

Trabajos de autores extranjeros

Traducción realizada por la Dra Claudia Rodari con autorización de las partes involucradas

Recomendaciones y bases para el tratamiento de la enfermedad pelviana inflamatoria

Oluwatosin Jaiyeoba, Gweneth Lazenby, David E Soper

Department of Obstetrics and Gynaecology, Medical University of South Carolina.

Expert Rev Anti Infect Ther 2011;9(1):61-70

Reproducción 2011;26:69-80

Resumen

La enfermedad pelviana inflamatoria (EPI) es una de las más comunes infecciones graves de las mujeres no embarazadas en edad reproductiva. El manejo de la EPI se dirige al control de la infección siendo los objetivos del tratamiento la resolución de los síntomas y signos clínicos, la erradicación de los patógenos del tracto genital y la prevención de las secuelas, incluyendo infertilidad, embarazo ectópico y dolor pelviano crónico. La elección del régimen de antibióticos (ATB) a usar para tratar la EPI se basa en la consideración de la etiología polimicrobiana de esta afección ascendente, incluyendo *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium* y otras bacterias aeróbicas y anaeróbicas endógenas del tracto genital inferior, muchas de las cuales se asocian a vaginosis bacteriana (VB). La evidencia actualmente disponible y las recomendaciones de tratamiento del CDC apoyan el uso de regímenes de ATB de amplio espectro que cubran adecuadamente los microorganismos antes mencionados. El tratamiento de la paciente externa con EPI leve-a-moderada debería incluir regímenes de ATB bien tolerados que consistan en una cefalosporina de espectro extendido junto con azitromicina o doxiciclina. La EPI clínicamente severa debería conllevar hospitalización e imágenes para descartar absceso tubo-ovárico (ATO). Debería implementarse terapia con ATB de amplio espectro con actividad contra flora polimicrobiana, particularmente aerobios y anaerobios Gram negativos.

Correspondencia: David E Soper
E-mail: soperde@musc.edu

Introducción

La enfermedad pelviana inflamatoria (EPI) se presenta como un proceso inflamatorio gradual inducido por la infección del aparato genital superior que incluye endometritis, salpingitis, pelvi-peritonitis y/o absceso tubo-ovárico (ATO).¹ La EPI aguda es causada por la diseminación ascendente de gérmenes desde la vagina y/o el endocervix al endometrio, trompas de Falopio y/o estructuras adyacentes.

Más de 800.000 casos de EPI se diagnostican anualmente en EEUU y las estimaciones indican que los costos directos del tratamiento exceden los US\$ 2 billones.² Este estimado no toma en consideración ni el reciente aumento de las infecciones por *Chlamydia trachomatis* y gonococcia³ ni la existencia de EPI subclínica o atípica (también llamada "salpingitis silente"), que puede quedar sin ser tratada.⁴

Etiología de la EPI

La etiología microbiana de la EPI fue definida por los investigadores usando biopsias endometriales, culdocentesis y laparoscopías para determinar la presencia de patógenos en diferentes puntos del tracto genital superior: endometrio, trompas de Falopio y cavidad peritoneal (fondo de saco de Douglas). Se recuperaron *Neisseria gonorrhoeae*, así como *Chlamydia trachomatis* y *Mycoplasma genitalium*, tanto del endocervix como del endometrio y trompas de pacientes con salpingitis aguda demostrada por laparoscopia.⁵⁻⁸ Además, en estos lugares se documentó flora polimicrobiana constituida por bacterias como *Prevotella sp* y *Peptostreptococcus sp*. Estos microorganismos se asociaron con evidencia histológica de inflamación endome-

trial (endometritis) en mujeres asintomáticas que los tenían en el cérvix o con evidencia de VB.⁹ Los gérmenes aislados en mujeres con ATOs son microorganismos facultativos y aeróbicos, y los comúnmente incluidos *Escherichia coli* y bacilos Gram negativos. La elección del régimen antibiótico tiene que reflejar nuestro conocimiento actual de la etiología polimicrobiana de la EPI y ofrecer cobertura antibiótica de amplio espectro para éstos.

Diagnóstico

Los clínicos debieran tener un umbral bajo para el diagnóstico de EPI. Éste debiera considerarse en mujeres sexualmente activas con o sin dolor abdominal bajo y los síntomas señalados en el Cuadro 1. Debe realizarse examen físico para determinar sensibilidad abdominal. Debería examinarse la secreción vaginal para determinar la presencia de VB. La microscopía de secreción vaginal (extendido húmedo) debe realizarse buscando leucocitos, así como células diana y tricomonas. El canal cervical se examinará buscando secreción mucopurulenta amarilla o verde y friabilidad, y se realizarán pruebas para *C trachomatis* y *N gonorrhoeae*. El examen pélvico bimanual se realiza para comprobar sensibilidad de los órganos pelvianos y buscando alguna masa pelviana sugerente de ATO.

Cuadro 1. Síntomas en mujeres con EPI sospechada clínicamente.^{50,51}

- Dolor abdominal.
- Flujo anormal.
- Sangrado intermenstrual.
- Sangrado postcoital.
- Fiebre.
- Frecuencia urinaria.
- Dolor lumbar.
- Náuseas/vómitos.

Estudios auxiliares que pueden realizarse para diagnosticar EPI incluyen recuento de glóbulos blancos, velocidad de sedimentación globular o proteína C-reactiva. Estas pruebas se recomiendan para pacientes con EPI clínicamente severa. Los estudios de imágenes son más útiles cuando se trata de descartar posibles diagnósticos diferenciales, como la ecografía pélvica para descartar

quiste ovárico sintomático o tomografía computada para descartar apendicitis. La ecografía pelviana tiene sensibilidad limitada en el diagnóstico de EPI, pero el hallazgo específico de trompas llenas de líquido espeso apoya el diagnóstico de inflamación del tracto genital superior. Sí debería realizarse en pacientes que requieran internación o aquellas con masa pelviana detectada en el examen pelviano bimanual para caracterizar mejor lo que podría ser un ATO.

Las mujeres con evidencia de infección del tracto genital inferior (N gonorrhoeae, C trachomatis, Trichomona vaginalis o VB) e inflamación cérvico-vaginal sin sensibilidad aumentada de órganos pélvicos pueden ser tratadas como infección del tracto genital inferior o cervicitis (Cuadro 2).¹⁰ Para aquellas con inflamación del tracto genital inferior y sensibilidad aumentada de órganos pelvianos, se requiere tratamiento con el diagnóstico sindrómico de EPI. La mayoría de las mujeres con EPI presentan cuadros clínicamente leves o moderados y pueden ser tratadas en forma ambulatoria. En el caso de las mujeres con EPI severa o en las que cumplen los criterios incluidos en el Cuadro 3 se debería considerar la internación y el tratamiento parenteral.

Cuadro 2. Régimen antibiótico ambulatorio para cervicitis.¹⁰

Cefixima 400 mg, vía oral, única dosis.

Más

Azitromicina 1g, vía oral, única dosis.

Más

Metronidazol 500 mg, vía oral, dos veces al día por 7 días, si se observa Trichomonas vaginalis o vaginosis bacteriana.

Cuadro 3. Criterios de hospitalización para mujeres con enfermedad pelviana inflamatoria.⁵²

- No se pueden excluir emergencias quirúrgicas (por ejemplo, apendicitis).
- Paciente embarazada.
- Paciente que no responde clínicamente al tratamiento antibiótico oral.
- Paciente incapaz de seguir o tolerar el régimen ambulatorio oral.
- Paciente con enfermedad severa, náuseas, vómitos o fiebre alta.
- Paciente con absceso tubo-ovárico.

Tratamiento

Cervicitis

Como se mencionó anteriormente, las mujeres con diagnóstico clínico de cervicitis, generalmente resultan positivas en las pruebas para *C trachomatis*, *N gonorrhoeae* y *T vaginalis* o tienen evidencia de VB. Se sabe que hasta el 27% de éstas tendrán evidencia histológica de endometritis,⁹ por lo tanto, tenemos que estar seguros de que la elección del tratamiento antibiótico para la cervicitis también cubra la endometritis (diagnosticada en algunas mujeres con cervicitis mucopurulenta sin sensibilidad pelviana en el examen bimanual). El régimen de ATB no sólo debe curar los patógenos potenciales mencionados, sino también resolver la endometritis causada. Afortunadamente, Eckert y col demostraron que un tratamiento corto de ATB orales que consista de una única dosis de 400mg de cefixima, única dosis de 1g de azitromicina y 500mg de metronidazol dos veces al día por 7 días fue altamente efectivo (89%) para lograr la resolución histológica de la endometritis (Cuadro 2).¹⁰ El metronidazol puede no administrarse si no se halla evidencia de VB o *T vaginalis*.

EPI leve a moderada

La mayoría de los casos de EPI (diagnosticada en mujeres con evidencia de inflamación del tracto genital inferior y sensibilidad de órganos pelvianos, pero sin masa) tienen enfermedad leve a moderada. Su tratamiento deberá asegurar altas tasas de curación clínica y microbiológica para *N gonorrhoeae* y *C trachomatis*, **aún en presencia de pruebas negativas para estos gérmenes en endocervix**. También deberá proveer **cobertura para la flora polimicrobiana que se asocia a la VB**.^{8, 11-14}

El *Pelvic Inflammatory Disease Evaluation and Clinical Health Randomized Trial* (PEACH) provee las mejores guías en cuanto a la antibioticoterapia para mujeres con EPI leve a moderada. En este gran ensayo clínico multicéntrico prospectivo y randomizado, en pacientes ambulatorias, una única dosis de cefoxitina intramuscular administrada con probenecid, seguida de 14 días de doxiciclina oral dio tasas de curación a corto plazo semejantes al compararlo con múltiples dosis parenterales de cefoxitina o doxiciclina oral en

pacientes internadas (ambas >98%). No hubo diferencias en los resultados a largo plazo en fertilidad y embarazo ectópico entre los dos grupos. Aunque dos tercios de las pacientes incluidas en el PEACH tenían VB, no se administró metronidazol simultáneamente. Esto sugiere que **una dosis única de cefoxitina**, que tiene buena actividad contra anaerobios Gram negativos, y **múltiples dosis de doxiciclina**, a pesar de su actividad subóptima contra anaerobios, son suficientes para la cura clínica y aparentemente no afectan adversamente el resultado a largo plazo en forma comparativa.¹⁵ Los regímenes recomendados por el CDC permiten substituir la cefoxitina por otras cefalosporinas de espectro ampliado como la ceftriaxona, ceftizoxima y cefotaxima. Estos regímenes también permiten la opción clínica de ampliar la cobertura anaeróbica administrando metronidazol junto con la doxiciclina (Cuadro 4).

Cuadro 4. Regímenes orales recomendados actualizados en abril de 2007 por el CDC.¹⁶

• Ceftriaxona 250mg vía intramuscular dosis única.

Más

• Doxiciclina 100mg vía oral dos veces al día por 14 días.

Con o sin

• Metronidazol 500mg vía oral dos veces al día por 14 días.

O

• Cefoxitina 2g vía intramuscular en dosis única y Probenecid 1g vía oral administrados juntos en dosis única.

Más

• Doxiciclina 100mg vía oral dos veces al día por 14 días.

Con o sin

• Metronidazol 500mg vía oral dos veces al día por 14 días.

O

• Otra cefalosporina de tercera generación parenteral (por ejemplo, ceftriaxona o cefotaxima).

Más

• Doxiciclina 100mg vía oral dos veces al día por 14 días.

Con o sin

• Metronidazol 500mg vía oral dos veces al día por 14 días.

EPI severa y absceso tubo-ovárico

En el caso de las mujeres con EPI clínicamente severa o que cumplen los criterios señalados en el Cuadro 3, o ambos, se debería considerar internarlas e indicarles tratamiento parenteral para pacientes hospitalizadas. Es muy probable que estas pacientes tengan EPI polimicrobiana no clami-

diásica o, más infrecuentemente, EPI aguda gonocócica. Debe considerarse realizar evaluación por imágenes para descartar otras enfermedades o absceso. Estas pacientes pueden tener un ATO, razón por la que se recomienda ecografía pelviana o tomografía computada.¹⁶ Aunque el 75% de las pacientes con ATO van a responder a la terapia ATB sola, algunas no lo harán y requerirán cirugía.¹⁷ La necesidad de cirugía se relaciona con el tamaño del ATO, siendo el 60% en aquellas con abscesos de 10cm o más, del 30% en los de 7-9cm y solamente del 15% en aquellos de 4-6cm.¹⁷ A las pacientes que no responden al tratamiento antibiótico dentro de las 48-72hs, caracterizadas por fiebre persistente y leucocitosis progresiva, se les deberá considerar para drenaje quirúrgico. El drenaje del ATO puede ser realizado por vía laparotómica, laparoscópica o percutánea con guía ecográfica.

El tratamiento antimicrobiano adecuado para los abscesos pelvianos incluye un régimen antibiótico con actividad contra anaerobios como *Bacteroides fragilis* y *Prevotella bivia*, que son productores de β -lactamasas. Además, el régimen debería tener buena cobertura para *E coli*, un germen común y predominante en las pacientes con ATO roto y un agente causal bien reconocido de sepsis Gram-negativa. Los regímenes recomendados para este escenario clínico incluyen la combinación de clindamicina con gentamicina, cefotetán o cefoxitina con doxiciclina, y ampicilina/sulbactam con doxiciclina (Cuadro 5).¹⁸

Cuadro 5. Regímenes parenterales del CDC actualizados a abril de 2007.¹⁸

Régimen recomendado A:

Cefotetán 2g intravenoso cada 12hs.

ó

Cefoxitina 2g intravenoso cada 6hs.

Más

Doxiciclina 100mg vía oral o intravenosa cada 12hs.

Régimen recomendado B:

Clindamicina 900mg intravenosa cada 8hs.

Más

Gentamicina, dosis de carga intravenosa o intramuscular (2mg/kg de peso), seguido de dosis de mantenimiento (1,5mg/Kg peso) cada 8hs.

Se puede sustituir por dosis única diaria.

Régimen alternativo:

Ampicilina/sulbactam 3g intravenoso cada 6hs.

Más

Doxiciclina 100mg vía oral o intravenosa cada 12hs.

Comentario de los expertos

El tratamiento de la EPI debiera tener en cuenta los objetivos a corto plazo de cura clínica y microbiológica y los de largo plazo, como la prevención de la infertilidad, embarazo ectópico, infección recurrente y dolor pelviano crónico. Los regímenes antimicrobianos óptimos deberían ser bien tolerados, con pocos o ningún efecto colateral gastrointestinal, y hechos a medida para ser cumplidos, por ejemplo, regímenes de dosis única o cortos administrados una vez al día o aun menos frecuentemente si es posible. La terapia oral será preferida sobre la parenteral por razones de conveniencia, de costo y para evita el dolor de la inyección.

Se han estudiado varios antibióticos del grupo de las quinolonas (por ejemplo, moxifloxacina, ciprofloxacina y ofloxacina) solos o combinados con otros agentes y han demostrado ser efectivos en el tratamiento de la EPI.¹⁹⁻²² Sin embargo, la ciprofloxacina resultó menos efectiva en eliminar los microorganismos asociados a la VB del endometrio a pesar de la cura clínica de las pacientes.²⁰ Esto genera preocupación sobre la posible persistencia de infección anaeróbica que podría llevar a recidiva de la endometritis y salpingitis. Además, debido a la resistencia creciente de la *N gonorrhoeae*, las quinolonas no se recomiendan más para el tratamiento de este germen en los EEUU y por lo tanto, no se puede considerar como monoterapia primaria para el tratamiento de la EPI en áreas con *N gonorrhoeae* resistente a quinolonas (NGRQ).^{23,24} En áreas donde la NGRQ es poco frecuente, la moxifloxacina es un antibiótico que debería considerarse para el tratamiento de la EPI aguda.

En tres ensayos randomizados controlados se observó que la moxifloxacina era efectiva y bien tolerada en tratamiento oral para pacientes con EPI aguda.²⁵ Ross y col encontraron que la monoterapia con una sola dosis diaria era tan efectiva, clínica y bacteriológicamente, como ofloxacina-metronidazol en dos dosis diarias.²² Heys-teck y col también demostraron la eficacia de la moxifloxacina como monoterapia en un estudio comparativo con una combinación de doxiciclina, metronidazol y ciprofloxacina.²⁶

La moxifloxacina penetra rápidamente el teji-

do uterino donde permanece en altas concentraciones que resultan suficientes para eliminar a los principales patógenos de la EPI.²⁷ Además, Bradshaw y col informaron que la moxifloxacina podía erradicar al *M genitalium* en pacientes en las que había fallado el tratamiento con azitromicina.^{28,29} Por lo tanto, la moxifloxacina representa un agregado útil al armamento terapéutico para la EPI aguda.

Debido a la persistente preocupación sobre la falta de cobertura amplia para anaerobios de los esquemas antimicrobianos comúnmente usados en las pacientes ambulatorias, se sugirió al metronidazol como agregado a la doxiciclina, particularmente en aquellas mujeres con EPI y VB. Sin embargo, la combinación de doxiciclina y metronidazol se había asociado a bajas tasas de curación tanto clínica como microbiológica, de 75 y 71% respectivamente, para EPI.^{24,30} Estas observaciones sugieren que la combinación de doxiciclina y metronidazol es una elección subóptima de antibioticoterapia oral para EPI.^{24,31} Las bajas tasas de eficiencia podrían deberse a la pobre cobertura de estas drogas contra *N gonorrhoeae*, y por lo tanto, el agregado al esquema de un ATB anti-gonocócico efectivo debía aumentar las tasas de eficacia. Piyadigamage y col demostraron que agregando ceftriaxona a la doxiciclina más metronidazol, había una mejoría significativa en la tasa de curación clínica de 55 a 72%.³¹

La azitromicina provee una excelente cobertura contra chlamydia y cobertura media a buena contra un espectro de bacterias aerobias y anaerobias, incluyendo anaerobios Gram-negativos.^{30,32} Es además in vitro 100 veces más activa contra *M genitalium* que las quinolonas o tetraciclinas.^{33,34} Aunque no está incluida en la actualización de las guías del CDC de 2007 para el tratamiento de la EPI, varios estudios sugirieron que la azitromicina puede ser usada para el tratamiento de la EPI aguda.^{30,32} En un ensayo randomizado controlado, las tasas de curación de la azitromicina para infección con *chlamydia*, gonorrea concomitante y gonorrea solamente fueron altas (95,8; 84,2, y 98,2%, respectivamente).³⁵ Otro ensayo randomizado que comparó la eficacia y seguridad de la azitromicina como mo-

noterapia o combinada con metronidazol mostró tasas de curación de 97,6 y 95,5%, respectivamente.³⁶ Malhotra y col informaron una tasa de curación clínica de 93% entre pacientes a las que se les había dado una monodosis de fluconazol, azitromicina y secnidazol.³⁷ En el modelo animal del macaco, la azitromicina fue más efectiva que la doxiciclina para erradicar las *chlamydias* del tracto reproductor inferior y superior y además ejerció un efecto antiinflamatorio significativo.³⁸ Las ventajas de la azitromicina sobre la doxiciclina incluyen la administración de una única dosis y menos efectos colaterales.³⁰ Sin embargo, se ha reportado resistencia de *N gonorrhoeae* a la misma y la dosis de 2g recomendada para este patógeno se asocia a efectos colaterales gastrointestinales significativos. A pesar de estas preocupaciones, los regímenes multidosis de monoterapia con azitromicina erradican con eficacia la *N gonorrhoeae* aislada de mujeres con EPI en los estudios citados. Savaris y col en un ensayo controlado randomizado llevado a cabo en Brasil, mostró que combinada con ceftriaxona, 1g de azitromicina semanalmente por dos semanas era equivalente a ceftriaxona más 14 días de doxiciclina para el tratamiento de la EPI moderada.³⁹ La discusión sobre la azitromicina estaría incompleta sin discutir las fallas de ésta en el tratamiento de la uretritis por *M genitalium*. Quince por ciento de los pacientes presentaron falla de tratamiento con azitromicina versus 55% de fallas con doxiciclina.⁴⁰ También se informó falla de tratamiento de entre 15-30% en pacientes con uretritis por *M genitalium* en Australia y el uso de moxifloxacina en estos casos resultó en rápida resolución de los síntomas y erradicación de la infección.^{28,29}

Dados los comentarios previos, parece ser que los regímenes óptimos para el tratamiento de la EPI leve a moderada deberían incluir un antibiótico con actividad fiable frente a *N gonorrhoeae* además de un antibiótico con actividad fiable contra *C trachomatis* y *M genitalium*. Dado que no hay un único agente con estas características, sólo se puede recomendar la terapia combinada en EPI. Dada la creciente preocupación por el *M genitalium* como agente etiológico de la EPI, es deseable cubrir también este ger-

men.¹¹ Finalmente, la cobertura de amplio espectro de los microorganismos asociados a la VB parece ser menos importante.^{15, 24} De hecho, la combinación de doxiciclina y metronidazol parece ser inferior y por lo que se podría considerar evitarla.

Las cefalosporinas de espectro ampliado ofrecen excelente cobertura para *N gonorrhoeae*. Por razones de conveniencia, costo y facilidad de administración, **400mg de cefixima en única dosis es nuestra cefalosporina de rango extendido de primera elección. Doscientos cincuenta mg de ceftriaxona intramuscular en dosis única** es nuestra segunda opción, debido al hecho de que, a diferencia de la cefoxitina, no requiere el agregado de probenecid oral. Sin embargo, es importante señalar que estas dos cefalosporinas **no cubren a los anaerobios Gram-negativos que se asocian frecuentemente a la VB**, que la cefoxitina sí cubre. La cefoxitina está muy bien considerada en nuestra lista, pero dada la necesidad de dividir la dosis intramuscular en dos inyecciones de 1g más la necesidad de agregar el probenecid oral, la alternativa es menos atractiva. Estas opciones tratan la infección **gonocócica de manera efectiva, pero habrá que optar por cefoxitina**, dada su cobertura anaeróbica superior **en presencia de EPI asociada a VB**. (Cuadro 6)

El segundo antibiótico tendrá que ser o doxiciclina o azitromicina debido a su efectividad contra *C trachomatis* y *M genitalium*. La doxiciclina fue estudiada en el gold standard de los estudios sobre EPI, el estudio PEACH, y junto con la cefoxitina ha demostrado ser altamente eficaz. Sin embargo, la doxiciclina requiere un régimen de dos tomas diarias durante 14 días, haciendo improbable el cumplimiento. La azitromicina, por la otra parte, puede ser indicada en una única dosis diaria (500mg seguidos de 250mg diarios) por 7 días o en dos dosis únicas (1g cada una), separadas por una semana. Además, ésta parece actuar más efectivamente en la erradicación de la infección *in vitro* y tiene como beneficio agregado un efecto anti-inflamatorio significativo.³⁸ Más aún, hay preocupación sobre la infección persistente por *M genitalium* luego de la doxiciclina.^{11,14} Por estos considerandos, la azitromicina parece ser una mejor elección.

Cuadro 7. Régimen antibiótico ambulatorio para tratamiento de EPI leve a moderada.

Régimen oral recomendado:

Cefixima 400mg vía oral, única dosis.

Más

Azitromicina 500mg vía oral, seguido de 250mg diarios vía oral por un total de 7 días.

ó

Doxiciclina 100mg vía oral, dos veces al día, por 14 días.

Régimen alternativo:

Ceftriaxona 250mg vía intramuscular única dosis.

Más

Azitromicina 500mg vía oral seguido de 250mg diarios vía oral por un total de 7 días.

ó

Doxiciclina 100mg vía oral dos veces al día por 14 días.

Régimen preferido si hay vaginosis bacteriana concurrente:

Cefoxitina 2g vía intramuscular única dosis y

Probenecid 1g vía oral administrado concurrentemente en única dosis.

Más

Azitromicina 500mg vía oral seguido de 250mg vía oral hasta completar 7días.

ó

Doxiciclina 100mg vía oral dos veces al día por 14 días.

Finalmente, debemos preguntarnos: ¿cuán importante es cubrir las bacterias anaerobias asociadas a la VB y aisladas del tracto genital inferior en mujeres con EPI? Los antibióticos ya discutidos tienen una modesta actividad contra estos microorganismos. El antibiótico cefoxitina, con la mejor cobertura contra anaerobios Gram-negativos, se administra como única dosis. Los regímenes estudiados prospectivamente con poca o nula actividad anti anaerobios han dado resultados uniformemente buenos, mientras que los regímenes con metronidazol y doxiciclina, que tendrían que aumentar la cobertura anti-anaerobia, tuvieron resultados comparativamente pobres. Esto nos lleva a sugerir que la terapia dual con una cefalosporina de espectro ampliado y doxiciclina o azitromicina es un régimen excelente para el tratamiento de la EPI que puede ser manejada en forma ambulatoria, aún en presencia de bacterias asociadas a VB.

En las mujeres con EPI clínicamente severa, hay que evaluar realizar imágenes para ATO. Como se mencionó anteriormente, los regímenes

antibióticos recomendados para la enfermedad clínicamente severa deberían cubrir bacterias aerobias y anaerobias Gram-negativas. Si el ATO está presente, los regímenes tendrían que poder no solo penetrar la cavidad del absceso sino permanecer estables en el ambiente ácido e hipóxico del mismo.

Aunque los regímenes que contienen aminoglucósidos se usaron con muy buenos resultados en los abscesos pelvianos, esta clase de antibióticos tiene una reducción significativa de su efectividad a pH bajo, con baja tensión de oxígeno y en presencia de detritos purulentos ligadores de drogas.⁴¹ McNeeley y col demostraron que la combinación de clindamicina y gentamicina se asociaba con tasa de curación significativamente más baja (47%) que la combinación de clindamicina/ampicilina/gentamicina (87,5%) en pacientes con ATO.⁴² Por estas razones, una cefalosporina de espectro ampliado, por ejemplo ceftriaxona, puede ser una mejor opción para combinarla con clindamicina o metronidazol al tratar mujeres con EPI severa con o sin ATO. Las cefalosporinas de espectro ampliado no sólo mantienen su actividad en el ambiente del absceso, sino que tienen una mucha mejor relación a nivel plasmático/CIM (Concentración Inhibitoria Mínima) que los aminoglucósidos. (Cuadro 7)

La clindamicina es activamente transportada dentro de los polimorfonucleares y los macrófagos, y está presente en concentraciones relativamente altas en abscesos experimentales en comparación con los niveles pico plasmáticos.⁴³ Se ha usado también mucho tiempo en terapia combinada para EPI por su actividad contra anaerobios y sigue siendo recomendada para este tratamiento basada en estudios más tempranos y experiencia previamente exitosas, pero últimamente se ha observado resistencia a la misma en cultivos de material recuperado del tracto genital inferior.⁴⁴ Entre las mujeres no embarazadas con VB, 17% de los cultivos mostraron resistencia a la clindamicina de base, tasa que aumentó al 53% luego de la terapia con la misma. Aunque no haya información que indique que estas observaciones de resistencia se asocien con fallas en el tratamiento de la EPI con regímenes basados en clindamicina, preocupa que la resistencia a ésta pueda estar en aumento.⁴⁶

Por lo mencionado anteriormente, recomendamos metronidazol o clindamicina en combinación con ceftriaxona como régimen de elección. Otros antimicrobianos con espectro de cobertura de similar amplitud en el medio hostil del absceso incluyen a los agentes beta-lactámicos con inhibidores de beta-lactamasa (por ejemplo, ampicilina/sulbactam, ticarcilina/clavulanato y piperacilina/tazobactam) y los carbapenems (por ejemplo, ertapenem, merepenem e imipenem/cilistatina). De estas opciones alternativas, recomendamos ertapenem debido a la posibilidad de dosis única diaria. Finalmente, para las mujeres con hipersensibilidad inmediata a la penicilina, recomendaríamos la combinación de una quinolona (por ejemplo, ciprofloxacina o levofloxacina) más metronidazol. Sería importante realizar cultivos para *N gonorrhoeae* en estas mujeres para evaluar su sensibilidad a las quinolonas. (Cuadro 7)

Cuadro 8. Régimen parenteral para el tratamiento de EPI severa y absceso tubo-ovárico en paciente internada. A

Régimen recomendado: b

Ceftriaxona 1g vía intravenosa cada 12hs.

Más

Metronidazol 500mg vía intravenosa cada 6hs.

ó

Clindamicina 900mg vía intravenosa cada 8hs.

Régimen alternativo: b

Ertapenem 1g vía intravenosa diario.

ó

Piperacilina/tazobactam 3,375g vía intravenosa cada 6hs.

ó

Ticarcilina/clavulanato 300mg/Kg/d vía intravenosa en dosis divididas cada 4hs.

ó

Ampicilina/sulbactam 3g vía intravenosa cada 6hs.

Régimen alternativo para pacientes alérgicas a la penicilina: c

Levofloxacina 500mg vía oral diarios por 14 días.

ó

Ciprofloxacina 400mg vía intravenosa cada 12hs.

Más

Metronidazol 500mg vía intravenosa cada 6hs.

a: Los antibióticos intravenosos pueden pasar a vía oral luego de 48-72hs de tratamiento o basado en el juicio clínico.

b: Si es positivo el test de Chlamydia, agregar azitromicina o doxiciclina

c: Se necesitará cultivo para detección de *Neisseria gonorrhoeae* si se utilizaran quinolonas.

Las pacientes internadas con EPI severa y/o ATO deberían ser dadas de alta con un régimen antimicrobiano de amplio espectro oral para completar 14 días de tratamiento. Los regímenes orales recomendados para el alta incluyen amoxicilina/clavulanato (875mg dos veces al día) o la combinación de trimetoprima/sulfametoxazol (160/800 mg dos veces al día) y metronidazol (500 mg dos veces al día), debido a su excelente cobertura polimicrobiana.

La forma clínica más severa de EPI, el ATO roto, debe tenerse en cuenta en pacientes con EPI que se presenten con abdomen agudo y signos de *shock* séptico. El ATO puede romperse en pacientes en tratamiento médico para EPI y requiere tratamiento quirúrgico de urgencia. La exploración quirúrgica con extirpación del anexo involuacrado y drenaje de la colección purulenta salva vidas. La histerectomía generalmente no es necesaria.^{47,48}

Conclusión

El tratamiento óptimo para la EPI debe tener en consideración la severidad de la enfermedad, su etiología polimicrobiana, la disponibilidad y costo de los antimicrobianos, y su facilidad de administración. Por esta razón, recomendamos regímenes que puedan ser administrados como dosis únicas o infrecuentes para el tratamiento de aquellas pacientes candidatas a tratamiento ambulatorio. **La cefixima o una cefalosporina de espectro ampliado semejante pueden usarse para cubrir al gonococo, mientras que la azitromicina se puede recomendar para cubrir *Chlamydia* y *M genitalium*.** Las dos drogas juntas parecen dar cobertura anaerobia satisfactoria para que la paciente con diagnóstico clínico de EPI leve-a-moderada se torne asintomática. La moxifloxacina es un buen régimen alternativo, pero es costoso, y su uso se debería restringir a áreas donde la EPI gonocócica sea poco común. Es necesario realizar cultivos para gonococo y *test* de sensibilidad para asegurarse de que éste sea sensible a la moxifloxacina. También se requiere cultivo post-tratamiento para asegurar su erradicación.

En las mujeres con enfermedad más severa, particularmente si hay ATO asociado, hay que asegurarse de cubrir los gérmenes de transmisión

Cuadro 9. Guías europeas para el manejo de la enfermedad pelviana inflamatoria.

Regímenes ambulatorios:
Ceftriaxona 250mg intramuscular en dosis única.
ó
Cefoxitina 2g intramuscular en dosis única y Probenecid 1g oral administrado conjuntamente en dosis única.
Más
Doxiciclina 100mg oral dos veces al día por 14 días.
Más
Metronidazol 400mg oral dos veces al día por 14 días
Régimen alternativo:
Moxifloxacina 400 mg oral una vez al día por 14 días.
u
Ofloxacina 400mg oral dos veces al día por 14 días.
Más
Metronidazol 500mg dos veces al día por 14 días.
Régimen en internación:
Cefoxitina 2g intravenosa cuatro veces al día.
ó
Cefotetán 2g intravenosa dos veces al día.
ó
Ceftriaxona 1g intravenoso o intramuscular una vez al día.
Más
Doxiciclina 100mg intravenosa dos veces al día (se puede usar doxiciclina oral si es tolerada) seguida por
Doxiciclina 100mg oral dos veces al día por 14 días.
Más
Metronidazol 400mg oral dos veces al día por un total de 14 días.
ó
Clindamicina 900mg intravenosa cada 8 hs.
más
Gentamicina intravenosa (dosis de carga dev2 mg/kg seguida 1,5 mg/kg tres veces al día)
Seguido por uno de:
Clindamicina 450mg oral cuatro veces al día hasta completar 14 días o
Doxiciclina 100mg oral dos veces al día por 14 días.
Más
Metronidazol 400mg oral dos veces al día hasta completar 14 días.
Régimen alternativo:
Ofloxacina 400mg intravenosa dos veces al día por 14 días.
Más
Metronidazol 500mg intravenoso tres veces al día por 14 días.
ó
Ciprofloxacina 200mg intravenosa dos veces al día.
Más
Doxiciclina 100mg intravenosa u oral dos veces al día por 14 días.
Más
Metronidazol 500mg intravenoso tres veces al día.
La terapia antibiótica debería ser dada por 14 días.
a Puede ser sustituido por una única dosis. Adaptado de. ⁴⁹

no sexual. Esto incluirá bacterias anaerobias y Gram negativos aerobios, especialmente *E coli*. Además, la terapia de amplio espectro debería incluir a aquellos microorganismos comúnmente asociados con la VB. Una combinación de cef-

triaxona parenteral más metronidazol o clindamicina aporta esta cobertura.

No está claro cuánto debe continuarse la terapéutica, pero la mayoría de los estudios (Cuadro 8) y las recomendaciones del CDC sugieren 14 días. Es poco probable que la mayoría de las pacientes cumplan con regímenes tan largos luego de que sus síntomas desaparezcan. Es más seguro discontinuar el tratamiento antibiótico una vez que la fiebre de la paciente haya desaparecido, que su recuento de glóbulos blancos se haya normalizado y que el examen pélvico no muestre sensibilidad, o al menos ésta sea leve.

Visión a cinco años

Hay varias áreas en las que la investigación adicional podría proveer de importantes guías. A pesar de la revelación de la etiología polimicrobiana de la EPI aguda en 1975, aún no entendemos la real importancia de las bacterias anaerobias como agentes etiológicos de la misma. La información actual sugiere que los regímenes antimicrobianos con poca a nula cobertura para anaerobios son altamente eficaces en el tratamiento de la EPI leve-a-moderada, aún en mujeres con VB. Es necesario realizar estudios prospectivos que comparen regímenes de antibióticos bien tolerados con excelente cobertura anaerobia con aquellos con poca a nula cobertura en el tratamiento de esta forma clínica de la enfermedad. Además, se necesita de este tipo de estudios para comparar la cefixima oral versus otras cefalosporinas parenterales. También comprendemos poco la necesidad de la larga duración del tratamiento y la frecuencia de las dosis. Sería interesante saber si tratamientos cortos (<1 semana) son igualmente efectivos que nuestros regímenes actualmente recomendados (2 semanas). La realidad de la terapia prolongada es que el cumplimiento es notablemente bajo, de manera que la terapia más corta puede resultar no sólo más costo-efectiva sino, que puede tener igual eficacia también. Además, las dosis en pulsos, por ejemplo, 1g de azitromicina separadas por una semana parecen promisorias como dosificación alternativa y necesita más investigación.

El *Mycoplasma genitalium* es un patógeno emergente de importancia como agente etiológi-

co de infecciones del tracto genital tanto inferior como superior. La evidencia sugiere que se asocia a endometritis persistente a pesar de la terapéutica con doxiciclina y la terapia óptima es desconocida. El *M genitalium* podría convertirse en la próxima *C trachomatis* si se encarara detección amplia, pero aún no se dispone de *tests* comerciales de ácidos nucleicos. Será importante determinar la epidemiología, las secuelas y la terapia más efectiva para esta infección de transmisión sexual emergente.

Sería preferible usar un único agente que cubra todos los patógenos potenciales, que sea administrado una vez al día y que sea económico. Actualmente, la moxifloxacina (no disponible como genérico en EE.UU. ni en Argentina) es lo más cercano a este agente pero, la *N gonorrhoeae* resistente a quinolonas y su costo (U\$S 225,60 por 14 tabletas) impiden que sea aceptada. El continuo desarrollo de antibióticos podría proveernos de la droga óptima en el futuro.

Puntos clave

1. La EPI es un continuo inducido por la infección del tracto genital femenino capaz de causar infertilidad tubaria y embarazo ectópico.
2. La EPI es una enfermedad polimicrobiana causada por microorganismos sexualmente transmitidos: *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis* y *Mycoplasma genitalium*.
3. Queda claro que las bacterias anaerobias cumplen un rol etiológico significativo en la EPI complicada con ATO, pero está menos claro si estos microorganismos pueden infectar y causar inflamación en trompas de Falopio previamente sanas.
4. Se recomienda la terapia ambulatoria para las pacientes con enfermedad leve a moderada.
5. Se necesitan más estudios para confirmar la efectividad de la azitromicina en el tratamiento de la EPI aguda leve a moderada.
6. Las mujeres con EPI clínicamente severa deberían ser internadas para realizar diagnóstico por imágenes dirigido a descartar ATO y deberán iniciar tratamiento parenteral utilizando un régimen antibiótico que mantenga su actividad dentro del ambiente del absceso.
7. Los aminoglucósidos son inactivos en el am-

biente del absceso y por lo tanto son de uso limitado en pacientes con EPI clínicamente severa y/o ATO.

8. No se pueden recomendar la fluoroquinolonas para tratar una EPI salvo que se realice el cultivo para *N gonorrhoeae* con antibiograma para descartar la presencia de resistencia a éstas.

9. Es necesario caracterizar mejor al *M genitalium* como patógeno de transmisión sexual.

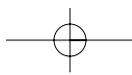
10. Se requieren ensayos prospectivos randomizados para estudiar la cefixima versus otras cefalosporinas parenterales.

Los trabajos más significativos han sido marcados como de (*) interés o de (**) interés considerable para los lectores.

Referencias

- Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines. MMWR 2006;55(11):56-61.
- Rein DB, Kassler WJ, Irwin KL, Rabiee L. Direct medical cost of pelvic inflammatory disease and its sequelae: decreasing, but still substantial. Obstet Gynecol 2000; 95:397-402.
- Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted disease surveillance. Atlanta, GA: United States Department of Health (2008).
- Patton DL, Moore DE, Spadoni LR, Soules MR, Halbert SA, Wang SP. A comparison of the fallopian tube's response to overt and silent salpingitis. Obstet Gynecol 1989; 73: 622-630.
- Eschenbach DA, Buchanan TM, Pollack HM y col Polymicrobial etiology of acute pelvic inflammatory disease. N Engl J Med 1975;293: 166-171.
- Mardh PA, Ripa T, Svensson L, Westrom L. Chlamydia trachomatis infection in patients with acute salpingitis. N Eng J Med 1977; 296: 1377-1379.
- Sweet RL, Draper DL, Schachter J, James J, Hadley WK, Brooks GF. Microbiology and pathogenesis of acute salpingitis as determined by laparoscopy: what is the appropriate site to sample? Am J Obstet Gynecol 1980; 138:985-989.
- Cohen CR, Mugo NR, Astete SG, y col Detection of *Mycoplasma genitalium* in women with laparoscopically diagnosed acute salpingitis. Sex Transm Infect 2005;81:463-466.
- Wiesenfeld HC, Hillier SL, Krohn MA, et al. Lower genital tract infection and endometritis: insight into subclinical pelvic inflammatory disease. Obstet Gynecol 2002;100:456-463.
- Eckert LO, Thwin SS, Hillier SL, Kiviat NB, Eschenbach DA. The antimicrobial treatment of subacute endometritis: a proof of concept study. Am J Obstet Gynecol 2004;190:305-313.
- Haggerty CL, Totten PA, Astete SG, Ness RB. *Mycoplasma genitalium* among women with nongonococcal, nonchlamydial pelvic inflammatory disease. Infect Dis Obstet Gynecol 2006;30:184.
- * En este estudio de mujeres con endometritis no gonocócica, no clamidiasica, el *M. genitalium* fue identificado frecuentemente en cuello (12%) y endometrio (8%) por PCR.
- Ness RB, Kip K E, Hillier SL, Soper DE, Stamm, Sweet RL, Rice P, Richter HE A cluster analysis of bacterial vaginosis-associated microflora and pelvic inflammatory disease Am J Epidemiol 2005;162:585-590.
- Short VL, Totten PA, Ness RB, Astete SG, Kelsey SF, Haggerty CL. Clinical presentation of *Mycoplasma genitalium* infection versus *Neisseria gonorrhoeae* infection among women with pelvic inflammatory disease. Clin Infect Dis 2009;48:41-47.
- Haggerty CL, Totten PA, Astete SG, y col Failure of cefoxitin and doxycycline to eradicate endometrial *Mycoplasma genitalium* and the consequence for clinical cure of pelvic inflammatory disease. Sex Transm Infect 2008;84:338-342.
- Ness RB, Soper DE, Holley RL, y col Effectiveness of inpatient and outpatient treatment strategies for women with pelvic inflammatory disease: Results from the Pelvic Inflammatory Disease Evaluation and Clinical Health (PEACH) Randomized Trial. Am J Obstet Gynecol 2002;186:929-937.
- ** Resultados del estudio PEACH que demuestran que el tratamiento ambulatorio es igualmente efectivo que aquel realizado con la paciente internada en casos de EPI aguda leve a moderada.
- Landers DV, Sweet RL. Current trends in the diagnosis and treatment of tuboovarian abscess. Am J Obstet Gynecol 1985; 151: 1098-1110.
- Reed SD, Landers DV, Sweet RL. Antibiotic treatment of tuboovarian abscess: comparison of broad-spectrum beta-lactam agents versus clindamycin-containing regimens. Am J Obstet Gynecol 1991; 164: 1556-1562.
- Centers for Disease Control and Prevention. Updated treatment recommendations for gonococcal infections and associated conditions, United States, April, 2007.
- Soper DE, Brockwell NJ, Dalton HP, Johnson D. Microbial etiology of urban emergency department acute salpingitis: treatment with ofloxacin. Am J Obstet Gynecol 1992; 167: 653-660.
- Crombleholme WR, Schachter J, Ohm-Smith M, Luft J, Whidden R, Sweet RL. Efficacy of single-agent therapy for the treatment of acute pelvic inflammatory disease with ciprofloxacin. A J Med 1989; 87: 142-147.
- Martens MG, Gordon S, Yarborough DR, Faro S, Binder D, Berkeley A. Multicenter randomized trial of ofloxacin versus cefoxitin and doxycycline in outpatient treatment of pelvic inflammatory disease. Ambulatory PID Research Group. South Med J 1993; 86: 604-610.
- Ross JD, Cronje HS, Paszkowski T, y col Moxifloxacin versus ofloxacin plus metronidazole in uncomplicated pelvic inflammatory disease: results of a multicentre, double blind, randomized trial. Sex Transm Infect 2006;82:446-451.

22. Centers for Disease Control and Prevention. Update to CDC's sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006: fluoroquinolones no longer recommended for the treatment of gonococcal infections. *MMWR Recomm Rep* 2007;56(14):332-336.
24. Eschenbach D. Treatment of pelvic inflammatory disease. *Clin Infect Dis* 2007;44:961-963.
- * Comentario editorial respect del rol de los anaerobios en la EPI leve a moderadamente severa. La importancia de los anaerobios no está clara en EPI leve a moderada.
25. Judlin P, Liao Q, Liu Z y col. Efficacy and safety of moxifloxacin in uncomplicated pelvic inflammatory disease: the MONALISA study. *BJOG* 2010;1111/j.1471-0528.2010.02687
26. Heystek M, Ross JDC. A randomized double-blind comparison of moxifloxacin and doxycycline/metronidazole/ciprofloxacin in the treatment of acute, uncomplicated pelvic inflammatory disease. *Int J STD AIDS* 2009; 20: 690-695.
27. Stass H, Kubitzka D, Aydeniz B y col. Penetration and accumulation of moxifloxacin in uterine tissue. *Int J Gynecol Obstet* 2008;102:132-136.
28. Bradshaw CS, Chen MY, Fairley CK. Persistence of *Mycoplasma genitalium* following azithromycin therapy. 2008 *PLoS ONE* 3(11):e3618. doi:10.1371/journal.pone.0003618
29. Bradshaw CS, Jensen JS, Tabrizi SN. y col Azithromycin failure. *Emerging infectious diseases* 2006;12(7): 1149-1152.
30. Haggerty CL, Ness RB. Epidemiology, pathogenesis and treatment of pelvic inflammatory disease. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2006; 4: 235-247.
31. Piyadigamage A, Wilson J. Improvement in the clinical cure rate of outpatient management of pelvic inflammatory disease following a change in therapy. *Sex Transm Infect* 2005; 81: 233-235.
32. Goldstein EJ, Nesbit CA, Citron DM. Comparative in vitro activities of azithromycin, Bay y 3118, levofloxacin, sparfloxacin, and 11 other oral antimicrobial agents against 194 aerobic and anaerobic bite wound isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 1097-1100.
33. Taylor-Robinson D, Bebear C. Antibiotic susceptibilities of mycoplasmas and treatment of mycoplasmal infections. *J Antimicrob Chemother* 1997;40:622-630.
34. Taylor-Robinson D. *Mycoplasma genitalium* – an update. *Int J STD AIDS* 2002;13:145-151.
35. Rustomjee R, Kharsany AB, Connolly C A, Karim SS. A randomized controlled trial of azithromycin versus doxycycline/ciprofloxacin for the syndromic management of sexually transmitted infections in a resource-poor setting. *J Antimicrob Chemother* 2002;49:875-878.
36. Bevan CD, Ridgway GL, Rothermel CD. Efficacy and safety of azithromycin as monotherapy or combined with metronidazole compared with two standard multi-drug regimens for the treatment of acute pelvic inflammatory disease. *J Int Med Res* 2003; 31: 45-54.
- ** Los resultados de este ensayo clínico randomizado sugieren que la monoterapia con azitromicina ofrece una tasa de curación clínica y de erradicación bacteriana semejante a regímenes combinados, siendo más corta y simple.
37. Malhotra M, Sharma JB, Batra S, Arora R, Sharma S. Ciprofloxacin-tinidazole combination, fluconazole-azithromycin-secnidazole-kit and doxycycline-metronidazole combination therapy in syndromic management of pelvic inflammatory disease: a prospective randomized controlled trial. *Indian J Med Sci* 2003;57:549-555.
- ** Ensayo clínico randomizado que informó que la azitromicina, en combinación con fluconazol y secnidazol, se asoció a una alta tasa de curación en mujeres con EPI.
38. Patton DL, Sweeney YT, Stamm WE. Significant reduction in inflammatory response in the macaque model of *Chlamydia* pelvic inflammatory disease with azithromycin treatment. *JID* 2005; 192: 129-135.
39. Savaris RE, Teixeira LM, Torres TG, Edelweiss MIA, Moncada J, Schachter J. Comparing ceftriaxone plus azithromycin or doxycycline for pelvic inflammatory disease. A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2007;110:53-60.
40. Mena LA, Mroczkowski TF, Nsuami M y col A randomized comparison of azithromycin and doxycycline for the treatment of mycoplasma genitalium-positive urethritis in men. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 1649-1654.
41. Gilbert DN, Leggett JE. Aminoglycosides. In: Mandel GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Principles and practice of infectious diseases*. 7th ed. Philadelphia (PA): Churchill Livingstone Elsevier, 2010: 367.
42. McNeeley SG, Hendrix SL, Mazzoni MM, Kmak DC, Ransom SB. Medically sound, cost-effective treatment for pelvic inflammatory disease and tuboovarian abscess. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:1272-1278.
43. Sivapalasingam S, Steigbigel NH. Macrolides, clindamycin, and ketolides. In: Mandel GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Principles and practice of infectious diseases*. 7th ed. Philadelphia (PA): Churchill Livingstone Elsevier, 2010: 442.
44. Beigi RH, Austin MN, Meyn LA, Krohn MA, Hillier SL. Antimicrobial resistance associated with the treatment of bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191:1124-1129.
- * Este informe nos llama la atención sobre la resistencia a la clindamicina. Ésta se observó en aislados bacterianos recuperados del tracto genital inferior.
45. Sweet RL. Treatment strategies for pelvic inflammatory disease. *Expert Opin Pharmacother* 2009; 10: 823-837.
46. Walker CK, Wiesenfeld HC. Antibiotic therapy for acute pelvic inflammatory disease: the 2006 centers for disease control and prevention sexually transmitted diseases treatment guidelines. *Clin Infect Dis* 2007;44:S 111-122.
47. Rivlin ME, Hunt JA. Ruptured tubo-ovarian abscess: is hysterectomy necessary? *Obstet Gynecol* 50, 1977;50: 518-522.
48. Wiesenfeld HC, Sweet RL. Progress in the management of tuboovarian abscesses. *Clin Obstet Gynecol* 1993; 36: 433-434.



49. Ross J, Judlin P, Nilas L. European guideline for the management of pelvic inflammatory disease. *Int J STD AIDS* 18, 2008; 18: 662-666.
50. Wiesenfeld HC, Sweet RL, Ness RB, Krohn MA, Amotegui AJ, Hillier SL. Comparison of acute and subclinical pelvic inflammatory disease. *Sex Transm Dis* 2005; 32: 400-405.
51. Jacobson L, Westrom L. Objectivized diagnosis of acute pelvic inflammatory disease. Diagnostic and prognostic value of routine laparoscopy. *Am J Obstet Gynecol* 1969;105:1088-1098.
51. Centers for Disease Control and Prevention, Workowski KA, Berman SM. Sexually transmitted diseases treatment guidelines. *MMWR Recomm Rep* 55(RR-11), 1-94(2006).Erratum in: *MMWR Recomm Rep*; 55, 7(2006).

