

# Tratamiento antibiótico triple con aminoglucósidos comparado con monoterapia en niños con apendicitis perforada

Adam B. Goldin, MD, MPH<sup>a</sup>, Robert S. Sawin, MD, MS<sup>a</sup>, Michelle M. Garrison, PhD<sup>b</sup>, Danielle M. Zerr, MD, MPH<sup>c</sup>, y Dimitri A. Christakis, MD, MPH<sup>d</sup>

**INTRODUCCIÓN:** En niños y adolescentes sigue siendo motivo de controversia la pauta antibiótica postoperatoria óptima para la apendicitis perforada. Se dispone de un número cada vez mayor de pruebas de que, cuando no superior, la monoterapia es como mínimo equivalente a la antibioterapia triple "de referencia". Conducimos un estudio retrospectivo, de cohorte para comparar el uso de tratamiento triple con la monoterapia en niños y adolescentes con apendicitis perforada, y para aclarar si, dentro de los hospitales pediátricos autónomos de toda la nación que contribuyen a la base de datos PHIS, ha tenido lugar una transición hasta la monoterapia.

**MÉTODOS:** Utilizamos la base de datos del Pediatric Health Information System, que incluye datos de los gastos y del alta de 32 hospitales pediátricos de Estados Unidos, para examinar la tendencia en el uso de antibióticos, y si la pauta antibiótica postapendicectomía se asoció con diferencias en los nuevos ingresos relacionados con complicaciones, duración de la estancia (DDE) hospitalaria, o costes en una población de niños y adolescentes con apendicitis perforada y fechas del alta entre el 1 de marzo de 1999 y el 30 de septiembre de 2004. Se efectuaron regresiones *pairwise* comparando las pautas más habituales de monoterapia con el tratamiento triple, utilizando puntuaciones de propensión para controlar los posibles factores de confusión. Debido a la posibilidad de una modificación del efecto, también se efectuaron regresiones estratificadas por la presencia o ausencia de un absceso.

**RESULTADOS:** Cumplió los criterios de inclusión un total de 8.545 pacientes, de los que el 58% recibieron tratamiento antibiótico triple con aminoglucósidos (TAA) en el primer día postoperatorio durante todo

el período del estudio. No obstante, durante el período de 6 años del presente estudio, hubo una notable transición desde el 69% hasta el 52% de cirujanos que usaron TAA. No se identificaron diferencias en la probabilidad de reingreso a los 30 días, excepto en el grupo tratado con ceftriaxona, que se asoció con una disminución significativa (*odds ratio* [OR] 0,56, intervalo de confianza [IC] del 95% 0,34-0,91). En el subgrupo tratado con piperacilina/tazobactam se demostró una disminución significativa de la DDE (-0,90 días, IC del 95% -1,69 a -0,11), al igual que de los costes hospitalarios totales, y en el grupo tratado con cefoxitina se demostró una disminución significativa de la DDE (-1,89, IC del 95% -2,75 a -1,03), al igual que una disminución de los costes de farmacia y de los costes hospitalarios totales.

**CONCLUSIÓN:** En el tratamiento de la perforación de la apendicitis se utiliza con una frecuencia creciente la antibioterapia con un solo antimicrobiano, es, como mínimo, igual de eficaz que el TAA tradicional y ofrece una mejora desde un punto de vista de la DDE y de los costes de farmacia y hospitalarios.

En Estados Unidos, cada año se efectúan 4 apendicectomías/1.000 niños. De estos casos, un 15-36% se acompañan de la presencia de perforación<sup>1-3</sup>. Aunque la piedra angular del tratamiento de la apendicitis perforada son los antibióticos intravenosos, sigue siendo motivo de controversia la pauta óptima de éstos. A pesar de que muchos médicos considerarían que el "tratamiento de referencia" incluye un aminoglucósido, un betalactámico y un antibiótico con cobertura de anaerobios<sup>4-16</sup> (p. ej., ampicilina, gentamicina, metronidazol), un número cada vez mayor de pruebas sugiere que el tratamiento con un solo antibiótico produce resultados equivalentes a las pautas con varios antimicrobianos<sup>17-32</sup>. De hecho, en un metaanálisis de publicación reciente sus autores revisaron 64 ensayos aleatorizados, controlados que comparaban la monoterapia basada en un betalactámico con un tratamiento de combinación betalactámico-aminoglucósido para pacientes con septicemia<sup>33</sup>. La adición del aminoglucósido aumentó el riesgo de acontecimientos adversos aunque la mortalidad no se modificó. Esto ha dado lugar a que algunos investigadores concluyan que, para la septicemia, no es recomendable la adición

Departments of <sup>a</sup>Pediatric General and Thoracic Surgery, <sup>c</sup>Pediatric Infectious Diseases, y <sup>d</sup>Pediatrics, Children's Hospital and Regional Medical Center, Seattle, Washington; <sup>b</sup>Child Health Institute, University of Washington Medical Center, Seattle, Washington, Estados Unidos.

Correspondencia: Adam B. Goldin, MD, MPH, Department of Pediatric General and Thoracic Surgery, Children's Hospital and Regional Medical Center, 4800 Sand Point Way NE, Seattle, WA 98105, Estados Unidos.

Correo electrónico: adam.goldin@seattlechildrens.org

de un aminoglucósido a los betalactámicos<sup>33,34</sup>. Aunque estos estudios no son específicos de perforación de una apendicitis en niños, cuestionan el uso de un tratamiento antibiótico de combinación con aminoglucósidos (TAA). Debido al número creciente de pruebas que sugieren que en estos niños es tanto bien tolerado como eficaz un tratamiento antibiótico con un solo antimicrobiano de amplio espectro, conducimos un estudio retrospectivo, de cohorte para comparar el uso de TAA con la monoterapia en niños y adolescentes con apendicitis perforada, y para aclarar si ha tenido lugar una transición hacia la monoterapia en los hospitales pediátricos autónomos de toda la nación que contribuyen a la base de datos del PHIS. Los criterios de valoración del estudio incluyeron los nuevos ingresos para complicaciones precoces y tardías de la apendicitis perforada, al igual que la duración de la estancia hospitalaria y los costes hospitalarios del ingreso inicial.

## MÉTODOS

### Fuente de los datos

Utilizamos la base de datos del Pediatric Health Information System (PHIS), creada por la Child Health Corporation of America, que incluye datos demográficos, diagnósticos y de los costes de hospitales pediátricos no competidores, autónomos. La PHIS incluye tanto los diagnósticos como los procedimientos codificados utilizando el formato de la Clasificación Internacional de las Enfermedades (CIE), novena revisión, Modificación Clínica (CIE-9-MC). Para un subgrupo de hospitales participantes, la base de datos también incluye datos de nivel II que utilizan los códigos de la Clinical Transaction Classification (CTC) para trazar los códigos de gastos específicos de hospital a nivel del paciente, de acuerdo con las variables categóricas a través de todos los hospitales; puesto que el uso de medicación sólo está disponible en este subgrupo, limitamos el análisis del presente estudio a los 32 hospitales con datos de nivel II codificados durante el período del estudio.

### Pacientes

El presente estudio incluyó a pacientes (hasta 18 años de edad) con datos del alta entre el 1 de marzo de 1999 y el 30 de septiembre de 2004. Limitamos el análisis a los pacientes que tenían tanto un código diagnóstico CIE-9 para perforación de una apendicitis (540.0x o 540.1x) como un código CIE-9 de procedimiento (47.01, 47.09, 47.2x o 47.99) para una apendicectomía durante la misma estancia hospitalaria. Para garantizar que cada paciente sólo se incluía en el estudio una vez, se utilizaron identificadores exclusivos de paciente.

### Criterios de valoración y factores pronósticos

El criterio de valoración primario fueron los nuevos ingresos relacionados con complicaciones. Debido a la naturaleza de los datos, no pudimos evaluar las complicaciones que podrían haberse diagnosticado durante el ingreso inicial. Las complicaciones se determinaron usando los códigos diagnósticos del alta, que se asocian con el ingreso en conjunto más que con una fecha específica de acuerdo con la estancia. Como consecuencia, no es posible determinar si dichos procesos se originaron antes o después de la apendicectomía; está claro que los procesos originados antes de ésta y del protocolo de antibioterapia no podían considerarse complicaciones legítimas. Los nuevos ingresos se clasificaron como precoces (< día 31 postoperatorio) y tardíos (31-730 días postoperatorios) y se analizaron por separado debido a una decisión *a priori* de que diferirían los mecanismos implicados. Los reingresos relacionados con complicaciones se definieron como aquellos con un diagnóstico primario CIE-9 de peritonitis, apendicitis o absceso del apéndice, infección de la sutura quirúrgica, infección por *Clostridium difficile*,

complicaciones posquirúrgicas, obstrucción o adherencias intestinales, o dolor abdominal. El momento de las complicaciones precoces y tardías se definió partiendo de los intervalos publicados previamente para la obstrucción intestinal precoz y tardía con adherencias<sup>35,36</sup>. Los criterios de valoración secundarios examinaron la duración postoperatoria de la estancia hospitalaria (DDE), gastos de farmacia durante la estancia hospitalaria, y gastos totales durante ésta. Para ambos criterios de valoración relacionados con los gastos, utilizamos las variables de los gastos ajustados aplicando el índice CMS de salarios/precios correspondiente a la localidad del hospital.

Los pacientes se clasificaron en uno de 5 grupos en función de los antibióticos administrados en el primer día postoperatorio (tabla 1). Se escogió este día para garantizar que no se captarían los antibióticos administrados preoperatoriamente, y, por consiguiente, se mantendría una perspectiva en intención de tratar puesto que los conocimientos del cirujano sobre la apendicitis perforada comparado con no perforada serían definitivos. En cada análisis el grupo referente incluyó a los pacientes tratados con TAA y se examinó en comparaciones *pairwise* frente a los cuatro tipos más habituales de monoterapia utilizados. No se incluyó a los pacientes en una categoría si, además de los especificados para la categoría, recibieron antibióticos adicionales en el primer día postoperatorio. En el análisis sólo se incluyeron los pacientes que cumplieron los criterios para uno de los cinco grupos de antibióticos. Puesto que la combinación ampicilina/sulbactam no tiene una cobertura antimicrobiana equivalente a los otros antibióticos en la categoría de la combinación piperacilina/tazobactam, también decidimos efectuar un subanálisis para determinar si los resultados de esa categoría diferían si se excluía a los pacientes que recibieron ampicilina/sulbactam.

### Análisis estadístico

Las características descriptivas se compararon entre el grupo que recibió TAA frente a cualquiera de las pautas de monoterapia, utilizando pruebas de la  $\chi^2$  para las variables dicotómicas (sexo, situación de Medicaid, procedimiento laparoscópico, diagnóstico de absceso y día de la intervención) y pruebas de la *t* para variables continuas (edad, DDE y día de la intervención). En el análisis multivariado, usamos una regresión logística para los criterios de nuevos ingresos, y una regresión lineal para los criterios de la duración de la estancia y los costes. Aunque la distribución tanto de los costes como de la DDE es muy sesgada, el amplio tamaño de la muestra del presente estudio hizo que la regresión lineal fuera apropiada<sup>37</sup>. Todas las regresiones se efectuaron *pairwise*, comparando uno a uno los grupos de monoterapia con el grupo TAA como referente.

Efectuamos un control para potenciales factores de confusión utilizando la puntuación de propensión, que se desarrolló por separado para cada comparación *pairwise* usando una regresión logística paso a paso, jerárquica. En los modelos para desarrollar las puntuaciones de propensión sólo se incluyeron las covariantes con probabilidades de ser conocidas por el médico en el momento de la asignación inicial del antibiótico en el primer día postoperatorio. Las covariantes introducidas en el modelo paso a paso incluyeron las variables demográficas (sexo, edad, y situación de Medicaid), factores clínicos determinados en el momento de la asignación del antibiótico (procesos comórbidos crónicos, prioridad de la puntuación de ingreso, diagnóstico de absceso, intervención realizada por vía laparoscópica y día de la estancia hospitalaria en que se practicó) y variables de la estancia hospitalaria (fecha de ingreso y del alta). En las regresiones analíticas, como covariante de la puntuación de propensión, se usó la probabilidad predecible de asignación a un grupo dado de monoterapia.

También estratificamos las regresiones de nuevos ingresos por el diagnóstico o no diagnóstico de un absceso durante la hospitalización inicial para la apendicitis perforada, porque consideramos que el efecto de los antibióticos podía diferir a través de ambas poblaciones. Además, en la regresión que examinó los reingresos como una variable, también se incluyó una covariante para el tiempo de seguimiento, porque para las hospitalizaciones que se produjeron más tarde en el período del estudio estuvieron disponibles un menor número de meses de datos de seguimiento. La variable tiempo de seguimiento se modeló

TABLA 1. Categorías de antibióticos

Pauta de tratamiento antibiótico triple con aminoglucósidos Ampicilina o vancomicina más: amikacina, gentamicina, kanamicina o tobramicina más: clindamicina o metronidazol Pautas de monoterapia Piperacilina/tazobactam, etc.: piperacilina/tazobactam, ticarcilina/ácido clavulánico o ampicilina/sulbactam* Meropenem, etc.: meropenem o imipenem Cefoxitina, etc.: cefoxitina, cefotetán, cefprozil o cefuroxima Ceftriaxona, etc.: ceftriaxona, ceftacídima, cefotaxima o cefepima
--

\*Todos los análisis que examinaron la categoría piperacilina/tazobactam también se efectuaron después de la exclusión del grupo ampicilina/sulbactam.

como porcentaje de tiempo examinado de reingreso (30 o 720 días, respectivamente) que pudiera haberse captado desde cada hospitalización índice. Por último, todos los análisis de regresión se agruparon en torno al hospital para tener en cuenta la disminución de la variación intrahospitalaria comparado con aquella entre hospitalares.

Para proteger la integridad de los hospitales participantes, todos los resultados se presentan sin su identificación. Todos los análisis se efectuaron utilizando el programa Stata 8.0 (Statacorp; College Station, TX).

## RESULTADOS

De los 14.616 ingresos hospitalarios con un diagnóstico de apendicitis perforada y un procedimiento de apendicectomía codificados en la base de datos del PHIS, 8.545 eran pacientes individuales que cumplían los criterios de inclusión para el análisis (fig. 1). De éstos, el 58% recibió tratamiento antibiótico triple con aminoglucósidos en el primer día postoperatorio. La monoterapia más habitual fueron cefalosporinas de segunda generación como cefoxitina. La selección de la pauta varió con el tiempo, estudiando tratamiento triple el 69% de pacientes del estudio ingresados durante 1999, comparado con el 52% en 2004. Durante este período de tiempo, se observaron aumentos significativos en el uso de cada monoterapia excepto el grupo cefoxitina.

A pesar de que en las variables demográficas la única diferencia significativa entre grupos fue una edad media ligeramente menor en el grupo de tratamiento triple (tabla 2), se observaron diferencias significativas entre grupos a través de cada variable relacionada con la apendicectomía. Los pacientes que recibieron tratamiento triple tuvieron significativamente menos probabilidades de haberse sometido a un procedimiento laparoscópico (27% comparado con 57%), y significativamente más probabilidades de haber recibido un diagnóstico de absceso (30% comparado con 25%) que los tratados con la pauta de monoterapia. En el grupo de tratamiento triple también se observó una duración media algo más prolongada de la estancia hospitalaria comparado con el de monoterapia (6,83 comparado con 5,77 días).

En las regresiones *pairwise* que examinaban los nuevos ingresos (tabla 3), el grupo ceftriaxona se asoció a una disminución de la probabilidad de reingreso a los 30 días tanto en la muestra completa (*odds ratio* [OR] = 0,56, intervalo [IC] de confianza del 95% = 0,34-0,91) como en la muestra sin un diagnóstico de absceso comparado con el grupo de tratamiento triple (OR = 0,27, IC del 95% = 0,12-0,60). Así mismo, el grupo tratado con piperacilina/tazobactam se asoció con una disminución de la probabilidad de reingreso a los 2 años en la mues-

tra sin un diagnóstico de absceso (OR = 0,36, IC del 95% = 0,19-0,67). Por otra parte, tanto el grupo meropenem como el grupo ceftriaxona se asociaron con un aumento de la probabilidad de reingreso a los 2 años, con hallazgos significativos en la muestra completa para meropenem (OR = 3,74, IC del 95% = 1,08-12,94). Para el grupo ceftriaxona, los hallazgos fueron estadísticamente significativos tanto en la muestra completa (OR = 2,69, IC del 95% = 1,17-6,21) como en la muestra con un diagnóstico de absceso (OR = 2,43, IC del 95% = 1,24-4,76). Cuando las regresiones se repitieron después de excluir a los pacientes tratados con ampicilina/sulbactam del grupo piperacilina/tazobactam no se observaron cambios significativos de los hallazgos.

En las regresiones que examinaron la pauta de antibióticos y la DDE postoperatoria (tabla 4), se observaron disminuciones significativas en los grupos cefoxitina (-1,89 días, IC del 95% = -2,75 a -1,03) y piperacilina/tazobactam (-0,90 días, IC del 95% = -1,69 a -0,11) comparado con el de tratamiento triple. La cefoxitina también se asoció a una disminución significativa de los costes de farmacia (-2.187 dólares, IC del 95% = -3.110 a 1.264 dólares) y tanto cefoxitina como piperacilina/tazobactam se asociaron con una disminución de los costes totales comparado con el grupo de tratamiento triple.

## DISCUSIÓN

En poblaciones pediátricas la apendicitis es la indicación más frecuente de cirugía abdominal urgente, y la perforación de la apendicitis afecta a una elevada proporción de los pacientes. Los objetivos principales del tratamiento quirúrgico son reducir a un mínimo la morbilidad, los costes, duración de la estancia hospitalaria y reingresos. La infección tras la apendicectomía se relaciona con todos estos criterios de valoración y la elección de la pauta antibiótica produce un importante efecto sobre estos parámetros.

No obstante, todavía no se ha determinado la pauta antibiótica óptima para el tratamiento de la apendicitis perforada. Como se ha mencionado previamente, en poco tiempo, se han publicado numerosos artículos cuyos autores sugieren que la monoterapia podría ser preferible a la pauta tradicional con varios antibióticos y las pruebas del presente estudio demuestran que aquella se utiliza con una frecuencia cada vez mayor en el tratamiento del mencionado proceso. Además, los hallazgos del presente estudio respaldan los resultados de muchos de los estudios citados que no demuestran una diferencia en la eficacia del TAA sobre la monoterapia para los reingresos precoces o tardíos. Las diferencias del presente estudio que son significativas no son constantes a través de los reingresos precoces o tardíos. Los hallazgos del presente estudio demuestran que, aunque apenas se identifican diferencias en las pautas de antibióticos desde un punto de vista de la probabilidad de reingreso, se ponen de relieve diferencias significativas desde un punto de vista de la duración postoperatoria de la estancia, costes de farmacia, y costes de hospitalización total durante un período de 5 años entre 32 hospitales pediátricos autónomos de toda la nación. Estos hallazgos son importantes en el sentido de que respaldan el uso de tratamiento con un solo antibiótico para la apendicitis per-

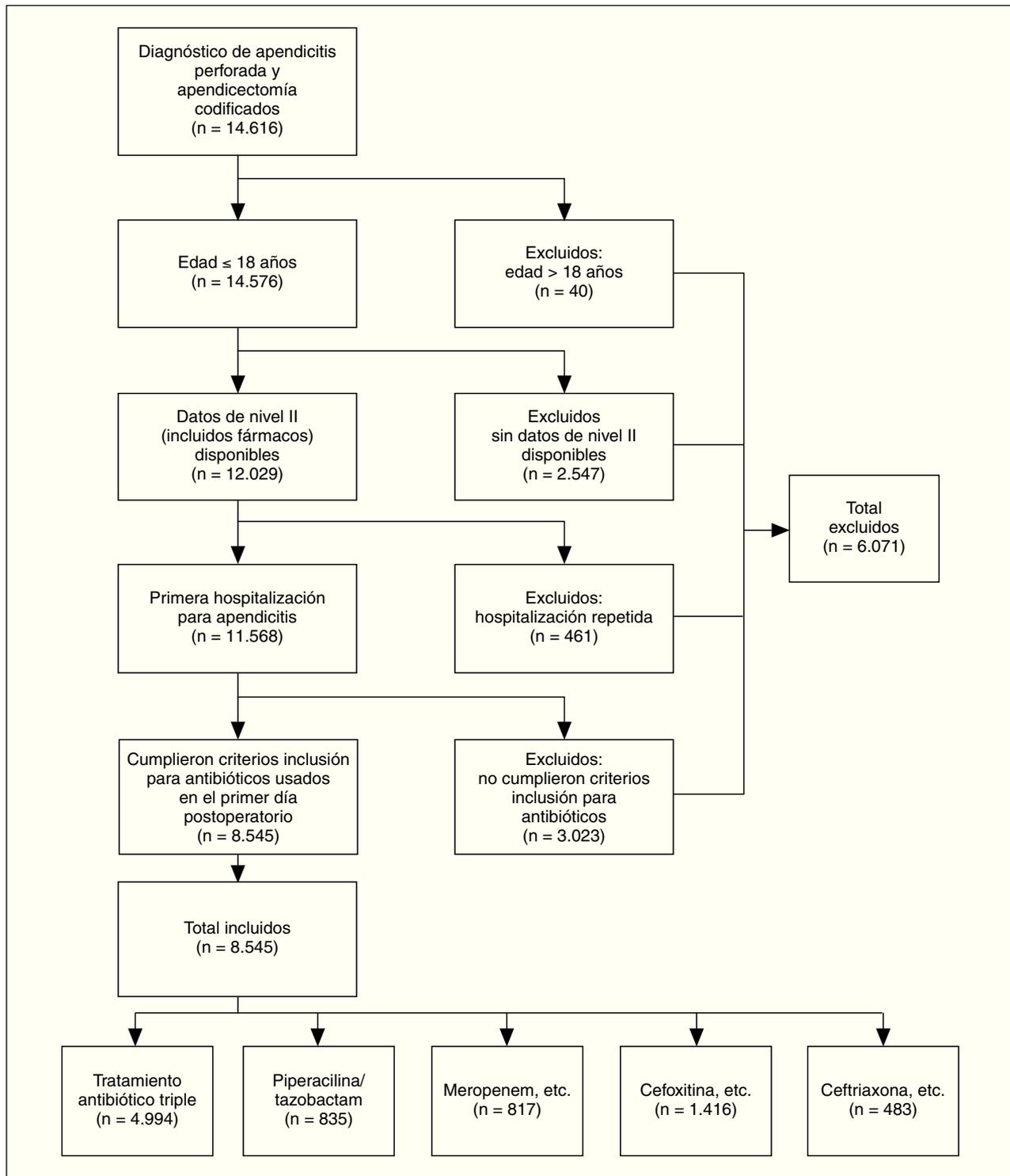


Fig. 1. Muestra del estudio.

forada como alternativa bien tolerada y más rentable que el TAA.

Los hallazgos del presente estudio demuestran una transición hacia una preferencia por la monoterapia durante los 5 años en los que evaluamos a pacientes inclui-

dos en la base de datos del PHIS. Mientras que la frecuencia de TAA fue del 69% durante el primer año del estudio, un 52% de pacientes recibió monoterapia durante el último año. En artículos publicados de estudios que han evaluado el tratamiento de la septicemia en adultos

TABLA 2. Descripción de la muestra del estudio

	Tratamiento triple (n = 4.994)	Monoterapia (n = 3.551)
Demografía		
Varones (%)	60	61
Edad* (años)	8,45 (4,03)	9,06 (3,97)
Medicaid (%)	39	40
Apendicectomía		
Laparoscópica* (%)	27	57
Diagnóstico de absceso* (%)	30	25
DDE total* (días)	6,83 (5,25)	5,77 (3,85)
Día del procedimiento*	0,34 (1,29)	0,39 (1,24)
Procedimiento en el día 0 o 1* (%)	96	94

DDE: duración de la estancia. \*Diferencias estadísticamente significativas con un valor de  $p < 0,05$ .

sus autores han demostrado mejores resultados de la monoterapia sobre el TAA<sup>33,34</sup> y otros investigadores han demostrado mejores resultados en ensayos aleatorizados sobre tratamiento de la apendicitis perforada en niños<sup>20-24,26,28-32</sup>. Sin embargo, a pesar de las pruebas disponibles, sigue persistiendo una extraordinaria variabilidad en los modelos de asistencia entre cirujanos pediátricos, incluida la administración de antibióticos<sup>3</sup>. Casi el 60% de cirujanos basan su práctica clínica de tratamiento de este proceso en sus preferencias individuales<sup>38</sup>.

El presente análisis adolece de algunas limitaciones. En primer lugar, el PHIS es una base de datos administrativos del alta que requiere la introducción de datos por parte de personal no médico, y, en consecuencia, la clasificación incorrecta es una posibilidad. Sin embargo, es probable que los diagnósticos principales usados, al igual que los fármacos dispensados, se hayan codificado con precisión. Además, cualquier clasificación incorrecta aleatoria habría sesgado los hallazgos del presente estudio hacia el cero. En segundo lugar, la naturaleza observacional del presente estudio impide la extracción de inferencias causales. Por ejemplo, desconocemos si la DDE de pacientes tratados con monoterapia es más breve debido a la elección de antibióticos o porque los cirujanos que tuvieron tendencia a elegir monoterapia también mostraron una conducta más radical para dar de alta a los pacientes. El objetivo de un estudio observacional es esclarecer asociaciones que nos permitan emprender estudios bien diseñados determinados por hipótesis. En tercer lugar, la serie de datos del presente estudio sólo incluye a los pacientes tratados en los 32 hospitales de la base de datos del PHIS. Aunque re-

presenta una muestra amplia y diversa de pacientes e instituciones, se desconoce el grado hasta el cual estos hallazgos pueden generalizarse a otras instituciones comunitarias. En cuarto lugar, en el presente estudio no pudimos abordar la tendencia hacia el uso de una apendicectomía de intervalo. Puesto que los criterios de inclusión requerían códigos tanto para el diagnóstico de apendicitis como para la apendicectomía, no captamos a los pacientes ingresados con apendicitis perforada y tratados simplemente con antibióticos o un drenaje percutáneo y antibióticos. Además, también se excluyó el segundo ingreso con un diagnóstico de apendicitis y, por lo tanto, al regresar para la intervención, no se habría captado a esta población. En quinto lugar, no tratamos de identificar la frecuencia de implantación de una línea central y antibióticos IV domiciliarios. Ésta es una modalidad frecuente de tratamiento que influye en la evaluación de los resultados como el coste hospitalario y la DDE. En sexto lugar, se excluyó de la base de datos a casi el 42% de pacientes porque no cumplían los criterios de inclusión debido a la edad, porque era un ingreso repetido con apendicitis, porque recibieron tratamiento en un centro que no contribuía con datos de farmacia a la base de datos del PHIS o porque recibieron un antibiótico que no correspondió a una de las pautas predefinidas en el presente estudio. La mayor parte de estos pacientes se excluyeron partiendo de los datos disponibles y, en consecuencia, supusimos que esto no introduciría un sesgo sustancial en el análisis. No obstante, los pacientes excluidos partiendo de los antibióticos adicionales recibidos en el primer día posoperatorio (el 17% de la población) siguen siendo más difíciles de describir. Este grupo se excluyó sobre todo porque no pudo asignarse con precisión a uno de los 4 grupos predeterminados del presente estudio. Estos pacientes recibieron combinaciones poco habituales de antibióticos y no hubo el número suficiente en cada una de estas combinaciones para analizarlas como grupo. En el presente estudio, la pauta de monoterapia menos utilizada fue la del grupo tratado con ceftriaxona. Esta población sólo comprendió un 3% de la total. Decidimos concentrar el análisis del presente estudio en las pautas más utilizadas más que añadir un mayor número de datos basados en menos del 1% de la población. A pesar de estas limitaciones, los datos del presente estudio sugieren que el tratamiento con un antibiótico para la apendicitis perforada en niños es una estrategia aceptada por casi la mitad de cirujanos que ejercen en hospitales pediátricos

TABLA 3. Monoterapia comparada con tratamiento triple y probabilidad de nuevo ingreso relacionado con complicaciones

Antibiótico	Total			Sin absceso			Con absceso		
	OR	IC del 95%	Valor de p	OR	IC del 95%	Valor de p	OR	IC del 95%	Valor de p
Reingresos a 30 días									
Piperacilina/tazobactam	1,17	0,61-2,22	0,63	1,04	0,51-2,14	0,91	1,50	0,53-4,20	0,45
Meropenem	0,82	0,53-1,26	0,36	0,73	0,30-1,83	0,51	0,94	0,38-2,30	0,88
Cefoxitina	1,22	0,79-1,89	0,37	1,32	0,70-2,50	0,39	1,00	0,58-1,75	0,99
Ceftriaxona	0,56*	0,34-0,91	0,02	0,27*	0,12-0,60	< 0,01	1,22	0,70-2,11	0,48
Reingresos a los 2 años									
Piperacilina/tazobactam	1,01	0,35-2,93	0,99	0,36*	0,19-0,67	< 0,01	1,50	0,40-5,69	0,55
Meropenem	3,74*	1,08-12,94	0,04	2,30	0,55-9,70	0,26	3,90	1,00-15,23	0,05
Cefoxitina	0,69	0,42-1,13	0,14	1,44	0,65-3,19	0,37	0,26	0,06-1,15	0,08
Ceftriaxona	2,69*	1,17-6,21	0,02	3,21	0,53-19,50	0,21	2,43*	1,24-4,76	< 0,01

IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio. \*Las odds ratios son estadísticamente significativas con un valor de  $p < 0,05$ . Monoterapia frente a tratamiento triple en regresiones *pairwise*. Todos los modelos ajustados para la puntuación de propensión y el tiempo de seguimiento.

TABLA 4. Monoterapia comparada con tratamiento triple y características de la estancia hospitalaria

Antibiótico	Diferencia en DDE o coste	Intervalo de confianza del 95%	Valor de p
DDE posoperativa (días)			
Piperacilina/tazobactam	-0,90*	-1,69 a -0,11	0,03
Meropenem	-1,09	-3,37 a 1,19	0,33
Cefoxitina	-1,89*	-2,75 a -1,03	< 0,001
Ceftriaxona	-1,15	-2,42 a 0,13	0,08
Costes de farmacia (dólares)			
Piperacilina/tazobactam	-1.147	2.328 a 33	0,06
Meropenem	1.563	-1.498 a 4.624	0,31
Cefoxitina	-2.187*	-3.110 a -1.264	< 0,001
Ceftriaxona	-353	-2.796 a 2.090	0,77
Costes totales (dólares)			
Piperacilina/tazobactam	-4.829*	-8.431 a -1.227	0,01
Meropenem	-1.389	-12.732 a 9.954	0,80
Cefoxitina	-6.728*	-10.120 a -3.336	< 0,001
Ceftriaxona	-5.622	-12.473 a 1.229	0,10

DDE: duración de la estancia. \*Las estimaciones del efecto son estadísticamente significativas con un valor de  $p < 0,05$ . Monoterapia frente a tratamiento triple en regresiones *pairwise*. Todos los modelos ajustados para la puntuación de propensión.

que contribuyen a la base de datos del PHIS y puede ser óptima con respecto a la morbilidad, costes y duración de la estancia hospitalaria.

**BIBLIOGRAFÍA**

- Flum DR, Koepsell T. The clinical and economic correlates of misdiagnosed appendicitis: nationwide analysis. Arch Surg. 2002;137:799-804.
- Pearl RH, Hale DA, Molloy M, Schutt DC, Jaques DP. Pediatric appendectomy. J Pediatr Surg. 1995;30:173-8.
- Newman K, Ponsky T, Kittle K, et al. Appendicitis 2000: variability in practice, outcomes, and resource utilization at thirty pediatric hospitals. J Pediatr Surg. 2003;38:372-9.
- Kekomaki M, Louhimo I. Perforated appendix and antibiotics. Z Kinderchir. 1981;32:310-4.
- Berne TV, Yellin AW, Appleman MD, Heseltine PN. Antibiotic management of surgically treated gangrenous or perforated appendicitis: comparison of gentamicin and clindamycin versus cefamandole versus cefoperazone. Am J Surg. 1982;144:8-13.
- David IB, Buck JR, Filler RM. Rational use of antibiotics for perforated appendicitis in childhood. J Pediatr Surg. 1982;17:494-500.
- Heseltine PN, Yellin AE, Appleman MD, et al. Perforated and gangrenous appendicitis: an analysis of antibiotic failures. J Infect Dis. 1983;148:322-9.
- Schwartz MZ, Tapper D, Solenberger RI. Management of perforated appendicitis in children: the controversy continues. Ann Surg. 1983;197:407-11.
- Gill MA, Chenella FC, Heseltine PN, et al. Cost analysis of antibiotics in the management of perforated or gangrenous appendicitis. Am J Surg. 1986;151:200-4.
- Elmore JR, Dibbins AW, Curci MR. The treatment of complicated appendicitis in children: what is the gold standard? Arch Surg. 1987;122:424-7.
- Samelson SL, Reyes HM. Management of perforated appendicitis in children: revisited. Arch Surg. 1987;122:691-6.
- Neilson IR, Laberge JM, Nguyen LT, et al. Appendicitis in children: current therapeutic recommendations. J Pediatr Surg. 1990;25:1113-6.
- Lund DP, Murphy EU. Management of perforated appendicitis in children: a decade of aggressive treatment. J Pediatr Surg. 1994;29:1130-3.
- Firilas AM, Higginbotham PH, Johnson DD, Jackson RJ, Wagner CW, Smith SD. A new economic benchmark for surgical treatment of appendicitis. Am Surg. 1999;65:769-73.
- Emil S, Laberge JM, Mikhail P, et al. Appendicitis in children: a ten-year update of therapeutic recommendations. J Pediatr Surg. 2003;38:236-42.
- Meier DE, Guzzetta PC, Barber RG, Hynan LS, Seetharamaiah R. Perforated appendicitis in children: is there a best treatment? J Pediatr Surg. 2003;38:1520-4.
- Bohnen JM, Solomkin JS, Dellinger EP, Bjornson HS, Page CP. Guidelines for clinical care: anti-infective agents for intraabdominal infection: a surgical infection society policy statement. Arch Surg. 1992;127:83-9.
- Solomkin JS, Dellinger EP, Christou NV, Busuttill RW. Results of a multicenter trial comparing imipenem/cilastatin to tobramycin/clindamycin for intra-abdominal infections. Ann Surg. 1990;212:581-91.
- Heseltine PN, Yellin AE, Appleman MD, et al. Imipenem therapy for perforated and gangrenous appendicitis. Surg Gynecol Obstet. 1986;162:43-8.
- Sirinek KR, Levine BA. Antimicrobial management of surgically treated gangrenous or perforated appendicitis: comparison of cefoxitin and clindamycin-gentamicin. Clin Ther. 1987;9:420-8.
- Bennion RS, Thompson JE, Baron EJ, Finegold SM. Gangrenous and perforated appendicitis with peritonitis: treatment and bacteriology. Clin Ther. 1990;12(suppl C):31-44.
- Meller JL, Reyes HM, Loeff DS, Federer L, Hall JR. One-drug versus two-drug antibiotic therapy in pediatric perforated appendicitis: a prospective randomized study. Surgery. 1991;110:764-7.
- Pokorny WJ, Kaplan SL, Mason EO Jr. A preliminary report of ticarcillin and clavulanate versus triple antibiotic therapy in children with ruptured appendicitis. Surg Gynecol Obstet. 1991;172(suppl):54-6.
- Schropp KP, Kaplan S, Golladay ES, et al. A randomized clinical trial of ampicillin, gentamicin and clindamycin versus cefotaxime and clindamycin in children with ruptured appendicitis. Surg Gynecol Obstet. 1991;172:351-6.
- Uhari M, Seppanen J, Heikkinen E. Imipenem-cilastatin vs. tobramycin and metronidazole for appendicitis-related infections. Pediatr Infect Dis J. 1992;11:445-50.
- Dougherty SH, Sirinek KR, Schauer PR, et al. Ticarcillin/clavulanate compared with clindamycin/gentamicin (with or without ampicillin) for the treatment of intra-abdominal infections in pediatric and adult patients. Am Surg. 1995;61:297-303.
- Arguedas A, Sifuentes-Osornio J, Loaiza C, Herrera M, Corrales JC, Mohs E. An open, multicenter clinical trial of piperacillin/tazobactam in the treatment of pediatric patients with intraabdominal infections. J Chemother. 1996;8:130-6.
- Ciftci AO, Tanyel FC, Buyukpamukcu N, Hicsonmez A. Comparative trial of four antibiotic combinations for perforated appendicitis in children. Eur J Surg. 1997;163:591-6.
- Fishman SJ, Pelosi L, Klavon SL, O'Rourke EJ. Perforated appendicitis: prospective outcome analysis for 150 children. J Pediatr Surg. 2000;35:923-6.

30. Nadler EP, Reblock KK, Ford HR, Gaines BA. Monotherapy versus multi-drug therapy for the treatment of perforated appendicitis in children. *Surg Infect (Larchmt)*. 2003;4:327-33.
31. St Peter SD, Little DC, Calkins CM, et al. A simple and more cost-effective antibiotic regimen for perforated appendicitis. *J Pediatr Surg*. 2006;41:1020-4.
32. Kaplan S. Antibiotic usage in appendicitis in children. *Pediatr Infect Dis J*. 1998;17:1047-8.
33. Paul M, Benuri-Silbiger I, Soares-Weiser K, Leibovici L.  $\beta$ -Lactam monotherapy versus  $\beta$ -lactam-aminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patients: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2004; 328:668.
34. Bailey JA, Virgo KS, DiPiro JT, Nathens AB, Sawyer RG, Mazuski JE. Aminoglycosides for intra-abdominal infection: equal to the challenge? *Surg Infect (Larchmt)*. 2002; 3:315-35.
35. Pickleman J, Lee RM. The management of patients with suspected early postoperative small bowel obstruction. *Ann Surg*. 1989;210:216-9.
36. Janik JS, Ein SH, Filler RM, Shandling B, Simpson JS, Stephens CA. An assessment of the surgical treatment of adhesive small bowel obstruction in infants and children. *J Pediatr Surg*. 1981; 16:225-35.
37. Lumley T, Diehr P, Emerson S, Chen L. The importance of the normality assumption in large public health data sets. *Annu Rev Public Health*. 2002;23:151-69.
38. Chen C, Botelho C, Cooper A, Hibberd P, Parsons SK. Current practice patterns in the treatment of perforated appendicitis in children. *J Am Coll Surg*. 2003;196: 212-21.