol Obstet* 1978; 15: 556-558.
- Eschenbach, D.A., Harnisch, J.P., Holmes, K.K. *Pathogenesis of acute pelvic inflammatory disease: Role of contraception and other risk factors*. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 128: 838-850.
- Jacobson, L., Westrom, M. *Objetivized diagnosis of pelvic inflammatory disease. Diagnostic and prognostic value of routine laparoscopy*. *Am J Obstet Gynecol* 1969; 105: 1088-1098.
- López-Salva, A., Oñorbe, F. *Enfermedad inflamatoria pélvica (II). Manifestaciones clínicas*. *Rev Esp Obstet Ginecol* 1987; 46: 575-582.
- Sweet, R.L., Mills, J., Hadley, K.W. y cols. *Use of laparoscopy to determine the microbiology etiology of acute salpingitis*. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 134: 68-74.
- Walker, C.K., Kahn, J., Washington, A.E., Peterson, H.B., Sweet, R.L. *Pelvic inflammatory disease: Meta-analysis of antimicrobial regimen efficacy*. *J Infect Dis* 1993; 168: 969-978.
- Soper, D.E., Brockwell, N.J., Dalton, H.P., Johnson, D. *Observations concerning the microbial etiology of acute salpingitis*. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 1008-1014.
- Skapinyecz, J., Smid, I., Juhász, A., Jeney, C.S., Rozgonyi, F., Kovács, P. *Planning of empirical antibiotic therapy for women with pelvic inflammatory diseases: A geographical area-specific study*. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 111: 183-188.
- Crombleholme, W.R., Ohm-Smith, M., Robbie, M.O., DeKay, V., Sweet, R.L. *Ampicillin & sulbactam versus metronidazol-gentamicin in the treatment of soft tissue pelvic infections*. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156: 507-512.
- Hemsel, D.L., Nobles, B.J., Heard, M.C., Hemsel, P.G. *Upper and lower reproductive tract bacteria in 126 women with acute pelvic inflammatory disease. Microbial susceptibility and clinical response to four therapeutic regimens*. *J Reprod Med* 1988; 33: 799-805.
- Hemsel, D.L., Wendel, G.D., Gall, S.A. y cols. *Multicenter comparison of rofotetan and cefoxitin in the treatment of acute obstetric and gynaecologic infections*. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158: 722-727.
- Faro, S. *Antibiotic usage in pelvic infections: An overview*. *J Reprod Med* 1988; 33 (Suppl. 6): 566-570.
- Roy, S., Kolton, W., Chatwani, A., Martens, M.G., Dittrich, R., Luke, D.R. *Treatment of acute gynaecologic infections with trovafloxacin. Trovafloxacin Surgical Group*. *Am J Surg* 1988; 176 (Suppl. 6A): S67-73.
- Sweet, R.L., Roy, S., Faro, S., O'Brien, W.F., Sanfilippo, J.S., Seidlin, M. *Piperacillin and tazobactam versus clindamycin and gentamicin in the treatment of hospitalized women with pelvic infection. The Piperacillin/Tazobactam Study Group*. *Obstet Gynecol* 1994; 8: 280-286.
- Centers for Disease Control and Prevention. *Sexually transmitted diseases. Treatment guidelines 2002*. *MMWR* 2002; 48-52.
- Catry, M.A., Borrego, M.J., Cardoso, J., Azevedo, J., Santo, I. *Comparison of the Amplicor Chlamydia trachomatis test and cell culture for the detection of urogenital chlamydial infections*. *Genitourin Med* 1995; 71: 247-250.
- Farell, D.J. *Evaluation of AMPLICOR Neisseria gonorrhoeae PCR using cppB nested PCR and 16S rRNA PCR*. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 386-390.
- Dhawan, V.K., Thadepalli, H. *Clindamycin: A review of fifteen years of experience*. *Rev Infect Dis* 1982; 4: 1133-1153.
- Gorbach, S.L. *Antibiotics treatment of anaerobic infections*. *Clin Infect Dis* 1994; 18 (Suppl. 4): 305-310.
- De la Rosa Fraile, M., Navarro Marí, J.M. *Lincosamidas y estreptograminas*. En: *Antimicrobianos en Medicina*. Sociedad Española de Quimioterapia. Prous Science, Barcelona 1999; 357-362.
- Roy, S., Higareda, I., Angel-Muller, E. y cols. *Protocol 023 Study Group. Ertapenem once a day versus piperacillin-tazobactam every 6 hours for treatment of acute pelvic infections: A prospective, multicenter, randomized, double-blind study*. *Infect Obstet Gynecol* 2003; 11: 27-37.