

USO DE AGENTES ANTIMICROBIANOS EN INFECCIONES POR BACTERIAS ANAEROBIAS

Ricardo Boza Cordero*

Key Word Index: Antimicrobials, anaerobes, infection.

Resumen

Las bacterias anaerobias producen variadas y severas infecciones en humanos. El uso racional de antimicrobianos es parte fundamental de su tratamiento.

La clindamicina, el cloranfenicol, la penicilina y los derivados nitroimidazólicos son las drogas más usadas en nuestro medio. Como por lo general, la flora en estas infecciones es mixta, está indicado el uso de antibióticos activos contra gérmenes aerobios en forma concomitante.

La resistencia de las bacterias anaerobias a estas drogas es un problema que crece rápidamente. El conocimiento de las bases clínico- bacteriológicas de estas infecciones, así como las características farmacológicas de los antimicrobianos utilizados, ayudará a controlar este fenómeno. Esta revisión tiene como objetivo, discutir aspectos básicos del tratamiento de las infecciones por gérmenes anaerobios. [Rev. Cost. Cienc. Méd. 1985; 6(2):39—50].

Introducción

El creciente interés por el estudio de las bacterias anaerobias se debe, en gran medida, a los adelantos clínico-bacteriológicos de los últimos años.

Estas bacterias forman parte de la flora normal de la piel, cavidad oral, tracto respiratorio superior, intestino y tracto genital femenino (13). Cuando se encuentran en grandes cantidades en su hábitat normal o se localizan en otros sitios, tienen significado clínico (16). Así, la mayoría de estas infecciones son de origen endógeno (16,20).

Estos gérmenes se han aislado de múltiples procesos infecciosos (Figura 1) como únicos patógenos, o con mayor frecuencia, forman parte de una flora mixta con bacterias aerobias y facultativas (14,20). Esto contradice el postulado "una enfermedad, un germen" (20).

Aún no está bien definida la clasificación de las bacterias anaerobias de interés médico. La división propuesta por Finegold (14) parece ser la más adecuada (Tabla 1). Los principales patógenos que se aíslan del intestino corresponden al grupo *Bacteroides fragilis*, otros *Bacteroides*, clostridios, peptococos y peptoestreptococos. Del tracto genital femenino se han aislado el grupo *Bacteroides melaninogenicus* y todos los anteriores. En la cavidad oral, los más frecuentemente encontrados son fusobacterias, cocos microaerofílicos, actinomicetes, *Arachnia* y el grupo *B. melaninogenicus* (13,14,16,26).

Los factores implicados en la patogénesis de estas infecciones son la pérdida de la integridad de la piel o membranas mucosas por traumas, cirugía, tumores, alteraciones circulatorias, unido a bajas tensiones de oxígeno y bajo potencial de óxido reducción en un sitio determinado (13,20).

Desde un punto de vista práctico, la localización anatómica de un proceso infeccioso asociado a algunas características clínicas anotadas en la Tabla 2, debe hacer sospechar la presencia de estas bacterias como patógenos.

* Instituto Costarricense de Investigación y Enseñanza en Nutrición y Salud (INCIENSA), Apartado 4, Tres Ríos, Costa Rica.

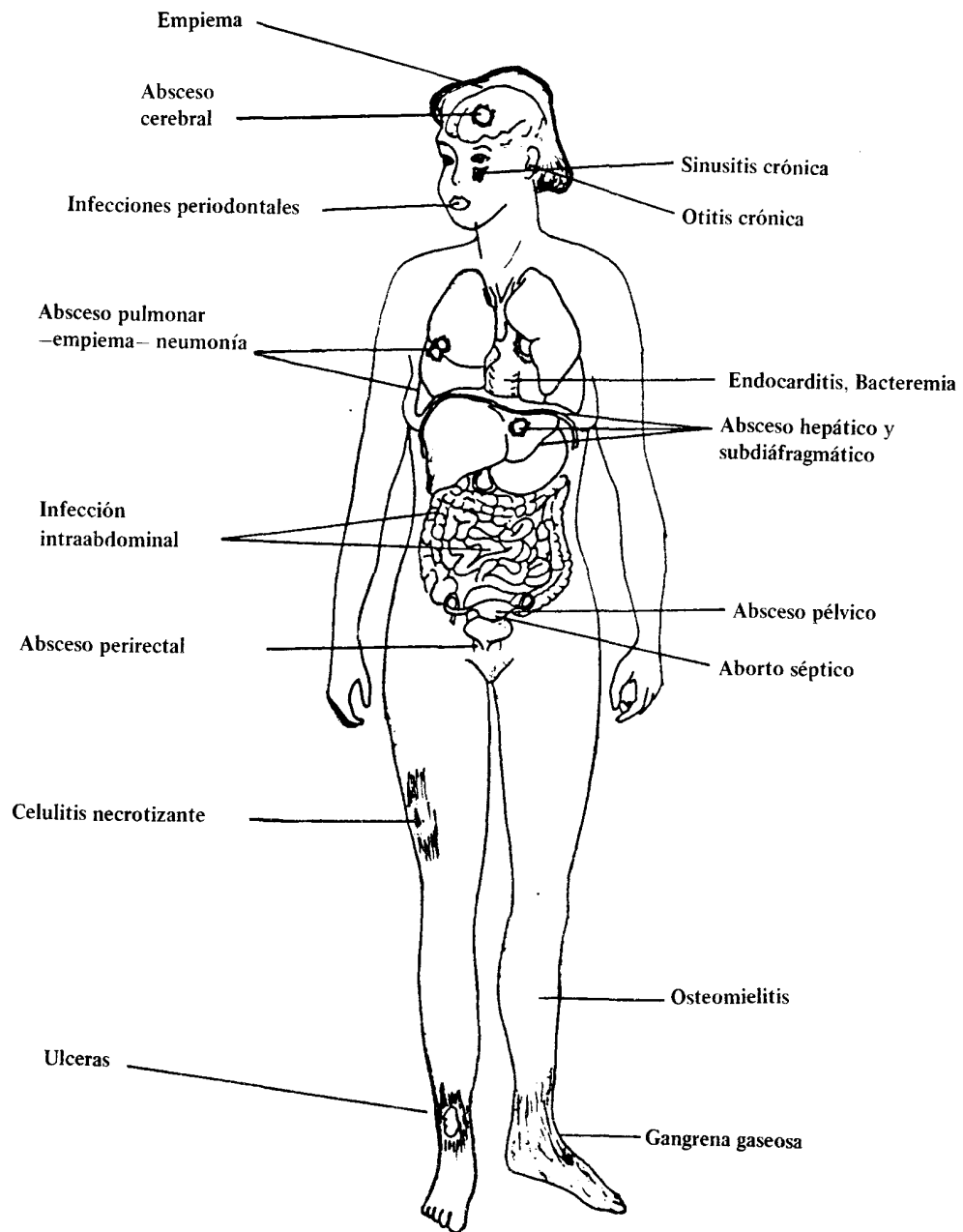


Fig. 1. Infecciones de donde se han aislado bacterias anaerobias.

TABLA 1
BACTERIAS ANAEROBIAS
MÁS FRECUENTEMENTE ENCONTRADAS EN HUMANOS
[Modificado de (13)]

<p>BACILOS</p> <p>Esporulados</p> <p>Clostridium</p> <p>No esporulados</p> <p>Grampositivos</p> <p>Actinomyces</p> <p>Arachnia</p> <p>Bifidobacterium</p> <p>Eubacterium</p> <p>Lactobacillus</p> <p>Propionibacterium</p> <p>Gramnegativos</p> <p>No móviles o con flagelo peritriquo</p> <p>Bacteroides</p> <p>Fusobacterium</p> <p>Leptotrichia</p>	<p>Móvil por otros medios</p> <p>Borrelia</p> <p>Butyrivibrio</p> <p>Treponema</p> <p>COCOS</p> <p>Grampositivos</p> <p>Pectococcus</p> <p>Peptostreptococcus</p> <p>Gramnegativos</p> <p>Veillonella</p>
---	---

TABLA 2
INFECCIONES POR BACTERIAS ANAEROBIAS
Características Clínicas

1. Secreciones con mal olor.
2. Infección cerca de membrana mucosa.
3. Necrosis tisular y absceso.
4. Gas en tejidos o en secreción.
5. Terapia previa con aminoglicósidos.
6. Tromboflebitis séptica.
7. Gram de la secreción con microorganismos, cultivo para aerobios negativo (sin uso previo de antibióticos).

El tratamiento debe estar dirigido a modificar el medio que ha sido propicio para el crecimiento de las bacterias (debridar tejidos, drenar secreciones, eliminar obstrucciones, etc) y el empleo racional de antimicrobianos (3,5,17).

En esta revisión, el objetivo principal es analizar las características farmacológicas e indicaciones de los principales antimicrobianos usados en estas infecciones, así como las posibles causas de falta terapéutica, con lo que se pretende contribuir a un mejor uso de estas drogas.

Clindamicina: (Dalacín-C®)

En 1966, Magerlein y colaboradores, sintetizaron la clindamicina, a partir de la lincomicina (11). Actúa inhibiendo la síntesis proteica bacteriana, al impedir la iniciación de la cadena péptica en los ribosomas 50 S (50). Además parece facilitar la fagocitosis y muerte intracelular de las bacterias (11,12).

Se absorbe bien por el tracto gastrointestinal, sin sufrir interferencia por los alimentos (11). Por vía endovenosa (E. V.) e intramuscular alcanza niveles óptimos rápidamente (50). No se absorbe por la piel (9).

La excreción del antibiótico es fundamentalmente hepática (50) . Del 10 al 20 por ciento se excreta por riñón, por lo que no amerita ajuste de la dosis en insuficiencia renal (9). No se hemodializa ni es removida por diálisis peritoneal (11).

Prácticamente, alcanza adecuadas concentraciones en todos los tejidos, excepto en el sistema nervioso central (S.N.C.) (11,47,50). Se concentra con facilidad en el interior de fagocitos y otras células, lo que permite una mejor acción bactericida (23).

La inyección de 600 mg E.V. produce un pico máximo de 16 $\mu\text{g/ml}$ a la hora y una meseta posterior de 4.64 $\mu\text{g/ml}$ si se da cada 8 horas (11). Estos valores sobrepasan las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM = Mínima concentración de antibióticos capaz de inhibir el crecimiento bacteriano) anotadas para casi todas las bacterias anaerobias aisladas de infecciones en humanos, incluyendo el *Bacteroides fragilis* (2,25,47).

Algunas cepas de *Clostridium*, *Peptococcus* y *Peptostreptococcus* son resistentes (47). En los últimos años, se ha observado un aumento de la resistencia en el grupo de *B. fragilis* (43,49).

Está indicada como droga de primera elección, en infecciones intrabdominales, pélvicas y de tejidos blandos (12,22). Es droga alterna en infecciones pleuro-pulmonares (2,3,9,11). Puede usarse también en pacientes alérgicos a la penicilina y en aquellos casos en que se aísle *B. fragilis* resistente a esta. No debe usarse en infecciones del sistema nervioso central.

Estudios *in vitro* han demostrado sinergismo con el metronidazol, lo que podría ser de utilidad en el tratamiento de infecciones por *B. fragilis* multirresistentes (7). Fass y colaboradores (12) y Brook y colaboradores (16) encontraron sinergismo con los aminoglicósidos *in vitro* e *in vivo*, sin embargo, estos datos no han sido corroborados por otros autores (7).

El mayor problema que acarrea el uso de este medicamento es la diarrea, secundaria a colitis pseudomembranosa (11,16,17). La incidencia de este trastorno varía de un 3 al 10 por ciento dependiendo de los criterios usados para su definición (9), así como de la ruta de administración (mayor por vía oral) y del tipo de paciente (más común en personas ancianas y debilitadas) (11). Es causado por sobreinfección por *Clostridium difficile*, cuya exotoxina es la responsable del problema. El tratamiento se realiza dando vancomicina (50) y más recientemente con los derivados nitroimidazólicos se han obtenido excelentes resultados (32,35).

Otros efectos secundarios menos frecuentes son: exantemas, síndrome de Steven-Johnson y flebitis. Deprime la contractilidad muscular y puede prolongar el bloqueo neuromuscular del Pancuronium (11). No se ha notificado teratogenicidad.

Penicilina

De todas las penicilinas, la penicilina G es la que tiene mejor acción bactericida sobre estos gérmenes (16). Esta droga, además de inhibir la síntesis de la pared, parece estimular la producción bacteriana de autolisinas (hidrolasas del ácido murámico) (51).

Actúa tanto sobre bacterias anaerobias grampositivas como sobre gramnegativas.

Por su buena penetración a todos los tejidos (inclusive SNC), su baja toxicidad, bajo precio y espectro de acción, continúa siendo un excelente antibiótico.

La dosis de 4×10^6 U por vía endovenosa, produce un pico sérico de 64 $\mu\text{g/ml}$ a los 30 minutos y una meseta entre 8-12 $\mu\text{g/ml}$ (50), cantidades que exceden la concentración inhibitoria mínima para la mayoría de las bacterias anaerobias (29).

El *B. fragilis* es resistente. Kislak en 1972 (25) encontró que el 90 por ciento de estas cepas necesitaba más de 50 $\mu\text{g/ml}$ de penicilina para su inhibición. Sutter (47) en 1977 notificó concentraciones inhibitorias mínimas mayores de 64 $\mu\text{g/ml}$ para el 80 por ciento de *B. fragilis*. Se ha establecido, que el aumento de la dosis de penicilina, no es la solución a este problema (16).

Recientemente, se reportó aumento en la resistencia en *Bacteroides melaninogenicus* y *C. perfringens* (3). El *C. difficile* es resistente (29).

Continúa siendo el antibiótico de primera elección en la mayoría de las infecciones por bacterias anaerobias, con la excepción de las infecciones intrabdominales, debido a la alta frecuencia con que se aísla *B. fragilis* (14,16,17). En infecciones pélvicas y del tracto genital femenino, por la alta frecuencia de *Neisseria gonorrhoeae*, puede usarse con clindamicina y un aminoglicósido.

Cloranfenicol

En 1947, Burkholder demostró que el *Streptomyces venezuelae* producía un potente antibiótico. En 1949, se logró su síntesis en el laboratorio y se denominó cloranfenicol (17).

Actúa sobre las bacterias, impidiendo la síntesis proteica al inhibir la unión del RNA mensajero al ribosoma y la síntesis de polipéptidos, y funcionando como análogo estructural e inhibidor competitivo de algunos aminoácidos y de bases nitrogenadas (50).

Se excreta fundamentalmente por el hígado. Alcanza excelentes concentraciones en todos los tejidos, inclusive en el SNC.

Un gramo de cloranfenicol por vía oral, produce concentraciones séricas de 20 $\mu\text{g/ml}$ en una hora y 0,5 g E. V. da concentraciones de 510 $\mu\text{g/ml}$ (50) suficientes para inhibir el crecimiento de todas las bacterias anaerobias, inclusive *B. fragilis* (CIM 12.5 $\mu\text{g/ml}$) (47). No se han notificado cepas resistentes en forma importante (3,15,49).

Está indicado como antibiótico de primera elección, en las infecciones del sistema nervioso central, abdominales, pélvicas y de tejidos blandos (3,7,16,22). No se recomienda su uso en infecciones pleuropulmonares (16,17), por la errática efectividad demostrada.

Por mucho tiempo se creyó en la teratogenicidad y mutagenicidad de estas drogas en el ser humano, al extrapolar resultados obtenidos por Rustia y colaboradores (42) en animales de laboratorio. Sin embargo, las evidencias actuales no aprueban dichos conceptos (19,31,32,40).

Con respecto a teratogenicidad, en beneficio de la duda, debe evitarse su uso durante el primer trimestre del embarazo (35).

Una de las grandes ventajas de estas drogas, es que difunden bien en todos los tejidos y se unen poco a proteínas (33,53). Alcanzan concentraciones inhibitorias para la mayoría de las bacterias anaerobias en el sistema nervioso central, sangre, pulmón, hígado, leucocitos, etc. (35).

Tanto el metronidazol como el tinidazol se absorben bien por vía oral. Su metabolismo y excreción son básicamente hepáticos (53).

El tinidazol presenta vida media más larga: 2 gm por V.O. produce a las dos horas 40 $\mu\text{g/ml}$ en plasma y a las 24 horas existen aún entre 5-10 $\mu\text{g/ml}$ concentraciones superiores a las CIM observadas para las bacterias anaerobias (*B. fragilis*: 8 $\mu\text{g/ml}$) (32). Por vía endovenosa se obtienen concentraciones similares (30).

Algunos bacilos anaerobios grampositivos no esporulados y escasas cepas de *B. fragilis* son resistentes (3,10,29).

La poca incidencia de efectos secundarios constituye otra ventaja. Packard (35), en una recopilación de la literatura, anota que de 599 pacientes que recibieron tinidazol por vía oral, sólo 21 presentaron efectos secundarios leves (náuseas, sabor metálico) y sólo una presentó eritema. De 834 que lo recibieron E.V., 16 presentaron tromboflebitis, 3 diarrea leve y uno leucopenia (recibió otros medicamentos). Es conocido también el efecto similar al del Antabuse, que inducen estas drogas al ingerir alcohol concomitantemente.

Aún cuando son necesarios más estudios controlados, estas drogas, principalmente el tinidazol, son de primera elección para infecciones del SNC, intrabdominales, pélvicas, endocarditis, septicemia y alternativas en infecciones pleuropulmonares y de tejidos blandos (3,16,19,32,35,52). Además, son útiles en la profilaxis de infecciones postquirúrgicas (abdominales y gineco-obstétricas) (44,45).

Cefalosporinas

Las cefalosporinas de primera y segunda generación, a excepción de la Cefoxitina, poseen poca actividad contra estas bacterias *in vitro* e *in vivo* (16,17,25,29,37).

Las de tercera generación (cefotaxime y moxalactam) poseen ciertas ventajas, como son su mejor acción bactericida y su adecuada penetración al S.N.C. Estas sustancias a las dosis corrientes, producen CIM adecuadas para la mayoría de las bacterias anaerobias, incluso *B. fragilis* 18,24,41). Sin embargo, los derivados nitroimidazólicos son más eficaces *in vitro* contra esta bacteria (47). Además, la B-lactamasa producida por *B. fragilis* es capaz de inhibir al cefotaxime (36).

El amplio espectro de acción de estos antibióticos, puede ser una ventaja. Sin embargo, la aparición de sobreinfecciones por bacterias resistentes (3) y su alto costo, las hacen aparecer como regímenes de tercera elección en el tratamiento de estas infecciones.

Otros Antimicrobianos

Las penicilinas semisintéticas: carbenicilina, ticarcilina, piperacilina, mezlocilina, han demostrado *in vitro* e *in vivo*, acción bactericida eficaz sobre estas bacterias (22,25,29,48,49). Sin embargo, su uso debe circunscribirse al tratamiento de infecciones por *Pseudomonas* y de otras bacterias aerobias (3,15,16).

Las tetraciclinas, junto con las penicilinas, fueron los primeros medicamentos usados en el tratamiento de estas infecciones. Actualmente, a excepción de la doxiciclina y la minociclina, estas sustancias no son activas contra estas bacterias. Esos dos antibióticos, han demostrado cierta acción *in vitro* (8) debiendo realizarse más estudios controlados para comprobar su efectividad.

La eritromicina, lincomicina y sulfas (inclusive sulfa-trimetoprim), tienen importancia histórica en el tratamiento de estas infecciones (16). Actualmente, las drogas discutidas relegaron a estas a un plano secundario para el tratamiento de dichas infecciones.

Así, el tratamiento racional de las diferentes infecciones en las que se sospechan o aíslan bacterias anaerobias, tomando en cuenta aspectos bacteriológicos (cepas resistentes), farmacológicos (distribución de las drogas), de toxicidad, de costos y la experiencia clínica obtenida en diversos centros, se propone en el Cuadro 1.

Resistencia a Antimicrobianos en Bacterias Anaerobias

El éxito en el tratamiento de las infecciones anaerobias dependen de varios factores:

1. Edad del paciente: los ancianos presentan mayores complicaciones durante el tratamiento (estado hemodinámico, de irrigación sanguínea, etc).
2. Enfermedades concomitantes.
3. Sitio de la infección: infecciones del SNC son de peor pronóstico.
4. Tratamiento quirúrgico rápido y agresivo.
5. Bacteremia y "shock" (5).
6. Presencia de enzimas, diferentes a B-lactamasa en el pus, capaces de inhibir a la penicilina, cloranfenicol y otras drogas (1,91,27).
7. Presencia de bacterias anaerobias resistentes al antimicrobiano usado. Esta resistencia a antimicrobianos puede producirse por varios mecanismos: a) producción de betalactamasa y otras enzimas; b) modificaciones adaptativas en las bacterias que producen alteración en los mecanismos de transporte (cápsula), sitio de acción y metabolismo del antibiótico.

Este fenómeno generalmente es mediado por plásmidos (21,28,34,38). Sin embargo, Rashtchian y colaboradores (39), han demostrado que en *B. fragilis* puede inducirse resistencia a tetraciclinas con dosis subóptimas del antibiótico, sin la intervención de plásmidos. Esto tiene enorme importancia práctica.

La transferencia de plásmidos portadores de resistencia a uno o más antimicrobianos, se ha observado entre bacterias anaerobias y entre aerobias y aquellas (21,28,40). Este hallazgo *in vitro*, podría tener gran importancia práctica, al recordar que ambos tipos bacterianos conviven tanto en infecciones como en condiciones normales en el ser humano. Aún más, esta transferencia es parcialmente inhibida por la flora bacteriana normal, ácidos grasos y por el pH de la zona, factores modificados sustancialmente por los antimicrobianos (3). Así, aún cuando la resistencia a antimicrobianos en bacterias anae-

CUADRO 1
INFECCIONES POR BACTERIAS ANAEROBIAS
Régimen Antibiótico

Tipo de Infección	Primera Elección	Segunda Elección
– Empiemas (subdural extradural)	1. Tinidazol EV + Aminoglicósido ó	– Cefalosporina de tercera generación sola o con aminoglicósido.
– Absceso cerebral	2. Penicilina + Cloranfenicol + Aminoglicósido	
– Cabeza y cuello	1. Penicilina + Aminoglicósido ó 2. Clindamicina + Aminoglicósido	– Tinidazol + Aminoglicósido
– Endocarditis Bacteriana (Anaerobios)	1. Tinidazol	– Clindamicina – Cloranfenicol
– Septicemia		
– Infecciones Pleuropulmonares	1. Penicilina + Aminoglicósido	– Tinidazol + Aminoglicósido – Clindamicina
– Infecciones intraabdominales	1. Tinidazol EV + Aminoglicósido ó 2. Clindamicina + Aminoglicósido ó 3. Cloranfenicol + Aminoglicósido	– Cefalosporina de tercera generación sola o con aminoglicósido.
– Infecciones pélvicas	1. Tinidazol + Penicilina + Aminoglicósido ó 2. Penicilina + Clindamicina + Aminoglicósido	– Cefalosporina de tercera generación.

robias no es tan dramática como en las enterobacterias, las condiciones para llegar a ese punto están dadas.

La variabilidad regional de la sensibilidad a antibióticos, el aumento de la resistencia en algunas especies y las infecciones graves que pueden producir estas bacterias, justifican la realización de pruebas de sensibilidad a antibióticos (4,15,17,49). Se ha sugerido la implementación de laboratorios a nivel regional para que realicen este control (49), con lo que se pretende hacer mejor uso de los antimicrobianos y evitar el aumento de la resistencia de estas bacterias.

ABSTRACT

Anaerobic bacteria can produce multiple and severe infections in man. The rational use of antimicrobials is basic for the treatment of these conditions. Clindamycin, chloranphenicol, penicillin and the nitroimidazoles are the antibiotics available in Costa Rica for such treatments. The use of antimicrobials against aerobic flora is also indicated.

The increased antibiotic resistance in anaerobic bacteria is an important matter. Some basic clinical and bacteriological concepts about these infections and pharmacological characteristics of the antimicrobials used for its treatment are discussed.

Bibliografía

1. Barnes, P., Waterworth, P.M. New cause of penicillin treatment failure. *Br. Med. J.* 1977; 1:991-995.
2. Bartlett, J.G., Sutter, V.L., Finegold, S.M. Treatment of Anaerobic Infections with Lincomycin and Clindamycin. *N. Engl. J. Med.* 1972; 287:1006-1010.
3. Bawdon, R.E., Crane, L.R., Palchaudhuri, S. Antibiotic Resistance in Anaerobic Bacteria: Molecular Biology and Clinical Aspects. *Rev. Infect. Dis.* 1982; 4:1075- 1095.
4. Bawdon, E.D., Rozmiej, E., Palchaudhuri, S., Krakowiak, J. Variability in the Susceptibility Pattern of *Bacteroides fragilis* in Four Detroit Area Hospitals. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1979; 16:664-666.
5. Bodner, S.J., Koenig, G., Goodman, J.S. Bacteremic *Bacteroides* Infections. *Ann. Intern. Med.* 1970; 73:637-544.
6. Brook, I., Coolbaugh, J.C., Walker, R.I., Weiss, E. Synergism between Penicillin, Clindamycin, or Metronidazole and Gentamicin Against Species of the *Bacteroides melaninogenicus* and *Bacteroides fragilis* groups. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1984; 25:71-77.
7. Busch, D.F., Sutter, V.L., Finegold, S.M. Activity of Combinations of Antimicrobial Agents against *Bacteroides fragilis*. *J. Infect. Dis* 1976; 133:321- 328.
8. Chow, A.W. Comparative susceptibility of anaerobic bacteria to minocycline, doxycycline and tetracycline. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1975; 7:128-132.
9. Chow, A.W., Ota, J.K, Guze, L. Clindamycin plus gentamicin as expectant therapy for presumed mixed infections *Can. Med. Assoc. J.* 1976; 115:1225-1229.
10. Chow, A.E.; Patten, V., Guze, L.B Susceptibility of Anaerobic Bacteria to Metronidazole; Relative Resistance of Non-spore-forming Gram Positive Baccilli. *J. Infect. Dis.* 1975; 131:182- 185.

11. Dhawan, V.K., Thadepalli, H. Clindamycin: A Review of Fifteen Years of Experience. *Rev. Infect. Dis.* 1982; 4:1133- 1153.
12. Pass, R.J., Ruiz, D.E., Gardner, W.G; Ro tilie, C.A. Clindamycin and Gentamycin for Aerobic and Anaerobic Sepsis. *Arch. Intern. Med.* 1977; 137:28-38.
13. Finegold, S.M. Anaerobic Bacteria in Human Disease. First Edition. Academic Press. New York 1977; 27.
14. Ibid. pp. 43-67.
15. Ibid. pp. 513-574.
16. Finegold, S.M. Therapy for Infections due to Anaerobic Bacteria: An Overview. *J. Infect. Dis.* 1977; 135(suppl):525- 529.
17. Finegold, S.M. (moderator) UCLA Conference: Management of Anaerobic Infections. *Ann. Intern. Med.* 1975; 83:375- 389.
18. Gilchrist, M.J., Washington, J.A *In vitro* Activity of Moxalactam against Anaerobic Bacteria. *Rev. Infect. Dis.* 1982; 4(suppl):s511-s515.
19. Goldman, P. The development of 5-Nitroimidazoles for the Treatment and Prophylaxis of Anaerobic Bacterial Infections. *J. Antimicrob. Chemother.* 1982; 10(suppl. A):23-33.
20. Gorbach, S.L., Barlett, J.G. Anaerobic Infections. *N. Engl. J. Med.* 1974; 290:1289-1294.
21. Guiney, D.G., Davis, C.E. Identification of a Conjugative R-Plasmid in *Bacteriodes ochraceus* capable of transfer to *Escherichia coli*. *Nature.* 1978; 274:181-182.
22. Harding, G.K.C., Buckwold, F.J., Ronald, A.R., Marrie, T.J., Brunton, S., Koss, H.C. *et al.* Prospective, Randomized Comparative Study of Clindamycin, Chloranphenicol and Ticarcillin each in Combination with Gentamicin in Therapy of Intra-Abdominal and Female Tract Sepsis. *J. Infect.Dis.* 1980; 142:384-393.
23. Jacobs, R.F., Wilson, C.B. Intracellular penetration and Antimicrobial Activity of Antibiotics. *J. Antimicrob. Chemother.* 1983; 12 (suppl. C):13:20.
24. Jorgensen, J.H., Crowdord, S.A., Alexander, G.A. Comparison of Moxalactam (LY 127935) and Cefotaxime against Anaerobic Bacteria. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 1980; 17:901- 904.
25. Kislak, J.W. The Susceptibility of *Bacteriodes fragilis* to 24 Antibiotics. *J. Infect. Dis.* 1972; 125:295-299.
26. Koneman, E.W., Allen, S.D., Dowell, W.R., Sommers, H.M. *Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*. First Ed. J. B. Lippincott Co. Philadelphia 1978; 278-308.
27. Louvis, J. de, Hurley, R. Inactivation of penicillin by purulent exudates. *Br. Med. J.* 1977; 1:998-1000.
28. Mancini, C. Behme, R.J. Transfer of multiple Antibiotic Resistance from *Bacteriodes fragilis* to *Escherichia coli*. *J. Infect. Dis.* 1977; 136:597-600.
29. Marrie, T.J. Haldane, E.V., Swantee, D.A., Kerr, EA. Susceptibility of Anaerobic Bacteria to Nine Antimicrobial Agents and Demonstration of Decreased Susceptibility of *Clostridium perfringes* to penicillin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1981; 19:51-55.
30. Mattila, J., Mannisto. P. T., Mantyla, R. Comparative Pharmacokinetics of Metronidazole and Tinidazole as Influence by Administrations Route. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1983,23:721-725.
31. Muller, M. Mode of Action of Metronidazol on Anaerobic Bacteria and Protozoa. *Surgery* 1983; 93 (Part 2):165- 171.
32. Nord, C.E., Kagen, L. Tinidazole Microbiology, Pharmacology and Efficacy in Anaerobic Infections. *Infection.* 1983; 11:54-60.

33. O'Keefe, J.P. Troc, K.A., Thompson, K.D. Activity of Metronidazole and its Hydroxy and Acid Metabolites against Clinical Isolates of Anaerobic Bacteria. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1982; 22:426-430.
34. Olsson, B.; Dornbusch, K. Nord, C.E. Factors Contributing to Resistance to Beta-Lactam Antibiotics in *Bacteroides fragilis*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1979; 15:263-268.
35. Packard, R.S. Tinidazole: a Review of Clinical Experience in Anaerobic Infections. *J. Antimicrob. Chemother.* 1982; 10 (suppl. A):65-78.
36. Pechère, J.C; Guay, R., Dubais, J., Letante, R. Hydrolysis of Cefotaxime by a Beta-Lactamase from *Bacteroides fragilis*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1980; 17:1001- 1003.
37. Ramachandran-Nair, S., Cherubin, C.E. Use of Cefoxitin, New Cephalosporin like Antibiotic, in the Treatment of Aerobic and Anaerobic Infection. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1978; 14:866-875..
38. Rashtchian, A., Dubes, G.R., Booth, S.J. Transferable Resistance to Cefoxitin in *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Antimicrob. Agents Chemother.* 1982; 2:701-703.
39. Rashtchian, A., Dubes, G.R., Booth, S.H. Tetracycline-Inducible Transfer of Tetracycline Resistance in *Bacteroides fragilis* in the Absence of Detectable Plasmid DNA. *J. Bacteriol.* 1982; 150: 141-147.
40. Roe, F.J.C. Toxicologic Evaluation of Metronidazole with Particular Reference to Carcinogenic, Mutagenic and Teratogenic Potential. *Surgery* 1983; 93:158-164.
41. Rolfe, R.D., Finegold, S.A. Comparative *In Vitro* Activity of New Beta-Lactam Antibiotics Against Anaerobic Bacteria. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1981; 20:600-609.
42. Rustia, M., Shubik, P.H. Induction of Lung Tumors and Malignant Lymphomas in Mice By Metronidazole, *J. Natl. Cancer Inst.* 1972; 49:721-726.
43. Salaki, J.S., Black, R., Tally, F.P., Kislak, J.W. *Bacteroides fragilis* Resistance to the Administration of Clindamycin. *Am. J. Med.* 1976; 60:425-428.
44. Salo, J., Silvenninen, N., Hulkko, A. Tinidazole in the Prophylaxis of post-appendectomy Infections. *Ann. Chirug. Gynecol.* 1981. 70:187-190.
45. Seligman, S.A. Tinidazole as a prophylactic Agent in Hysterectomy: a Clinical and Pharmacokinetic Comparison with Metronidazole. *Pharmatherapeutica* 1981; 3:67-70.
46. Shinn, D.L.S. Metronidazole in Acute Ulcerative Gingivitis. *Lancet* 1962; 1:1101-1103.
47. Sutter, V. L. *In Vitro* Susceptibility of Anaerobes: Comparison of Clindamycin and Other Antimicrobial Agents. *J. Infect. Dis.* 1977; 135(Suppl):S7-S12.
48. Sutter, V.L., Finegold, S.M. Suceptibility of Anaerobic Bacterial to Carbenicillin, Cefoxitin and Related Drugs. *J. Infect. Dis.* 1975; 131:417-422.
49. Tally, F.P., Cuchural, G.H, Jacobus, H.V., Gorbach, S.L., Aldridge, K.E., Cleary, T.J. *et al.* Susceptibility of the *Bacteroides fragilis* group in the United States in 1981. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1983; 23:536-540.
50. Tavares, W. *Manual de Antibióticos para o Estudante de Medicina.* 3a. Ed. Livraria Atheneu Sao Paulo, Brasil. 1982; 249-269.
51. Tomasz, A., Holtje, J.V. Murein Hydrolases and the Lytic and Killing Action of Penicillin. In *Microbiology*, Shelessinger D. (Editor) American Society for Microbiology, Washington, D.C. 1977; 209-215.
52. Warner, J.F., Perkins, R .L., Cordero, L. Metronidazole Therapy of Anaerobic Bacteremia, Meningitis and Brain Abscess. *Arch. Intern. Med.* 1979; 139:167-169.
53. 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.