

# SUSCEPTIBILIDAD A LOS ANTIBIOTICOS DE LOS PRINCIPALES GRUPOS DE BACTERIAS AISLADAS DE PACIENTES CON SEPSIS INTRAABDOMINAL EN DOS HOSPITALES GENERALES DE COSTA RICA

Hilda Bolaños\*, \*\*, Ricardo Boza\*, Elena Campos\*,  
Jorge Mora \*\*\*, Manuel Piza\*\*\*\*, y Olga Sánchez\*

Key Words: *Bacteroides fragilis*, *Escherichia coli*, antibiotic resistance, intra-abdominal sepsis

## RESUMEN

Durante 1984 y 1985, se recolectó muestras de 68 pacientes con sepsis intra-abdominal, para estudiar la presencia de bacterias anaerobias, facultativas y determinar la sensibilidad a los antibióticos de los principales organismos encontrados. *Bacteroides fragilis* y *Escherichia coli* fueron las bacterias aisladas con mayor frecuencia. Todas las cepas de *B. fragilis* analizadas, fueron sensibles a tinidazol, metronidazol y al cloranfenicol; sin embargo, se encontró porcentajes de resistencia del 97,2 por ciento a la penicilina G, 8,3 por ciento a la clindamicina y 2,7 por ciento a la doxiciclina. Entre las cepas de *E. coli* estudiadas, los porcentajes de resistencia fueron de 55,9 por ciento a la ampicilina, 44,1 por ciento a la cefalotina y 20,6 por ciento al trimetoprim-sulfametoxazol. Los resultados obtenidos hacen ver la importancia de mantener un programa de vigilancia de la sensibilidad a los

agentes bacterianos, tanto para las bacterias facultativas como anaerobias. [Rev Cost. Cienc. Méd. 1988; 9(1): 17-26].

## INTRODUCCION

Estudios previos realizados en otros países demuestran la importancia de las bacterias anaerobias y facultativas en la etiología de los diferentes cuadros de sepsis intraabdominal (6, 11, 18).

*Bacteroides fragilis* y *Escherichia coli* son los organismos asociados con mayor frecuencia a estas infecciones (6). Estas bacterias se caracterizan por presentar una marcada variabilidad en su sensibilidad a los antibióticos (2, 8, 10, 12, 15, 18, 22, 27).

En este estudio, se analizó la sensibilidad de las bacterias aisladas ante diferentes agentes antibacterianos. Las muestras provinieron de pacientes con sepsis intraabdominal, admitidos en dos de los principales hospitales de Costa Rica.

## MATERIALES Y METODOS

**Recolección de muestras.** Entre junio de 1984 y mayo de 1985 se reco-

---

\* Instituto Costarricense de Investigación y Enseñanza en Nutrición y Salud (INCIENSA), Apdo. 4, Tres Ríos, Cartago.

\*\* Ministerio de Salud

\*\*\* Hospital México

\*\*\*\* Hospital San Juan de Dios, Costa Rica.

lectó especímenes de 34 hombres y 34 mujeres adultos con sepsis intraabdominal, internados en los hospitales México y San Juan de Dios, San José, Costa Rica. El material (líquido peritoneal o pus), obtenido de estos pacientes durante la cirugía, se inoculó inmediatamente en caldo tioglicolato reducido previamente y suplementado con 5 µg/ml de hemina y 0,1 µg/ml de vitamina K-1.

**Estudios bacteriológicos.** Después de 12 horas de incubación a 25° C, el caldo tioglicolato se subcultivó en los medios apropiados para el crecimiento de bacterias anaerobias y aerobias-facultativas, y se preparó una tinción de Gram. Para el aislamiento e identificación de las bacterias anaerobias se inoculó placas de agar sangre anaerobio CDC y agar sangre con kanamicina y vancomicina, manipulados dentro de un gabinete de anaerobiosis (Forma Scientific, Marietta, Ohio) que contenía una mezcla de gases de 85 por ciento nitrógeno, 5 por ciento dióxido de carbono y 10 por ciento hidrógeno y fueron examinadas durante un período de 7 días. Para la identificación de las bacterias anaerobias, se utilizó métodos previamente descritos (5,9). Para el aislamiento de organismos aerobios y facultativos, se inoculó placas de agar sangre de conejo, agar McConkey y agar manitol sal. El agar sangre de conejo se incubó en una atmósfera con 5 por ciento CO<sub>2</sub>/aire; las placas fueron incubadas a 37°C y fueron examinadas a las 24 y 48 horas. Estas bacterias fueron identificadas mediante los procedimientos convencionales (11).

**Sensibilidad a los agentes antibacterianos.** Para analizar la susceptibili-

dad de *B. fragilis*, se utilizó los siguientes antimicrobianos estándar de laboratorio: clindamicina de Upjohn Co.; cloranfenicol, metronidazol y penicilina G de Sigma Chemical Co.; y doxiciclina y tinidazol de Pfizer Co. Las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) fueron determinadas por el método de microdilución en caldo, utilizando placas de microtítulo de 96 hoyos (20). Se preparó soluciones concentradas frescas de cada uno de los agentes antibacterianos según las recomendaciones del Manual de Microbiología Clínica (11). Tres horas antes de usarse, estas soluciones fueron diluidas en forma seriada, en caldo Schaedler suplementado, y fueron introducidas en el gabinete de anaerobiosis, donde fueron inoculadas con 10<sup>6</sup> organismos/ml (14). Se incluyó las cepas *B. fragilis fragilis* (ATCC 25285) y *B. fragilis thetaiotaomicron* (ATCC 29741) como controles con cada grupo de análisis. Después de 18 horas de incubación a 37°C en condiciones anaerobias, se añadió una gota de azul de bromotimol 0,5 por ciento a cada uno de los hoyos. La CIM se interpretó como la más baja concentración de cada uno de los agentes antibacterianos que no mostró cambio ácido.

La sensibilidad a los agentes antibacterianos de las 34 cepas de *Escherichia coli* se determinó por el método descrito por Bauer et al (1), usando discos de papel BBL. Las cepas *E. coli* (ATCC 25922) y *S. aureus* (ATCC 25923) se incluyeron como organismos control.

**Análisis estadístico.** La prueba Kolmogorov-Smirnov se utilizó para evaluar las diferencias en cuanto a susceptibilidad a los agentes antibacteria-

nos (4). Los valores de CIM<sub>50</sub> y CIM<sub>90</sub> fueron calculados por el método descrito por Reed y Muench (17).

## RESULTADOS

Se aisló bacterias en 65 de los 68 pacientes con sepsis intraabdominal. En

63 por ciento de ellos, se identificó flora mixta (organismos facultativos y anaerobios), en un 23 por ciento se aisló únicamente aerobios-facultativos y en 14 por ciento solamente anaerobios. Los tipos de bacteria aislados por muestra oscilaron entre 1 y 6, con un promedio de 2,5 tipos bacterianos por caso.

### CUADRO 1

#### BACTERIAS AISLADAS DE PACIENTES CON SEPSIS INTRAABDOMINAL (N = 68)

Tipo de infección	Número de pacientes	Número con anaerobios	Número con aerobios-facult.
Apendicitis aguda	28	25 (21) *	23 (17)**
Perforaciones de colon	9	7 (5)	7 (4)
Perforaciones del intestino delgado	8	3 (2)	6 (4)
Infecciones de hígado y tracto biliar	9	3 (3)	7 (6)
Infecciones pélvicas	4	2 (2)	6 (3)
Otros abscesos intra-abdom. ***	10	10 (9)	8 (6)

\* Número de casos en los que se cultivó *B. fragilis*.

\*\* Número de casos en los que se cultivó *E. coli*

\*\*\* Incluye: 4 abscesos de pared, 2 abscesos pélvicos secundarios, 1 absceso perinefrítico y 3 de otros.

En el Cuadro 1 se presenta las diferentes infecciones estudiadas y la frecuencia con que se aisló microorganismos anaerobios y aerobios-facultati-

vos. De acuerdo con el tipo de infección, la proporción de cultivos en que creció *B. fragilis* varió de 25 a 90 por ciento, mientras que para *E. coli* varió de 40 a 75 por ciento.

## CUADRO 2

### BACTERIAS AISLADAS A PARTIR DE LIQUIDOS PERITONEALES DE 68 PACIENTES CON SEPSIS INTRA-ABDOMINAL

ANAEROBIOS		AEROBIOS-FACULTATIVOS	
Bacteria aislada	No. de cepas	Bacteria aislada	No. de cepas
<i>Bacteroides fragilis</i>			
ss. <i>fragilis</i>	23	<i>Escherichia coli</i>	41
ss. <i>thetaiotaomicron</i>	11	<i>Enterobacter agglomerans</i>	19
ss. <i>distasonis</i>	5	<i>Proteus mirabilis</i>	1
ss. <i>vulgatus</i>	2	<i>Citrobacter diversus</i>	1
ss. <i>ovatus</i>	4	<i>Klebsiella sp.</i>	1
No identificados	2	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6
<i>Otros Bacteroides</i>			
<i>B. corrodens</i>	1	<i>Staphylococcus aureus</i>	4
<i>B. clostridiiformis</i>	1	<i>Streptococcus grupo D</i>	5
<i>Bacteroides CDC</i>	4	<i>Streptococcus no A, B, ó D</i>	2
<i>B. melaninogenicus</i>	3	<i>Streptococcus sp.</i>	5
<i>Bacteroides sp.</i>	2		
<i>Fusobacterium sp.</i>	2		
<i>Clostridium</i>			
<i>C. sporogenes</i>	4		
<i>C. novyi</i> tipo A	1		
<i>C. histolyticum</i>	1		
<i>Clostridium sp.</i>	3		
Otras bacterias	6		

En el Cuadro 2, se muestra las especies de microorganismos aisladas, que incluyen 76 cepas de anaerobios y 85 cepas de aerobios-facultativos.

De las bacterias anaerobias aisladas, 47 cepas fueron del grupo *Bacteroides fragilis*, 12 de otros grupos de *Bacteroi-*

*des*, 2 *Fusobacterium* sp., 9 clostridios y 6 no identificados. *Bacteroides fragilis* fue la bacteria anaerobia predominante (62%) y *Escherichia coli* la más frecuente entre las aerobias-facultativas (52%).

### CUADRO 3

#### SENSIBILIDAD A LOS AGENTES ANTIBACTERIANOS DE 36 CEPAS DE *BACTEROIDES FRAGILIS* AISLADAS EN COSTA RICA, 1984 - 1985\*

Agente antibacteriano	Susceptibilidad**		Ambito (µg/ml)	% de resistencia	Límite de sensibilidad (µg/ml)
	CIM <sub>50</sub>	CIM <sub>90</sub>			
Clindamicina	0.69	1.77	0.25-16	8.3	4
Cloranfenicol	0.98	2.16	0.25-16	0	16
Doxiciclina	0.60	1.73	0.25-16	2.7	8
Metronidazol	0.38	0.93	0.125-8	0	8
Penicilina G	43.46	98.05	2.128	97.2	16
Tinidazol	0.20	0.57	0.06-4	0	8

\* Incluye las siguientes subespecies de *B. fragilis*: *B. fragilis* ss. *fragilis* (20 cepas), *B. fragilis* ss. *thetaiomicron* (9 cepas), *B. fragilis* ss. *distasonis* (4 cepas), *B. fragilis* ss. *ovatus* (2 cepas) y *B. fragilis*, ss. *vulgatus* (1 cepa).

\*\* CIM<sub>50</sub> Y CIM<sub>90</sub>: concentración (µg/ml) de agente antibacteriano capaz de inhibir el 50% y 90%, respectivamente, de las cepas analizadas.

En el Cuadro 3, se presenta la susceptibilidad a los agentes antibacterianos de 36 cepas de anaerobios del grupo *B. fragilis*. Se observa el alto grado de resistencia que estas bacterias presentan a la penicilina, así como la alta sensibilidad a la clindamicina y la doci-ciclina. No se encontró resistencia al

cloranfenicol, al metronidazol ni al tinidazol. Las concentraciones inhibitorias mínimas del tinidazol fueron las más bajas obtenidas, con relación a los otros antibióticos analizados. La sensibilidad de 34 cepas de *E. coli* a cinco agentes antibacterianos se presenta en el Cuadro 4.

#### CUADRO 4

##### SUSCEPTIBILIDAD A LOS ANTIBACTERIANOS DE 34 CEPAS DE *ESCHERICHIA COLI* AISLADAS EN COSTA RICA, 1984 - 1985

Agente antimicrobiano	Potencia del disco estándar (µg)*	Cepas resistentes	
		Número	%
Amikacina	30	1	3
Ampicilina	10	19	56
Cefalotina	30	15	44
Gentamicina	10	3	9
Trimetoprin +	1.25 +		
Sulgametoxazol	23.75	7	21

\* Método de Bauer-Kirby - Sherry-Turck (1).

#### DISCUSION

El número promedio de bacterias aisladas por muestra fue más bajo que el reportado por Finegold (6) y Rodloff *et al.* (18). No obstante, los resultados de este estudio concuerdan en que *B. fragilis* y *E. coli* fueron las bacterias más comunes. Es de anotar que la proporción de bacterias anaerobias con

respecto a las aerobias facultativas aisladas varió de acuerdo al tipo de infección. *B. fragilis* se encontró más frecuentemente que *E. coli* en infecciones del colon. Esta relación se invirtió en las infecciones del intestino delgado, hígado y vías biliares (Cuadro 1). Estos resultados son similares a los obtenidos en otros países (6,19). El hecho de que en Costa Rica sea

frecuente que los pacientes se auto-mediquen antes de ser atendidos en los Centros de Salud, puede influir en el número de bacterias aislado por muestra. Es posible también que el tiempo transcurrido entre el momento de la obtención de la muestra y su inoculación en medios específicos, influyese sobre este parámetro.

En este estudio, en el 63 por ciento de los casos se encontró flora mixta. Esto debe tenerse en mente en el momento de seleccionar el tratamiento de los pacientes que presentan infecciones intraabdominales, ya que, además de la cirugía y drenaje de secreciones, se debe emplear antibacterianos efectivos contra los gérmenes aeróbicos y anaeróbicos.

Como *B. fragilis* y *E. coli* fueron las bacterias más frecuentemente asociadas a estas infecciones, se probó cepas seleccionadas de cada grupo contra algunos de los antibióticos más frecuentemente usados.

Ninguna de las cepas de *B. fragilis* fue resistente al cloranfenicol, al metronidazol o al tinidazol. A pesar de que el cloranfenicol se ha usado en Costa Rica por más de tres décadas, no se encontró resistencia en las cepas de *B. fragilis*, coincidiendo con los reportes de Tally *et al.* (23) y Rosenblatt (19). Sin embargo, se debe tener presente la toxicidad de esta droga, ya que estudios realizados en Estados Unidos demuestran que 1 de cada 30.000 pacientes tratados con este antibiótico puede desarrollar anemia aplásica (25). Además, puede inducir el "síndrome del niño gris" en neonatos y neuritis óptica en individuos que ingieren la droga por períodos prolongados (25).

El metronidazol y el tinidazol han sido empleados como agentes antiparasi-

tarios por muchos años, y recientemente se ha demostrado la efectividad de ambos contra bacterias anaerobias (7,13). Estos agentes son poco tóxicos para los seres humanos y las dosis recomendadas en infecciones causadas por bacterias anaerobias son más bajas que las usadas en infecciones causadas por protozoarios (7). Todas las cepas de *B. fragilis* analizadas fueron inhibidas por concentraciones iguales o inferiores a 2 µg/ml de metronidazol o tinidazol. Sin embargo, la CIM<sub>50</sub> y la CIM<sub>90</sub> para el tinidazol fueron inferiores que las encontradas para el metronidazol ( $\alpha=0.05$ ).

La principal diferencia entre estas dos drogas está en su farmacocinética (13, 26), ya que la vida media del tinidazol es de 13 horas, mientras que la del metronidazol es de 6 horas. En este sentido, podría ser más ventajoso el uso del tinidazol, ya que su acumulación en los tejidos provoca una eliminación lenta y sostenida de la droga. Por otro lado, una dosis única diaria de 800 mg de tinidazol, produce concentraciones séricas adecuadas para inhibir el crecimiento de cualquier bacteria anaerobia patógena (26). Aún cuando existen algunas notificaciones en la literatura de especies de *Bacteroides* resistentes al metronidazol (3), en el presente trabajo no se encontró resistencia a esta droga ni al tinidazol. En contraste con el alto porcentaje de resistencia de *B. fragilis* a la doxiciclina, reportada en Estados Unidos (18, 19), en este estudio se encontró resistencia únicamente en un 2,7 por ciento de las cepas. Esto puede deberse a un uso poco frecuente de este antibiótico en Costa Rica.

La clindamicina continua siendo un antibiótico muy activo, ya que el 92 por ciento de las cepas de *B. fragilis* fueron

inhibidas con menos de 4 µg/ml, resultados similares a los publicados en Estados Unidos (2, 10, 22), pero diferentes a los encontrados en España y Alemania (12, 18). Algunos investigadores han reportado diferencias en la sensibilidad a los antibióticos entre especies de *Bacteroides* y han puntualizado que la producción del indol es un indicador de resistencia a la clindamicina (23). En nuestro estudio, dos cepas de *B. fragilis thetaiotaomicron* (productoras de indol) y una de *B. fragilis fragilis*, fueron las únicas resistentes a clindamicina. La principal desventaja de esta droga es la aparición de colitis severa en algunos pacientes (24).

El 97 por ciento de las cepas de *B. fragilis* analizadas fueron resistentes a la penicilina. Esta resistencia es superior a la encontrada en otros países (19,21), y puede estar relacionada con el uso indiscriminado de este antibiótico en Costa Rica. La resistencia a la penicilina se encontró en todas las cepas resistentes a uno o más de los cinco antibióticos probados.

Con excepción de la resistencia a la penicilina, las cepas de *B. fragilis* incluidas en este estudio mostraron niveles de resistencia hacia los otros antibióticos, inferiores a los reportados en la literatura (2, 8, 12, 16, 18, 21, 23); sin embargo, lo contrario se observó para las cepas de *E. coli*. En Costa Rica, algunos antibióticos de administración oral pueden adquirirse sin prescripción médica, por lo que su uso es más indiscriminado que los de tipo inyectable. Esto explicaría en parte, la alta resistencia de *E. coli* a la cefalotina, la ampicilina y el trimetoprim-sulfametoxazol. Otro factor que podría explicar este fenómeno es el precio más bajo de los antibióticos ora-

les, comparado con el de los inyectables.

Debido a que las infecciones intraabdominales generalmente se desarrollan como procesos agudos que requieren rápidas decisiones terapéuticas, el médico no puede esperar a que los agentes bacterianos sean identificados y su sensibilidad a los antibióticos determinada. Por lo tanto, a selección de antibióticos debe basarse en la familiaridad del médico con las drogas, su toxicidad y el conocimiento de la incidencia de resistencia en las bacterias de un hospital específico. Por esta razón, es importante mantener programas de vigilancia de la sensibilidad de bacterias anaerobias y aerobias-facultativas a los agentes antibacterianos más frecuentemente utilizados en diferentes instituciones de cada país.

## AGRADECIMIENTOS

Este trabajo se financió parcialmente con una donación de a Compañía Pfizer, Costa Rica. Agradecemos al Dr. Jorge Arguedas, Director Médico de Pfizer, por el apoyo brindado. Deseamos agradecer a los Drs. Mario Murillo y Mario Sáenz por la recolección de muestras, al Lic. Carlos Raabe por su cooperación en el análisis estadístico y al Dr. Luis Rodríguez por la revisión crítica del manuscrito.

## ABSTRACT

*Fluids from 68 patients suffering intraabdominal sepsis were collected from 1984 through 1985 in Costa Rica, and studied for the presence of anaerobic and facultative bacteria. The organisms most frequently isolated were Bacteroides fragilis and Escherichia*

coli. The susceptibility of these two bacteria to several antimicrobial agents was determined. All 36 *B. fragilis* isolates analyzed were sensitive to tinidazole, metronidazole and chloramphenicol. Resistance rates of 8.3, 2.7 and 97.2 percent were found for clindamycin, doxycycline and penicillin G, respectively. In 34 *E. coli* isolates, the resistance rates were 2.9 percent for gentamicin and 20.6 percent for trimethoprim-sulfamethoxazole. The results highlight the importance of maintaining a continuous surveillance program on the antibiotic susceptibility for both facultative and anaerobic bacteria.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Bauer, A.W., Kirby, W.M.M., Sherris, J.C., Truck, M. Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disk method. *Am. J. Clin. Pathol.* 1966; 46:493-496.
2. Bawdon, R. E., Rozmiej, E., Palchaudhuri, S., Krakowiak, J. Variability in the susceptibility pattern of *Bacteroides*. *Chemother.* 1979; 16:664-666.
3. Britz, M.L., Wilkinson, R.G. Isolation and properties of metronidazole resistant mutants of *Bacteroides fragilis*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1979; 16:19.
4. Daniel, W.W. *Bioestadística*. Editorial Limusa, México 1. D.F. 1984; 374-376.
5. Dowell, V.R., Jr., Hawkins, T.M. *Laboratory Methods in Anaerobic Bacteriology*. CDC Laboratory Manual., 1981. HHS Publication N° (CDC) 81 -8272.
6. Finegold, S.M. *Anaerobic bacteria in human disease*. Academic Press Inc., London. 1977: 257-313.
7. Goldman, P. The development of 5-nitroimidazoles for the treatment and prophylaxis of anaerobic bacterial infections. *J. Antimicrob. Chemother.* 1982; 10:23-33.
8. Hansen, S.L. Variation in susceptibility patterns of species within *Bacteroides fragilis* group. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1980; 17:686-690.
9. Holdeman, L.V., Moore, W.E.C. *Anaerobe Laboratory Manual*. Virginia Polytechnic Institute and State University Anaerobic Laboratory, Blacksburg, Virginia, 1972; 1-128.
10. Kislak, J.W. The susceptibility of *Bacteroides fragilis* to 24 antibiotics. *J. Infect. Dis.* 1972; 125:295-299.
11. Lennette, E.H., Balows, A., Hausler, W.J. Jr., Truant, J.P. *Manual of Clinical Microbiology*. American Society for Microbiology, Washington, D.C., 3 Ed. 1980; 83-88, 195-219.
12. Liñares, J., Pérez, J.L., Martín, R. Susceptibility studies in the *Bacteroides fragilis* group resistant to clindamycin. *J. Antimicrob. Chemother.* 1983; 12:107.
13. Mattila, J., Mannisto, P.T., Mantyla, A., Nykanen, S., Lamminsivu, U. Comparative pharmacokinetics of metronidazole and tinidazole as influenced by administration route. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1983; 23 721-725.
14. Murray, P.R., Niles, A.C. Inoculum preparation for anaerobic susceptibility tests. *J. Clin. Microb.* 1983; 18:733-734.
15. Neu, H.C. Antimicrobial activity, bacterial resistance and antimicrobial pharmacology. *Am. J. Med.* 1985; 78 (Suppl. 6B): 17-22.
16. Olsson, B., Dornbusch, K., Nord, CE. Factors contributing to the resistance to beta-lactam antibiotics in *Bacteroides fragilis*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1979; 15:263-268.
17. Reed, L.J., Muench, H. A simple method of estimating fifty percent endpoints. *Am. J. Hyg.* 1938; 27:493-497.

18. Rodloff, A.C., Grotz, G., Ponnath, H., Hahn, H. Identification and susceptibility patterns of anaerobic bacteria isolated from clinical specimens during a one-year period. *Infection*. 1984; 12:395-401
19. Rosenblatt, J.E. Antimicrobial susceptibility testing of anaerobic bacteria. *Rev. Infect. Dis.* 1984; 6 (Suppl. 1): 242-248.
20. Stalons, D.R. Thornsberry, C. Broth dilution method for determining the antibiotic susceptibility of anaerobic bacteria. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1975; 7:15-21.
21. Sutter, V.L. *In vitro* susceptibility of anaerobes: Comparison of clindamycin and other antimicrobial agents. *J. Infect. Dis.* 1977; 135 (Suppl.): 7-12.
22. Tally, F.P., Cuchural, G.J., Jacobus, N.V., Gorbach, S.L., Aldridge, K.E., Cleary, T.J., Finegold, S.M., Hill, G.B., Iannini, P.B., McCloskey, R.V., OKeefe, J.P. Susceptibility of the *Bacteroides fragilis* group in the United States in 1981. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1983; 23:536-540.
23. Tally, F.P., Cuchural, G.J., Jr., Malamy, M.H. Mechanisms of resistance and resistance transfer in anaerobic bacteria: factors influencing antimicrobial therapy. *Rev. infect. Dis.* 1984; 6(Suppl. 1): 260-269.
24. Tedesco, F.J. Clindamycin and colitis: A review. *J. Infect. Dis* 1977; 135 (Suppl.): 95-98.
25. Wallerstein, R.O., Condit, P.K., Kasper, C.K. Statewide study of chloramphenicol therapy and aplastic anemia. *J.A.M.A.* 1969; 208:2045-2050.
26. Wood, B.A., Faulkner, J.K., Monro, A.M. The pharmacokinetics metabolism and tissue distribution of tinidazole. *J. Antimicrob. Chemother.* 1982; 10 (Suppl. A): 43-57.
27. Young, L.S., Hindler, J. Aminoglycoside resistance: A worldwide perspective. *Am. J. Med.* 1986; 80 (Suppl. 6B): 15-28.