

## Utilidad de un esquema corto de fosfomicina en el postoperatorio de apendicitis aguda. Resultados preliminares

### RESUMEN

**Introducción.** La apendicitis aguda es una condición común que usualmente requiere cirugía de urgencia. La complicación postoperatoria más frecuente es la infección que ocurre en promedio en el 30% de los pacientes. En un esfuerzo por reducir este problema se han empleado diversos métodos médicos y quirúrgicos que no han dado resultados homogéneos. Con objeto de conocer la utilidad de un antibiótico se hizo un estudio prospectivo, doble ciego para valorar la eficacia de un esquema corto comparando la fosfomicina con un tratamiento tradicional a base de metronidazol y amikacina por diez días para apendicitis no perforada.

**Resultados.** Se estudiaron 30 pacientes en cada grupo. Un grupo A, recibió fosfomicina durante tres días; otro grupo, el B recibió el esquema convencional. Ambos tuvieron un curso muy similar; sin embargo, los pacientes del grupo A tuvieron monocitosis y eosinofilia en cifras estadísticamente significativas ( $p < 0.047$  y  $p < 0.017$  respectivamente).

**Conclusiones.** La fosfomicina es tan eficaz como el esquema habitual para evitar las complicaciones postoperatorias de la apendicectomía.

**Palabras clave:** Apendicitis, antibióticos, complicaciones infecciosas, apendicectomía.

### ABSTRACT

**Introduction.** Acute appendicitis is a common condition usually requiring emergency surgery. The most common complication of appendectomy is postoperative sepsis. The average incidence of postoperative infection is around 30%. In order to minimize the incidence of postoperative sepsis various medical and surgical methods have been tried but results have not been homogeneous. In order to assess the efficacy of an antibiotic a prospective, randomized, double-blind clinical study was performed to compare the efficacy of a short-term postoperative treatment with phosphomycin versus the traditional method with metronidazole-amikacine during 10 days to prevent postoperative septic complications of emergency appendectomy for nonperforated appendicitis.

**Results.** We studied 30 patients in each group. The first, (group A) was managed with phosphomycin for three days; the second, (group B) was treated with traditional medications. Both groups had the same results. However, group A had monocitosis and eosinophilia with statistical significance ( $p < 0.047$  and  $p < 0.017$  respectively).

**Conclusion.** Phosphomycin and the conventional association of metronidazole-amikacine give the same results to prevent postappendectomy complications in children.

**Key words:** Appendicitis, antibiotics, infective complications, appendectomy.

\* Profesor Titular del Curso de Cirugía UNAM y Jefe del Departamento de Cirugía. Hospital Pediátrico Moctezuma. Secretaría de Salud del Distrito Federal.

\*\* Jefe de la unidad de Terapia Intensiva. Hospital Pediátrico Moctezuma. Secretaría de Salud del Distrito Federal. Residente de Cirugía

\*\*\* Médico adscrito. Unidad de Medicina Interna. Hospital General Regional 25. México, D. F. Instituto Mexicano del Seguro Social.

5571-4057, 5784-2808. Correo electrónico:

Hpmoctezuma@yahoo.com

Recibido: febrero, 2008. Aceptado: septiembre, 2008

Este artículo debe citarse como: Baeza HC, López CJ, Escobar IMA, López CG, González MT. Utilidad de un esquema corto de fosfomicina en el postoperatorio de apendicitis aguda. Resultados preliminares. Acta Pediatr Mex 2008;29(6):324-8

## INTRODUCCIÓN

La apendicitis aguda en nuestra unidad hospitalaria es la enfermedad que más frecuentemente requiere intervención quirúrgica independientemente del servicio al que se haga referencia. En otros países como en los EE.UU. se realizan 320,000 apendicetomías cada año <sup>1</sup>, de las cuales aproximadamente 81,000 son efectuadas en menores de 14 años de edad <sup>2</sup>. La apendicitis es más frecuente entre la primera y segunda décadas de la vida y en los varones. En niños predomina entre los seis y 12 años y no es rara antes de los tres años de vida, con una frecuencia de 5 a 7% <sup>3</sup>. En nuestro país y en el resto del mundo, la morbilidad varía del 9% al 30% para la apendicitis no perforada y hasta el 78% cuando la apendicitis es perforada, con infección de la pared y la formación de abscesos peritoneales <sup>4,5</sup>.

El empleo de antibióticos, posiblemente ha sido indiscriminado y en ocasiones arbitrario. Este es un tema prioritario, pero controvertido, más aun cuando la apendicitis es de pronóstico favorable. Hay dos estudios que probablemente sirvieron para sentar las bases del tratamiento con antibióticos del niño operado por apendicitis y que tuvieron difusión casi universal y a la fecha continúan utilizándose. El esquema del tratamiento fue ideado en Boston; se recomienda el uso de una triple asociación: ampicilina, gentamicina y clindamicina administrados por un periodo de diez días <sup>6,7</sup>. Este es un régimen innecesariamente agresivo para los pacientes con apendicitis aguda no complicada <sup>1</sup> que ha sido aplicado en casos de apendicitis perforada. Siendo la apendicetomía la medida más importante para la curación del niño enfermo, no se justifica aplicarlo en pacientes con apendicitis no perforada <sup>8</sup>. Por lo anterior, creímos conveniente efectuar un estudio para ofrecer una alternativa de tratamiento postoperatorio de la apendicitis aguda no perforada apoyado en bases clínicas

## MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio prospectivo, comparativo y doble ciego, aprobado por el Comité de Bioética de la unidad hospitalaria donde laboran los autores y autorizado por la Secretaría de Salud Federal y la Secretaría de Salud del Distrito Federal. Se estudiaron en forma aleatoria dos grupos A, grupo problema y B, grupo control, con igual número de pacientes, mediante selección simple. Los investigadores

no conocían qué pacientes recibían uno u otro esquema de tratamiento. En ambos grupos los niños eran mayores de cuatro años de edad; ingresaron a la unidad de cirugía con el diagnóstico de apendicitis aguda de pronóstico favorable. Los del grupo A debían tener como diagnóstico confirmado, apendicitis simple, gangrenada o supurada o apendicitis de buen pronóstico, según la clasificación del Departamento de Cirugía de nuestro hospital. Ningún paciente, independientemente del grupo, debía tener menos de cuatro años de edad, ni haber recibido más de un antibiótico por más de 24 horas; su estado general no debía estar comprometido. El familiar había firmado la hoja de consentimiento informado.

En el grupo A se utilizó la fosfomicina\* ("fosfocil") a la dosis de 100 mg/kg por vía venosa como único medicamento durante los tres días de hospitalización. Los pacientes del grupo B o comparativo, tenían las mismas características de la enfermedad que el grupo problema; recibieron tratamiento de metronidazol y amikacina (30 y 7 mg/kg/día respectivamente) por vía endovenosa durante diez días.

Después de haber egresado los pacientes estuvieron en observación semanal durante un mes, para detectar complicaciones como infección de la herida o formación de un absceso intraperitoneal. En todos los pacientes se realizó un ultrasonograma abdominal postoperatorio y citología hemática en dos ocasiones. Otros estudios de laboratorio fueron examen general de orina, pruebas de función hepática, electrolitos séricos y química sanguínea. En ambos grupos la intervención quirúrgica bajo anestesia inhalatoria, se hizo por el mismo equipo de cirujanos. La vía de abordaje para la apendicetomía fue incisión de McBurney o la de Rockey-Davis en casos de apendicitis simple y supurada; se hizo la incisión vertical paramediana derecha, cuando se sospechó que el caso podría ser apendicitis gangrenada. En todos se efectuó ligadura transfixiva del apéndice e invaginación del muñón. No se dejaron canalizaciones, ni se manejo la herida cutánea con reparación diferida.

El manejo postoperatorio en la sala de cirugía consistió en deambulación temprana; inicio de la alimentación por vía oral a base de líquidos y al día siguiente con dieta blanda, cuando había la certeza de reinstalación de movimientos intestinales. Se administró metamizol a 15 mg/kg/día por tres días y se tuvieron los cuidados generales de la herida quirúrgica. Se estudiaron antes y después en ambos

grupos, variables como pulso, temperatura, frecuencia respiratoria y tensión arterial. En la citología hemática se investigó la cifra de hemoglobina, la cuenta leucocitaria y el viraje de la diferencial, tiempos de tendencia hemorragípara; examen general de orina, electrolitos séricos, pruebas de función hepática como bilirrubinas; química sanguínea: niveles séricos de urea y creatinina. De las variables no paramétricas se investigó la herida de la pared, presencia de absceso intraperitoneal, intolerancia a los productos administrados, estado general, apariencia física, hallazgos radiológicos y operatorios.

Definición de variables. Clasificación de la enfermedad: la simple, en la que existía sólo inflamación del apéndice cecal. La gangrenada, cuando la pared apendicular se mostraba violácea en alguna porción de la estructura, pero sin evidencia macroscópica de perforación ni pus circundante. La supurada, cuando existía perforación, inflamación y colección de escasa cantidad de pus en el espacio periapendicular. La apendicitis con absceso cuando hubo peritonitis generalizada. Las tres primeras y en ausencia de signos de gravedad, constituyen lo que denominamos "apendicitis de pronóstico favorable".

Infección de la herida, definida como el drenaje espon-táneo de pus de una herida flogótica o escurrimiento de líquido purulento. La presencia de una cantidad pequeña de líquido seroso no fue considerada como infección. El absceso intraperitoneal fue definido como la presencia de una masa pélvica o abdominal detectada clínicamente o por estudios de imagen y que se acompañara de fiebre y dolor abdominal, así como de leucocitosis. Las pruebas estadísticas utilizadas fueron Chi cuadrada y T de student, con el paquete SPSS-10.0.

## RESULTADOS

Manejamos dos grupos, el problema y el control, a los que etiquetamos como A y B respectivamente de los cuales 20 fueron del sexo masculino. Las edades en los grupos A y B oscilaron entre 5 y 15 años; predominaron entre seis y diez años. El diagnóstico de ingreso a la sala de operaciones siempre coincidió con el postoperatorio. Hubo 20 apéndices sin gangrena, dos simples y ocho supuradas en cada grupo. El control ulterior se hizo en ambos grupos durante los 30 días siguientes; revisados en dos ocasiones antes de ser dados de alta.

Ninguno de los 30 pacientes de cada grupo fue rehos-

pitalizado; ninguno requirió corrección del tratamiento. En ninguno fue necesario cambiar al esquema tradicional (Cuadro 1). No hubo complicaciones. El análisis de variables paramétricas (edad, pulso, temperatura, etc) mediante la prueba T de student mostró que en el grupo problema hubo monocitosis estadísticamente significativa ( $p<0.047$ ) y en el día 30 de estudio del mismo grupo, se observó eosinofilia estadísticamente significativa ( $p<0.017$ ) (Cuadro 2). El análisis de las variables no paramétricas con la prueba Chi cuadrada, no reveló diferencia significativa entre los grupos estudiados.

## DISCUSIÓN

**Cuadro 1.**

| Grupos | Inf. pared | Absceso intrap. | Conversion trat. |
|--------|------------|-----------------|------------------|
| A30    | No         | No              | No               |
| B30    | No         | No              | No               |

**Cuadro 2.** Análisis de las variables paramétricas

| Grupos | Monocitos | Eosinofilia |
|--------|-----------|-------------|
| A30    | $P<0.047$ | $P<0.017$   |
| B30    | No        | No          |

En la actualidad, la apendicitis pocas veces es mortal, pero la intervención quirúrgica para tratarla frecuentemente causa infección de la pared abdominal y colección purulenta en la cavidad peritoneal <sup>10</sup>. Estas complicaciones, en algunas unidades de urgencias pediátricas son muy comunes, hasta de 65% si la apendicitis se acompaña de peritonitis <sup>11</sup>.

Desde la introducción de la penicilina y la estreptomina en 1945, la eficacia de los antibióticos para ese propósito ha sido motivo de debate <sup>12</sup> y no se ha logrado determinar con certeza si han contribuido o no, para que la mortalidad, que era del 7 al 20% en la época previa a los antibióticos, haya disminuido a menos del 1% en la actualidad <sup>8</sup>. No obstante la gran cantidad de información, no hay un consenso respecto al valor real de los antibióticos. Algunos estudios señalan que su empleo reduce la morbilidad y la mortalidad; otros afirman que su uso es necesario en todos los casos; otros indican que sólo reducen la tasa de mortalidad; otros más, consideran que no tienen ningún efecto sobre la morbilidad ni mortalidad <sup>13</sup>.

Los primeros intentos por resolver este problema, hizo

que los investigadores identificaran los microorganismos que proliferan en una apendicitis y han encontrado que se desarrolla una flora polimicrobiana (gérmenes de todas las especies); gérmenes Gram negativos como *E. coli*, bacterias como *Pseudomona aeruginosa*, estreptococo, *Estafilococo epidermidis* y anaerobios como *Peptococo*, del género *Clostridium* y *Bacteroides fragilis* <sup>6,14</sup>.

Para reducir la morbilidad, se han ideado diversos métodos quirúrgicos tales como efectuar la operación en forma inmediata o diferida (después de unos días de tratamiento médico) <sup>15</sup>; extirpar el apéndice con cirugía abierta habitual o mediante cirugía laparoscópica <sup>16</sup>, con y sin irrigaciones; reparando de inmediato la herida abdominal o difiriéndola <sup>17</sup> y utilizando o no drenajes <sup>18</sup>. Por otra parte, se han publicado muchos artículos en los que se informa el uso de antibióticos en dosis y por tiempo variable <sup>19</sup>, con esquemas basados en los resultados de los cultivos, utilizando formas y vías de administración diversas como la parenteral para suministrar metronidazol endovenoso <sup>20</sup>, uso selectivo del mismo según el estadio de la enfermedad <sup>21</sup>; asociado a un aminoglucósido <sup>22</sup>, por vía rectal <sup>6</sup> y como medicamento único endovenoso; tratamientos a base de metronidazol o clindamicina, asociado uno u otro con amikacina durante varios días <sup>13</sup>; esquemas preoperatorios en dosis única <sup>23</sup>, profilácticas <sup>24</sup>; uso simultáneo de medicamentos endovenosos o de antibióticos en polvo sobre la herida quirúrgica <sup>25,26</sup>. Los resultados de todos estos tratamientos son muy difíciles de comparar y no permiten marcar una directriz.

De igual manera que Shandling et al <sup>8</sup>, estamos convencidos que la medida terapéutica más relevante para curar a los pacientes con apendicitis es la intervención quirúrgica. Nuestra hipótesis estableció que cualquier antimicrobiano de amplio o mediano espectro, con efecto sobre anaerobios, probablemente logra el mismo resultado que el esquema convencional, para evitar la infección de la herida o la formación de una colección purulenta intraperitoneal. En base a esa premisa y a lo referido por Gallardo et al <sup>9</sup>, utilizamos la fosfomicina como único medicamento en esquema corto, comparándolo con el esquema tradicional de amikacina y metronidazol.

La fosfomicina es un antibiótico de amplio espectro producido por algunas especies de *Streptomyces* como la *fradiae*, *viridochromogenes* y *wedmorensis*, que inhibe la síntesis de la pared celular bacteriana. Químicamente es una estructura simple de ácido cis-1,2epoxypropilfosfónico,

de bajo peso molecular. Una vez administrado, se distribuye en forma homogénea en líquidos y tejidos orgánicos sanos y enfermos. Carece de toxicidad y no tiene efectos secundarios importantes <sup>9</sup>. Es eficaz in vitro contra gérmenes Gram positivos y negativos. Su efecto sobre la pared celular bacteriana es evidente por la detección de esferoblastos al ponerlos en contacto en un medio hiperosmolar y se fija de manera covalente e inhibe irreversiblemente la enzima piruvato uridil difosfo-N-acetilglucosaminotransferasa, enzima que cataliza la biosíntesis del nucleótido muramyl péptido, precursor de la pared celular de todas las bacterias <sup>27,28</sup>.

En nuestra experiencia y los informes de la literatura <sup>29</sup>, un esquema corto de antibióticos endovenosos y el inicio de la alimentación por vía oral en forma precoz permiten que el paciente egrese tempranamente.

Creemos que es necesario planear estrategias con estudios confiables de observación clínica más prolongada, con un número mayor de pacientes y que el análisis sea efectuado con criterios basados en evidencias <sup>30</sup>; con ello se fundamentarán los esquemas de antibióticos para los niños con apendicitis.

Los resultados que hemos obtenido y no obstante que la muestra es pequeña, permiten establecer que la apendicitis aguda de buen pronóstico puede ser tratada con un esquema corto a base de fosfomicina endovenosa. Creemos que en la apendicitis en su primeras tres fases y bajo aquellas variables, el empleo de la fosfomicina es confiable, puede propiciar la disminución de cepas bacterianas resistentes y su uso permite obtener resultados similares a los observados empleando amikacina y metronidazol.

Agradecemos a los Laboratorios Senosiain haber proporcionado la fosfomicina utilizada en el estudio.

## REFERENCIAS

1. Muehlstedt S, Pham QT, Schmeling JD. The management of pediatric appendicitis: A survey of North American surgeons. *J Pediatr Surg* 2004;39:875-9.
2. Alexander F, Magnuson D, DiFiore J, Jirousek K, Secic M. Specialty versus generalist care of children with appendicitis: an outcome comparison. *J Pediatr Surg* 2001;36:36:1510-3.
3. Baeza CH, Guido RO, González JAG, Rojas EA. Apendicitis aguda en menores de tres años. *Rev Gastroenterol Mex* 1994;59:213-7.
4. Winslow ER, Dean ER, Harley WJ. Acute nonperforating appendicitis. Efficacy of brief antibiotic prophylaxis. *Arch Surg*

- 1983;118:651-5.
5. Nance LM, Adamson TW, Hendricks LH. Appendicitis in the young child: A continuing diagnostic challenge. *Pediatr Emerg Care* 2000;16:160-2.
6. Ford WDA, MacKellar A, Richardson CJL. Pre and postoperative rectal metronidazole for the prevention of wounds infection in childhood appendicitis. *J Pediatr Surg* 1980;15:160-3.
7. Schwartz ZM, Tapper D, Solenberger IR. Management of perforated appendicitis in children. *Ann Surg* 1983;197:407-11.
8. Shandling B, Ein SH, Simpson SJ, Stephens CA, Bandi KS. Perforating appendicitis and antibiotics. *J Pediatr Surg* 1974;9:79-83.
9. Gallardo A, Sáez JM, Enríquez G, Cobacho AR, et al. Surgical suppurating infections and surgical abdominal infection treated with fosfomicin. *Chemotherapy* 1977;23:392-8.
10. Neilson IR, Laberge JM, Nguyen LT, Moir C, Doody D, Sonino RE, et al. Appendicitis in children: Current therapeutic recommendations. *J Pediatr Surg* 1990;25:1113-6.
11. Baeza CH, Jaimes G, Rico EM, Sanjuán HF. Análisis de costos: metronidazol y amikacina versus monodosis preoperatoria de ceftriaxona en apendicitis. Reporte preliminar. *Cir Ciruj* 2004;72:277-80.
12. David BI, Buck RJ, Filler MR. Rational use of antibiotics for perforated appendicitis in childhood. *J Pediatr Surg* 1982;17:494-500.
13. Hoelzer JD, Zabel DD, Zern TJ. Determining duration of antibiotic use in children with complicated appendicitis. *Pediatr Inf Dis* 1999;18:979-82.
14. Gamal R, Moore CT. Appendicitis in children aged 13 years and younger. *Am J Surg* 1990;159:589-92.
15. Keller MS, McBride WJ, Vane DW. Management of complicated appendicitis. *Arch Surg* 1996;131:261-4.
16. Foulds KA, Beasley SW, Maoate K. The effect of availability of laparoscopic techniques on the treatment of appendicitis in children. *Pediatr Surg Int* 2000;16:490-2.
17. Johnson DA, Kosloske AM, Macarthur C. Perforated appendicitis in children: to drain or not to drain? *Pediatr Surg Int* 1993;8:402-5.
18. Curran JL, Muenchow SK. The treatment of complicated appendicitis in children using peritoneal drainage: Results from a public hospital. *Eur J Pediatr Surg* 1995;5:282-5.
19. Tonz M, Schmidt P, Kaiser G. Antibiotic prophylaxis for appendectomy in children: Critical appraisal. *World J Surg* 2000;24:995-8.
20. Willis AT, Ferguson IR, Jones PH, Phillips KD, Tearle PV, Berry RB et al. Metronidazole in prevention and treatment of bacteroides infections after appendectomy. *Br Med J* 1976;1:318-21.
21. Emil S, Laberge MJ, Mikhail P, Baican L, Flageole H, et al. Appendicitis in children: A ten-year update of therapeutic recommendations. *J Pediatr Surg* 2003;38:236-42.
22. St Peter DS, Little CD, Calkins MC, Murphy PJ, et al. A simple and more cost-effective antibiotics regimen for perforated appendicitis. *J Pediatr Surg* 2006;41:1020-4.
23. Bauer T, Vennits BO, Holm B, Hahn-Pedersen J, Lysen LD, et al. Antibiotic prophylaxis in acute nonperforated appendicitis. *Ann Surg* 1989;209:307-11.
24. Campbell WB. Prophylaxis of infection after appendectomy: a survey of current surgical practice. *Br Med J* 1980;281:1597-600.
25. Ein HS, Sandler A. Wound infection prophylaxis in pediatric acute appendicitis: a 26-year prospective study. *J Pediatr Surg* 2006;41:538-41.
26. Stringel G. Appendicitis in children: A systematic approach for a low incidence of complications. *Surgery* 1987;154:631-5.
27. Hendlin D, Stapley EO, Jackson M, Wallik H, et al. Phosphonomycin, a new antibiotic produced by strains of streptomycetes. *Science* 1969;166:122-3.
28. Thomas MA, Gijl C, Jelesarov I, Amrhein N, Macheroux P. Role of K22 and R120 in the covalent binding of the antibiotic phosphomycin and the substrate induced conformational change in UDP-N-acetylglucosamine enolpyruvyl transferase. *Eur J Biochem* 2004;271:2682-90.
29. Lelli JL, Drongowski RA, Raviz S, Wilke L, Heidelberger KP, Hirschl RB. Historical change in the postoperative treatment of appendicitis in children: impact on medical outcome. *J Pediatr Surg* 2000;36:239-45.
30. Stilianos S. Evidence-based guidelines for resource utilization in children with isolated spleen or liver injury. *J Pediatr Surg* 2000;35:164-9.