



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO



FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE POSTGRADO

SECRETARIA DE SALUD

HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO

SERVICIO DE CIRUGIA PEDIATRICA

DIVISION DE PEDIATRIA

**TESIS: "CEFTRIAXONA VS CEFALOTINA, AMIKACINA Y METRONIDAZOL EN
POST OPERADOS DE APENDICITIS PEDIATRICA"**

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN PEDIATRIA
PRESENTA EL

DR. VILLANUEVA LOPEZ NOE

ASESOR DE TESIS: DR. JOSE LUIS OLIVERA VAZQUEZ

MEXICO D.F.

FEBRERO DEL 2008



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DR. JORGE ALBERTO DEL CASTILLO MEDINA
JEFE DE DIVISION DE PEDIATRIA MEDICA HOSPITAL JUAREZ MEXICO

DR. LUIS DELGADO REYES
JEFE DE ENSEÑANZA HOSPITAL JUAREZ MEXICO

DR. JOSE LUIS OLIVERA VAZQUEZ
JEFE SERVICIO DE CIRUGIA PEDIATRICA HOSPITAL JUAREZ MEXICO

DR VILLANUEVA LOPEZ NOE
RESIDENTE 3ER AÑO PEDIATRIA MÉDICA HOSPITAL JUAREZ MEXICO

INDICE

1. MARCO TEORICO
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA
3. HIPOTESIS REAL
4. HIPOTESIS ALTERNA
5. HIPOTESIS NULA
6. OBJETIVO GENERAL
7. VARIABLES CUALITATIVAS
8. VARIABLES CUANTITATIVAS
9. DISEÑO DEL ESTUDIO
10. LUGAR Y DURACION
11. MATERIAL Y METODOS
12. CRITERIOS DE INCLUSION
13. CRITERIOS DE EXCLUSION
14. TIPO DE ESTUDIO
15. ANÁLISIS ESTADISTICO
16. RIESGOS PREVISIBLES
17. CONSENTIMIENTO INFORMADO
18. ANALISIS DE GRAFICAS
19. ANALISIS DE RESULTADOS
20. DISCUSIÓN
21. CONCLUSIONES
22. BIBLIOGRAFIA

CEFTRIAXONA VS CEFALOTINA, AMIKACINA Y METRONIDAZOL EN POST OPERADOS DE APENDICITIS PEDIÁTRICA.

MARCO TEORICO

La apendicitis aguda constituye la más frecuente de las emergencias agudas abdominales, después del primer año de vida. El diagnóstico es en general más difícil que en el adulto y el pronóstico es más desfavorable, según la estadística mundial [1]

La incidencia desde el nacimiento hasta los cuatro años es en promedio de 1 a 2 en 10,000 niños por año la literatura describe casos en neonatos.

El apéndice tiene una longitud media de 5 a 8 cm. y un grosor de 0,6 cm. Se implanta aproximadamente en la mitad de la distancia de la válvula ileocecal al fondo del ciego, por lo tanto, la situación del apéndice dentro del abdomen está supeditada a la situación del ciego, el cual se encuentra en la fosa ilíaca derecha, relacionándolo con la piel en la mitad externa de la línea trazada de la espina ilíaca anterosuperior hasta el ombligo. Algunas variaciones anatómicas incluyen las situaciones del ciego en la Fosa Ilíaca Izquierda, hipogastrio e hipocondrio derecho. [13]

Para fines de manejo dividiremos la apendicitis en dos grupos básicos:

No Complicada, en las que se incluyen la apendicitis Simple (Inflamatoria) o (Fase I) y la apendicitis *supurada* o fase II :Formación de úlceras y escaso líquido periapendicular. [13]

Complicada que involucra la apendicitis Gangrenada (Microperforaciones, infiltrados y hemorragias) o Fase III. La apendicitis Perforada (Destrucción total de la pared apendicular con secreción purulenta periapendicular y absceso limitado) o Fase IV y el Absceso Abdominal o Fase V [13]

Los principales factores asociados a la apendicitis complicada incluyen la edad (a menor edad mayor posibilidad de complicación) y el retraso en el diagnóstico y tratamiento. En un estudio realizado en el Children's Hospital Boston Massachusetts se encontró una relación entre el estrato socioeconómico y la probabilidad de complicación, en la población con estabilidad económica se presenta un número menor de pacientes con cuadros de apendicitis perforada así como en los grupos con estado socioeconómico precario se presentan en mayor proporción [2]

Si bien el tratamiento definitivo del cuadro apendicular es la extirpación quirúrgica, se han demostrado de manera contundente el papel de inicio temprano de los antibióticos en la limitación del cuadro y la posibilidad de diferir el tratamiento quirúrgico.

En un artículo publicado por el departamento de Cirugía en Michigan, realizaron un estudio comparativo incluyendo 153 pacientes con apendicitis aguda no perforada y de estos 52% se les administró placebo y 51% se les administró cefoxitina, el costo por paciente mediante la administración de antibióticos fue de 84 dolares; en conclusión se reportó que la morbilidad postapendicectomía fue menor en los pacientes que se les administró antibiótico siendo efectiva para la profilaxis en todos los casos [6]

En otro estudio en la misma escuela se incluyeron 3 grupos el primero al cual se les administró placebo, al segundo se le administró cefamandol y al tercero se le administró cefamandol y carbencilina; así como en su publicación anterior y en otras publicaciones se demostró que los antibióticos sistémicos disminuyen las complicaciones en la apendicitis no perforada y la administración de una sola droga en este caso el cefamandol fue efectiva a comparación del doble esquema.[7]

Se han realizado gran cantidad de estudios en torno al manejo antimicrobiano, probando distintas combinaciones terapéuticas, entre los que destacan los siguientes: la administración de cefoxitina vs gentamicina y metronidazol en la prevención de la sepsis postapendicectomía, no encontrando diferencias significativas en la eficacia de ambos; pero si mayor posibilidad de complicaciones con el segundo esquema, ya que el 1.9% que recibieron gentamicina con metronidazol se reporto nefrotoxicidad [3].

En otro estudio publicado en 1988 se comparó la administración de netilmicina única contra la administración de netilmicina y metronidazol en la apendicitis gangrenosa y perforada. Encontrandose una mayor eficacia la administración de la netilmicina única contra la administración de netilmicina y metronidazol, así mismo en este estudio así como en la mayoría de la literatura se encuentra reportado como agentes infeccioso a E. coli así como Bacteroides Fragilis [4].

En un estudio reciente en México se analizaron los costos entre la administración de metronidazol-amikacina vs monodosis preoperatoria de ceftriaxona en apendicitis. En este estudio se compararon dos grupos cada uno constituido por 82 niños a quienes se les efectuó apendicectomía. Al grupo A se les administró dosis única endovenosa de ceftriaxona 30 a 240 minutos antes de iniciar la cirugía. El grupo B o control estuvo conformado por pacientes intervenidos

semanas o meses antes de iniciar el estudio y que fueron tratados con un esquema tradicional (amikacina metronidazol) en el grupo A se observaron cuatro niños complicados, tres con infección de piel y un absceso intraperitoneal. En tanto que el grupo B solo existió una infección de la herida, con un gasto promedio en el primer grupo de \$2108.91 contra \$9407.48 en el segundo [5].

En Dinamarca realizaron un estudio prospectivo multicéntrico donde incluyeron 1735 pacientes los cuales fueron divididos en tres grupos: el primero con apéndice normal, el segundo con apéndice inflamada y el tercero con apéndice gangrenada. Su estudio mostró una reducción en la incidencia de infección en los pacientes que recibieron profilaxis. [8]

En Ohio EUA publicaron un estudio en el cual se compara la administración de ampicilina, gentamicina y clindamicina vs cefotaxima y clindamicina en pacientes con ruptura apendicular en niños; fueron incluidos 97 pacientes de los cuales se incluyeron 50 en el primer régimen y 47 en el segundo incluyendo como complicaciones la fiebre y la leucocitosis durante su hospitalización, concluyendo que la respuesta clínica en la administración de un doble a comparación de un triple esquema es similar en los dos grupos. [9]

Por último comentar que se realizó otro estudio comparativo mediante la administración de gentamicina y clindamicina vs cefoxitina en el tratamiento de la apendicitis perforada en pacientes pediátricos, el estudio fue realizado entre 1986 y 1989 incluidos 56 pacientes, de estos 29 recibieron cefoxitina y 27 doble esquema, obteniendo respuesta similar en los dos grupos [10]

En la División de Pediatría Médica del Hospital Juárez de México la urgencia quirúrgica más frecuente es la apendicitis realizándose 50 cirugías aproximadamente en el último año. De todos los casos atendidos en el servicio de cirugía pediátrica el 10-20% aproximadamente presentan complicaciones de algún tipo, esto se explica por el tipo de población atendida, la cual es generalmente de escasos recursos, así como pacientes referidos de manera tardía, lo que representa estadías hospitalarias prolongadas, y cambio frecuente de antibióticos, con el consecuente aumento en el costo/paciente. [12]

En este estudio se eligió la ceftriaxona porque su espectro de actividad antibacteriana incluye germen gramnegativos, Enterobacteriaceae y porque tiene una acción bien identificada contra anaeróbios, y en consideración que cubre adecuadamente E.coli y B. fragilis, principales agentes asociados a la apendicitis [11].

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La apendicitis representa un padecimiento con gran potencial de complicación, las cuales se ha demostrado es posible prevenir con manejo antibiótico temprano y amplio, con un costo adecuado, tanto para el hospital, como para el paciente. Buscamos por ello valorar la respuesta clínica y la disminución en costos mediante la administración de ceftriaxona versus triple esquema cefalotina, metronidazol y amikacina. Conociendo que la ceftriaxona es un medicamento eficaz para eliminar los agentes causantes de complicaciones postapendicectomía y buscando obtener una respuesta pronta así como disminuir el tiempo de hospitalización y el costo por esquema.

HIPOTESIS REAL

- La administración de ceftriaxona versus triple esquema tiene mejor o igual respuesta clínica en los pacientes con diagnóstico de apendicectomía.
- El costo de antibiótico para la institución es menor mediante la administración de ceftriaxona en los pacientes con diagnóstico de apendicectomía.

HIPOTESIS ALTERNA

- Con la administración de ceftriaxona los días de estancia intrahospitalaria disminuirán a comparación de los pacientes que recibieron triple esquema.

HIPOTESIS NULA

- La monoterapia con ceftriaxona en los pacientes con diagnóstico de apendicectomía no tiene mejor respuesta ni mejora tiempo de estancia hospitalaria o complicaciones.

OBJETIVO GENERAL

Determinar la eficacia de monoterapia con ceftriaxone vs cefalotina-amikacina-metronidazol en el manejo antibiótico de la apendicitis complicada.

VARIABLES CUALITATIVAS.

- Sexo
- Nivel de estudios de tutores
- Nivel socioeconómico (Clasificación de trabajo social)
- Raza.
- Esquema antimicrobiano

VARIABLES CUANTITATIVAS

- Edad del paciente
- Días de estancia hospitalaria

DISEÑO DEL ESTUDIO

El estudio será longitudinal, prospectivo experimental y clínico.

LUGAR Y DURACION.

Del 01 de Septiembre del 2006 hasta el 15 de Agosto del 2007. El estudio fue realizado en el Hospital Juárez de México. El servicio en donde se recabarán los datos es en Cirugía pediátrica de esta Unidad.

MATERIAL Y METODOS

Se incluyeron todos los pacientes con diagnostico de Apendicitis aguda, diagnosticados por el servicio de cirugía pediátrica que cubran los criterios de inclusión en el periodo de tiempo señalado, administrando un esquema antibiótico ya sea ceftriaxona o esquema tradicional en pacientes alternos.

CRITERIOS DE INCLUSION.

- Edad de 0 a 16 años
- Que presente cuadro apendicular.
- Atendidos en el Hospital Juárez de México
- Pacientes trasladados

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Ser pacientes de 17 años o mayores
- Antibioticoterapia previa a su valoración en este Hospital

- Pacientes que sean intervenidos con diagnóstico presuntivo de apendicitis pero que en el momento del procedimiento se encuentre otra patología simulando el cuadro apendicular.

TIPO DE ESTUDIO

El estudio será clínico experimental y comparativo, multicéntrico.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El procesamiento de los datos será mediante la diferencia absoluta (o la reducción del riesgo absoluto RRA comparando la cantidad de pacientes que no respondieron con el tratamiento en uno y en otro caso. Así como el riesgo relativo RR que es cuando un paciente que se encuentra en el grupo sometido a la terapia no convencional presenta complicaciones.

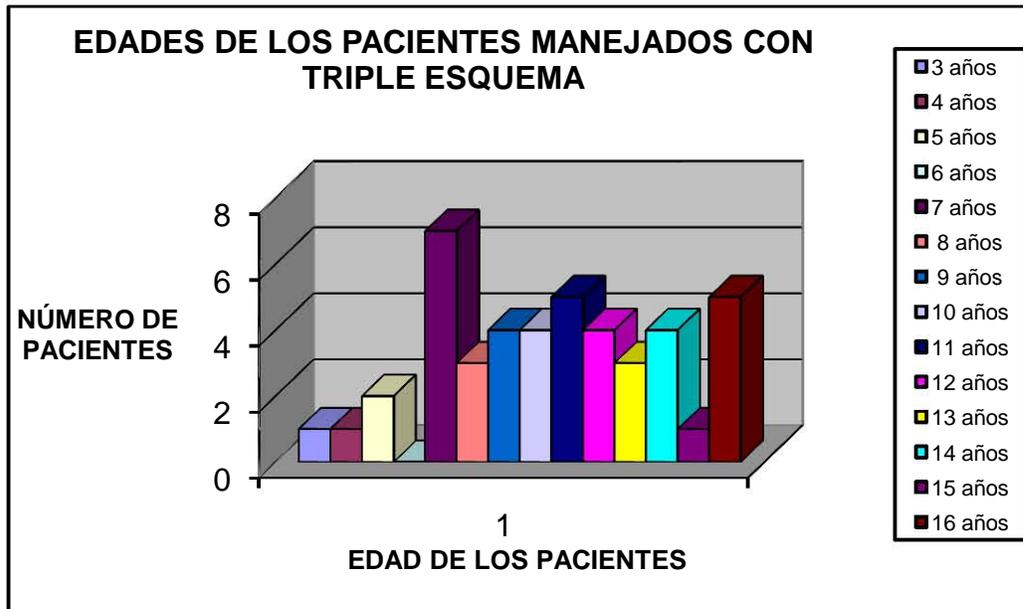
RIESGOS PREVISIBLES O PROBABLES

Los riesgos que se pueden presentar mediante la administración de cualquiera de los 4 antibióticos administrados son la reacción anafiláctica a pesar desde su primer dosis o a pesar de que ya se hayan administrado estos medicamentos con anterioridad.

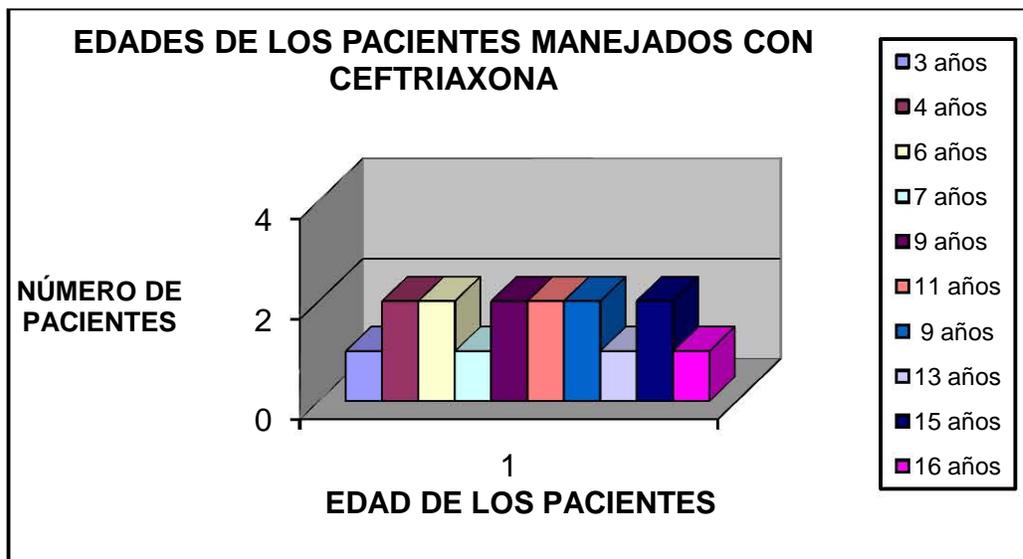
PROCEDIMIENTOS PARA OBTENER EL CONSENTIMIENTO DE LOS PARTICIPANTES.

A todos los pacientes que se les realiza un procedimiento quirúrgico se le solicita el Consentimiento Informado siendo este un documento médico-legal, ya que este como su nombre lo indica es el documento para aprobar que tiene el médico los derechos sobre el paciente de poder realizar cualquier procedimiento quirúrgico.

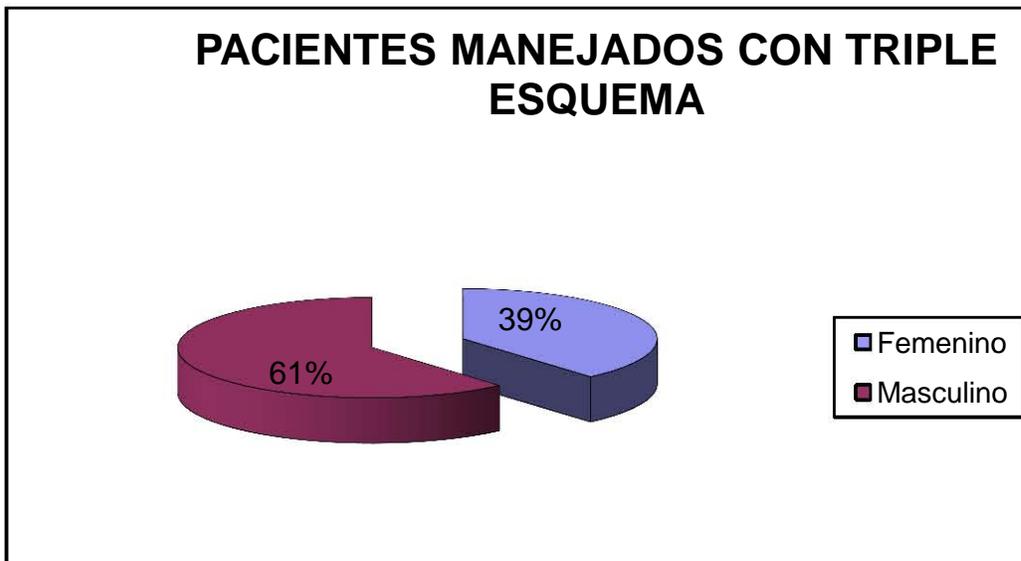
Gráfica I. Edad de los pacientes manejados con triple esquema



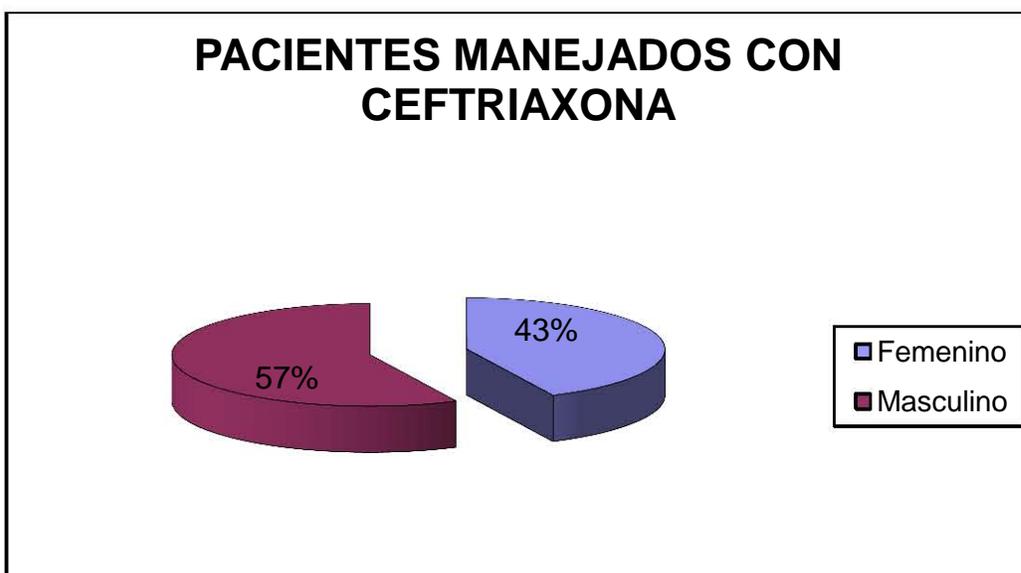
Gráfica II. Edad de los pacientes manejados con ceftriaxona



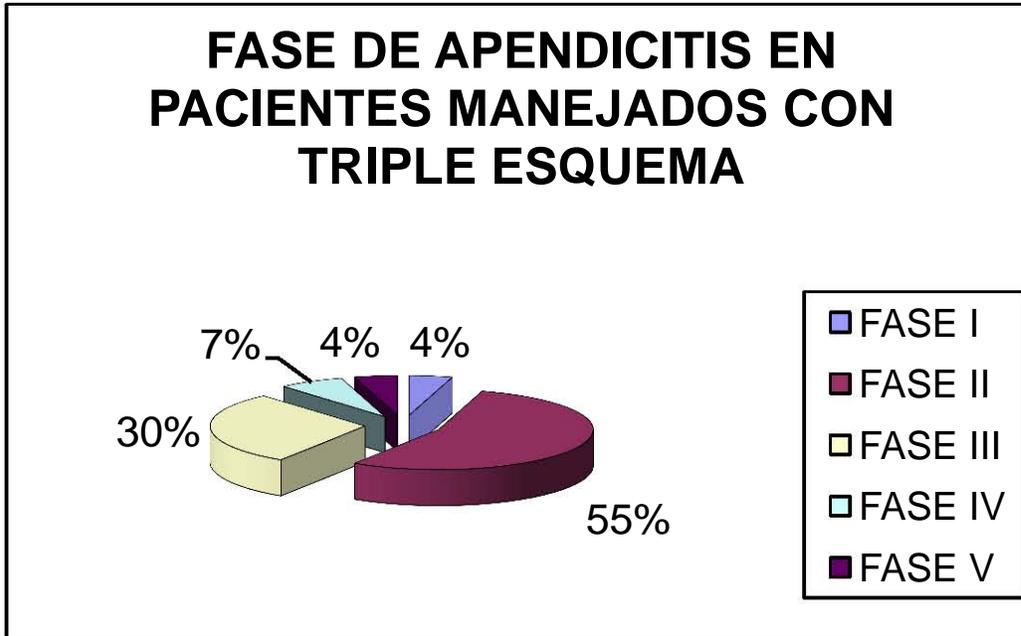
Gráfica III. Gráfica que refleja el sexo de los pacientes manejados con triple esquema



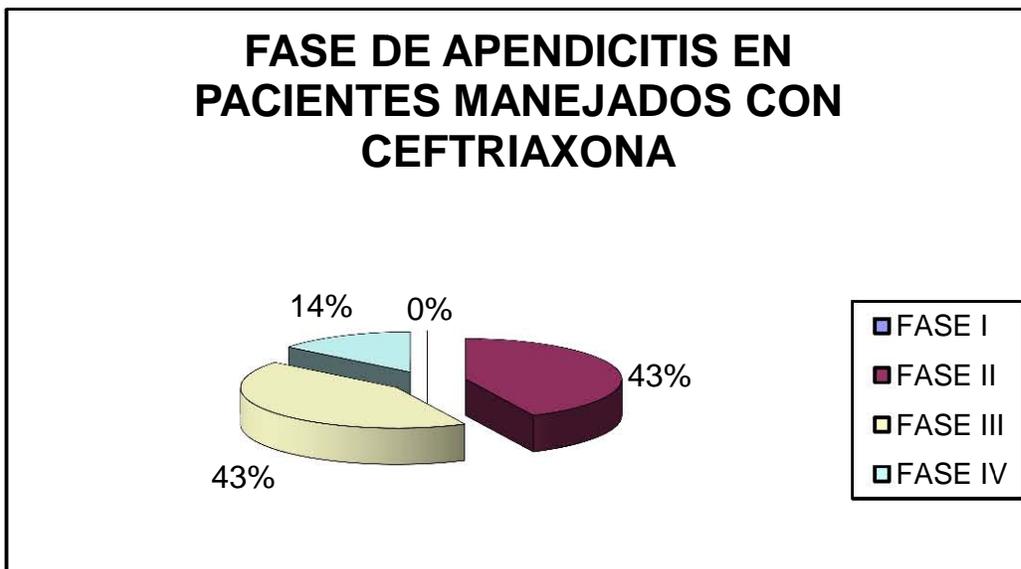
Gráfica IV que muestra el predominio del sexo en los pacientes manejados con ceftriaxona:



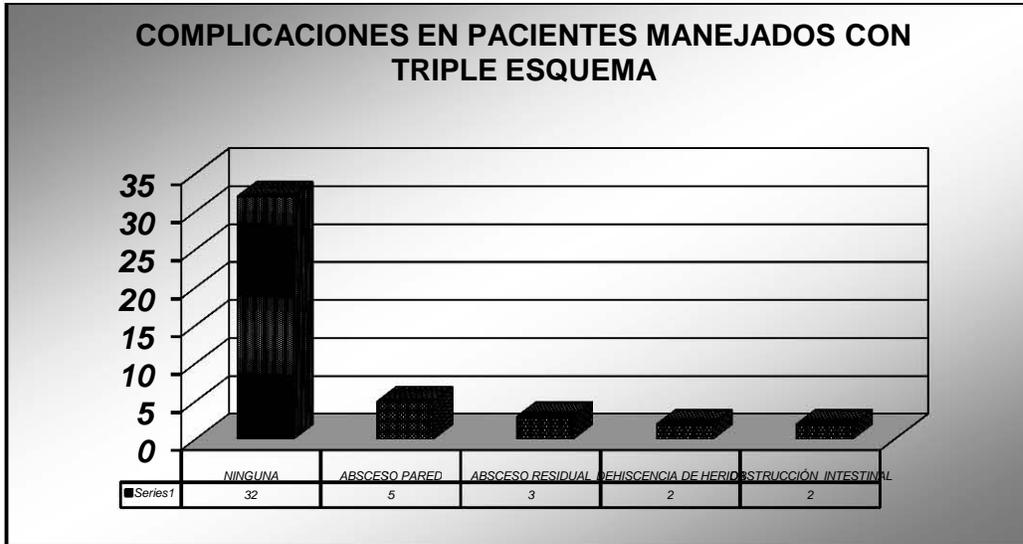
Gráfica V: Porcentaje de la fase en la cual se encontraban los pacientes manejados con triple esquema:



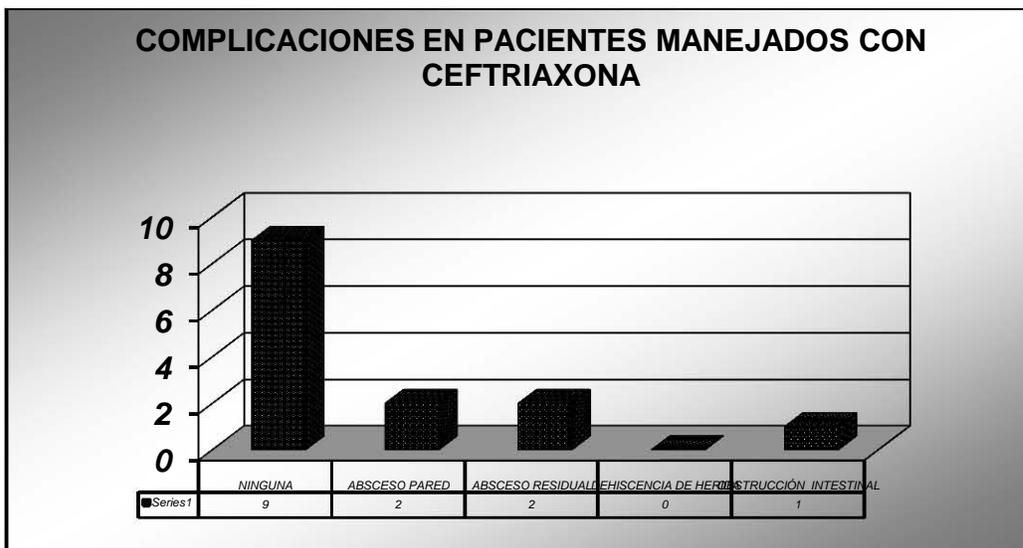
Gráfica VI: Porcentaje de la fase en la cual se encontraban los pacientes manejados con ceftriaxona.



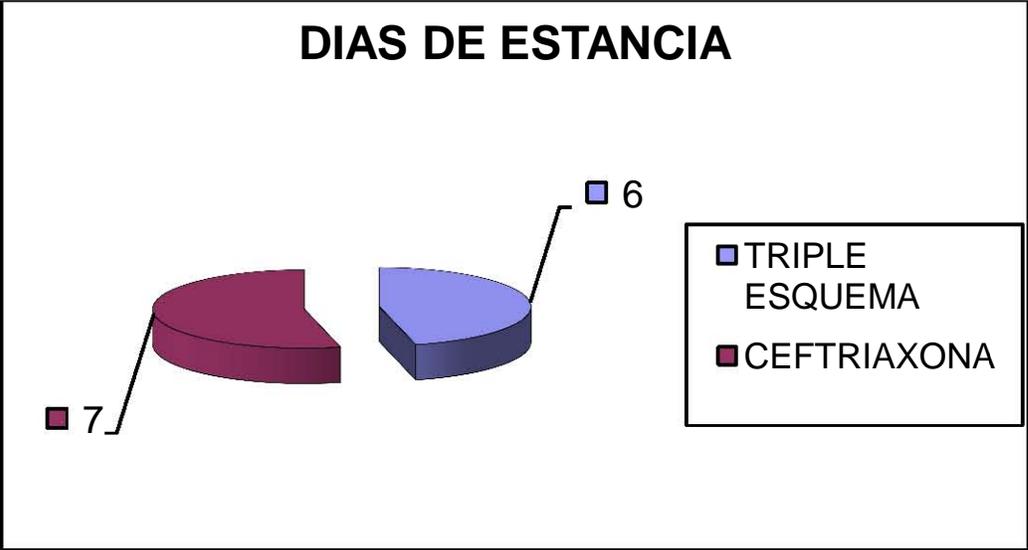
Gráfica VII: Número de los pacientes con complicaciones del grupo manejado con triple esquema.



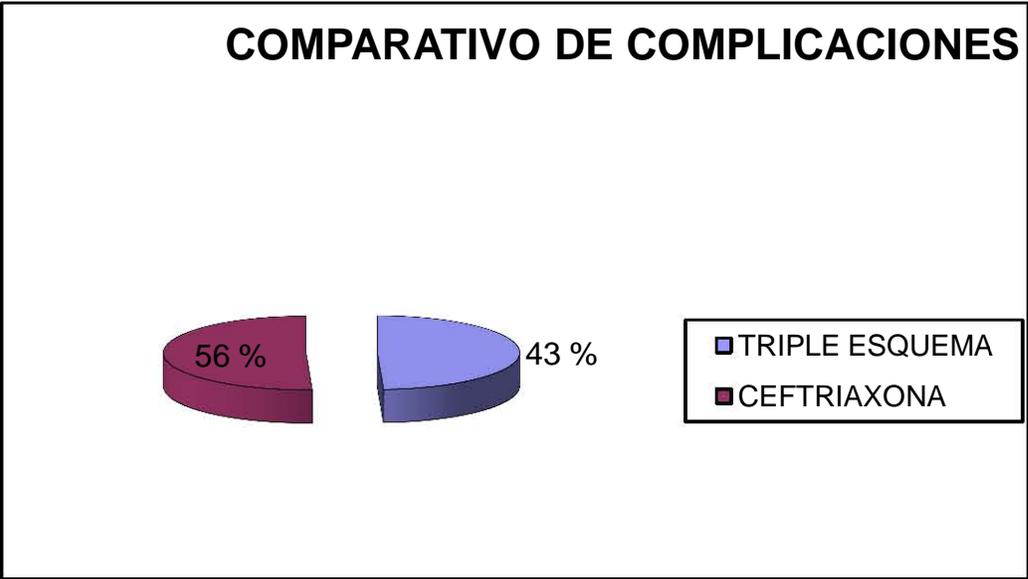
Gráfica VIII: Número de los pacientes con complicaciones del grupo manejado con ceftriaxona:



Gráfica IX: Días de estancia de los dos grupos en la cual se observa que los pacientes manejados con triple esquema tienen menor tiempo de estancia en el hospital.



Gráfica X: Porcentaje de las complicaciones de ambos grupos, en este caso los que fueron manejados con triple esquema presentaron menor número de complicaciones.



ANALISIS DE RESULTADOS

Se analizaron 44 pacientes manejados con triple esquema (cefalotina, amikacina y metronidazol) de los cuales fueron del sexo masculino 27 y del sexo femenino 17.

La distribución por fases se describe en la tabla 6 y 7, representando mas del 40% la apendicitis complicada, en cocordancia con la literatura internacional.

El grupo manejado con ceftriaxona unicamente se analizaron a 14 pacientes de los cuales 6 pacientes fueron del sexo femenino (42.8%) y 8 pacientes del sexo masculino (57.2%), de todos estos pacientes ninguno de ellos fue detectado en la fase I, y 6 del total de los pacientes se encontraban en la fase II (42.8%), otros 6 pacientes se encontraron en fase III (42.8%) y solo 2 pacientes se encontraron en la fase IV (14.4%)

La suma del total de los días de estancia fue de 99 con promedio de estancia por paciente de 7 días aproximadamente, en cuanto a las complicaciones de estos pacientes se observó que 9 de los 14 pacientes no presentaron complicaciones siendo el 64.2%, 2 presentaron absceso residual (14.2%) y otros 2 presentaron absceso de pared (14.2%), y sólo 1 de los pacientes presentó obstrucción intestinal (7.0%).

Con los datos anteriores se puede analizar el comparativo en el que los pacientes manejados con triple esquema tuvieron menor tiempo de estancia a nivel hospitalario siendo de 6 días, así mismo el porcentaje de los pacientes sin complicaciones fueron el 72.7% a comparación del grupo manejado en el cual el tiempo de estancia por cada paciente fue de 7 días (1 día más), así como un mayor número de pacientes con complicaciones (35.7%)

DISCUSIÓN

Por año se realizan 4 apendicectomías por cada 1000 niños en los Estados Unidos, y de estos casos 15-36% son en presencia de perforación, a nivel mundial la patología quirúrgica más frecuente es la apendicitis.

Aunque la terapia antibiótica endovenosa es la piedra angular del tratamiento de la apendicitis perforada, el régimen óptimo de antibióticos para niños es controvertido.

Muchos médicos argumentan que el tratamiento standard consiste en un aminoglucósido, un beta-lactámico, y un antibiótico con cobertura para anaerobios, como por ej. gentamicina, ampicilina, o metronidazol.

Existe evidencia creciente donde sugiere que el tratamiento con un simple agente antibiótico presentan resultados equivalentes, comparado con agentes múltiples.

El tratamiento múltiple basado en un aminoglucósido presenta un elevado riesgo de efectos adversos por lo que se han estado probando agentes únicos de amplios espectro que son tan seguros y efectivos como la terapia combinada.

Con el fin de comparar el uso del tratamiento triple versus monoterapia para niños y adolescentes con apendicitis perforada y determinar si es factible la transición a monoterapia, se realizó este estudio con el fin de administrar la menor cantidad de antibióticos con la misma o inclusive mejor respuesta.

En uno de los últimos estudios realizados a nivel mundial es en este años en el cual se incluyeron un total de 8545 pacientes, de los cuales el 58% recibieron tratamiento con triple esquema antibiótico basado en un aminoglucósido en el día 1 del post-operatorio. Se detectó sin embargo una notable transición en un periodo de 6 años, del 69% al 52% de los cirujanos utilizando la terapia combinada basada en aminoglucósido.

No existieron diferencias significativas en la probabilidad de re-admisión a los 30 días excepto para el grupo que recibió ceftriaxona, el cuál se asoció con un significativo descenso del riesgo. El subgrupo que recibió monoterapia con piperacilina/tazobactam demostró significativa disminución del periodo de internación (-0,90 días) y del gasto hospitalario total, y el grupo que recibió cefoxitina demostró un significativo descenso en periodo de internación (-1,89 días), igual resultado se encontró en el gasto total hospitalario y de farmacia.

CONCLUSIONES.

Actualmente existen diversos esquemas terapéuticos para el manejo de los pacientes post operados de apendicitis, la mas frecuentemente utilizada es el triple esquema a base de cefalotina, amikacina y metronidazol, en este estudio se observó que los pacientes manejados con este esquema tienen menor tiempo de estancia hospitalaria y menor número de complicaciones, el manejo con ceftriaxona fue satisfactorio. Por lo anterior se sugiere que los dos esquemas pueden utilizarse con seguridad.

BIBLIOGRAFIA

1. Bahena JA, Chávez TN, Mendez SN; ESTADO ACTUAL DE LA APENDICITIS *Médica Sur Mex* 2003; 10: 122-128.
2. Smink MD y cols. EFFECTS OF RACE, INSURANCE STATUS, AND HOSPITAL VOLUME ON PERFORATED APENDICITIS IN CHILDREN *Pediatrics* 2005; 115: 920-925.
3. Lau WT y cols. CEFOXITIN VERSUS GENTAMICIN AND METRONIDAZOLE IN PREVENTION OF POST-APPENDICECTOMY SEPSIS: A RANDOMIZED, PROSPECTIVE TRIAL *J Antim Chem* 1986 18: 613-619
4. Fan ST y cols. ONCE DAILY ADMINISTRATION OF NETILMICIL COMPARED WITH THRICE DAILY, BOTH IN COMBINATION WITH METRONIDAZOLE, IN GANGRENOUS AND PERFORATED APPENDICITIS *J Antim Chem* 1988 22: 69-74
5. Baeza HC y cols. ANÁLISIS DE COSTOS: METRONIDAZOL-AMIKACINA VERSUS MONODOSIS PREOPERATORIA DE CEFTRIAXONA EN APENDICITIS REPORTE PRELIMINAR *Cir Ciruj* 2004; 72: 277-280
6. Winslow RE, Dean RE, Harley JW, ACUTE NONPERFORATING APPENDICITIS *Arch Surg* 1983 118: 651-655
7. Busuttill RW y cols. EFFECT OF PROPHYLACTIC ANTIBIOTIC IN ACUTE NONPERFORATED APPENDICITIS *Dep Sur Div Gen Sur UCLA* 1981: 22-24
8. Bauer T y cols. ANTIBIOTIC PROPHYLAXIS IN ACUTE NONPERFORATED APENDICITIS *Ann Sur*; 1989: 307-311
9. Schropp KP y cols. A RANDOMIZED CLINICAL TRIAL OF AMPICILLIN, GENTAMICIN AND CLINDAMYCIN VERSUS CEFOTAXIME AND CLINDAMYCIN IN CHILDREN WITH RUPTURED APPENDICITIS *Surg Gyn Obst*; 1991: 351-356
10. Meller JL y cols. ONE DRUG VERSUS TWO DRUG ANTIBIOTIC THERAPY IN PEDIATRIC PERFORATED APPENDICITIS: A PROSPECTIVE RANDOMIZED STUDY *Surg*; 1991 110: 764-768
11. Hickey SM, McCracken GH, ANTIBACTERIAL THERAPEUTIC AGENTS, Feigin RD, Cherry JD, editors, *Textbook of pediatric infectious disease* 4ta ed. Philadelphia: WB Saunders, 2000 2620-2625.
12. Olvera SM y cols, APENDICITIS INCIDENCIA Y CLASIFICACIÓN, *Rev Hosp Jua Mex* 1997; 64(1)
13. Aschraft y cols *CIRUGIA PEDIATRICA* 9ed. México: Interamericana, 2000.