

## Artículo Original

# Evaluación de la asociación Amoxicilina/Sulbactam frente a Amoxicilina/Sulbactam más Gentamicina en niños con peritonitis de origen apendicular

Dres. Miriam Cardozo, Wilma Basualdo, Raúl Martínez, Kichiro Matsumura, Mercedes González-Cabello, Doris Navarro, María Ligia Díaz-Escobar, Juan José Escauriza, Ma. Dorotea Nicolichia (\*)

### RESUMEN

La apendicitis complicada y la no complicada siguen teniendo una alta incidencia en la población pediátrica. La morbilidad en este grupo de pacientes está dada principalmente por sus complicaciones infecciosas, entre las cuales destacan por su frecuencia, la infección de herida operatoria y los abscesos residuales intraperitoneales. La selección apropiada de antibióticos logra reducir considerablemente el porcentaje de estas complicaciones.

**Objetivo.** Comparar la eficacia clínica de amoxicilina/sulbactam frente a amoxicilina/sulbactam más gentamicina en pacientes con peritonitis de origen apendicular.

**Material y Métodos.** El estudio fue de carácter prospectivo, abierto, aleatorizado, realizado en el periodo comprendido entre mayo del 2000 y abril del 2001 que incluyó pacientes de 12 meses a 15 años de edad. Fueron asignados al azar en dos grupos, para recibir ya sea amoxicilina/sulbactam (Grupo A) o amoxicilina/sulbactam más gentamicina (Grupo B). La técnica quirúrgica fue básicamente la misma en todos los pacientes.

**Resultados.** 104 pacientes fueron incluidos en el estudio; 56 pacientes en el Grupo A y 48 pacientes en el Grupo B. La edad promedio  $\pm$  DS fue de  $8.89 \pm 0.82$  años vs.  $7.31 \pm 0.67$  años. El tratamiento fue clínicamente satisfactorio en 47 de 56 pacientes (84%) en el Grupo A y en 39 de los 48 pacientes (81%) pacientes en el Grupo B ( $p=0.9$ ). La presencia de abscesos residuales intraperitoneales se observó en 1 de 56 pacientes (2%) en el Grupo A y en 2 de 48 pacientes (4%) en el Grupo B ( $p=0.5$ ). La incidencia de infección de la herida operatoria fue similar en ambos grupos de pacientes (14%) ( $p=0.8$ ).

**Conclusiones.** Estos resultados sugieren que amoxicilina/sulbactam puede ser una opción efectiva en el tratamiento de niños con peritonitis de origen apendicular. La utilización de gentamicina asociada a la amoxicilina/sulbactam no demostró reducir la incidencia de abscesos residuales intraperitoneales, ni de infección de la herida operatoria.

**Palabras Clave:** Apendicitis, peritonitis, amoxicilina/sulbactam.

### Comparative of Sulbactam/Amoxicillin vs. Sulbactam/Amoxicillin plus Gentamicin in children with appendicitis complicated with peritonitis

### SUMMARY

Complicated and uncomplicated appendicitis still have a high incidence rate in pediatric population. Morbidity in this group of patients is caused mainly by infectious complications being the most frequent the related surgical wounds infections and residual intra-peritoneal abscesses. Appropriate selected antibiotics could reduce these complications.

**Objective.** To compare the clinical efficacy of sulbactam/amoxicillin (Group A) against sulbactam/amoxicillin plus gentamicin (Group B) in children with appendicitis complicated by peritonitis.

**Material and Methods.** This study was prospective, open, randomized. It was done between May, 2000 and April, 2001 and were enrolled patients from 12 months to 15 years of age. Surgical technique was basically the same in all these patients.

**Results.** 104 patients were included in this trial, 56 in the Group A and 48 in the Group B. The average of age were  $8.89 \pm 0.82$  years and  $7.31 \pm 0.67$  years, respectively. Response to treatment was clinically satisfactory in 47(84%) of Group A patients and in 39(81%) of Group B patients ( $p=0.5$ ). Residual intra-peritoneal abscesses were observed in 1 patient (2%) of Group A and in 2 patients (4%) of Group B ( $p=0.5$ ). The incidence rate of surgical wounds infection was similar in both groups (14%) ( $p=0.8$ ).

**Conclusions.** These results suggest that sulbactam/amoxicillin may be an effective option for the treatment of children with appendicitis complicated by peritonitis. The addition of gentamicin associated to sulbactam/amoxicillin failed to reduce the incidence of residual intra-peritoneal abscesses and surgical wounds infection.

**Key words:** Appendicitis, peritonitis, sulbactam/amoxicillin.

\*) Servicio de Pediatría. Centro de Emergencias Médicas. MSP y BS. Asunción, Paraguay.  
Solicitud de sobretiros: Dra. Wilma Basualdo. Rosa Peña c/ Río de Janeiro 202. Asunción, Paraguay.  
E-mail: wdb@rieder.net.py

## INTRODUCCIÓN

La apendicitis complicada y la no complicada siguen teniendo una alta incidencia en la población y ocupa el primer lugar en los servicios de urgencias pediátricas de todo el mundo.<sup>(1-3)</sup>

El diagnóstico preoperatorio de la apendicitis aguda en la edad pediátrica constituye un reto para el cirujano. La dificultad exploratoria a estas edades, la gran incidencia de procesos infecciosos entéricos y la afectación abdominal en infecciones orofaríngeas (linfadenopatía mesentérica reactiva) hacen muy difícil el diagnóstico diferencial<sup>(1,3)</sup>. El factor pronóstico más importante en pacientes con apendicitis aguda es la precocidad del diagnóstico, el cual es fundamentalmente clínico; un retardo en el mismo conlleva un aumento de morbi-mortalidad por el riesgo de peritonitis, que en niños menores de 3 años puede alcanzar el 90 %.<sup>(1-4)</sup>

La morbilidad en pacientes con peritonitis está dada principalmente por sus complicaciones infecciosas, entre las cuales destacan por su frecuencia, la infección de herida operatoria y los abscesos residuales intraperitoneales.<sup>(4)</sup>

La peritonitis de origen apendicular constituye una infección intra-abdominal polimicrobiana, que incluye bacterias aeróbicas y anaeróbicas, Gram positivas y Gram negativas que derivan del tracto gastrointestinal<sup>(2)</sup>.

La terapia antimicrobiana se selecciona en base a la actividad de los antibióticos frente a los patógenos más representativos aislados en las infecciones intraabdominales (ej. *Enterobacteriaceae* y *B. fragilis*). En este sentido, se han propuestos varios esquemas antibióticos<sup>(2,5,6-10)</sup>.

Las combinaciones de inhibidores de betalactamasas con aminopenicilinas proveen una actividad antibacteriana de amplio espectro, que abarca a los principales agentes patógenos presentes en las infecciones intra-abdominales. En función de su espectro antimicrobiano, las combinaciones de aminopenicilina- inhibidor de betalactamasas cumplen un rol importante en el tratamiento y profilaxis, y su eficacia fue demostrada en varios ensayos clínicos<sup>(8,10-13)</sup>.

El sulbactam utilizado en combinación con un derivado penicilínico semisintético -la amoxicilina- permite la recuperación de la actividad original de esta última y su mayor actividad antimicrobiana se manifiesta frente a estreptococos (incluidos enterococos), *H. influenzae*, *E. coli*, *Proteus sp.*, *Klebsiella sp.*, *B. fragilis* y *S. aureus*<sup>(12)</sup>.

Los aminoglucósidos tienen una actividad bactericida dosis- dependiente: a mayor concentración del fármaco, más rápida y completa es la eliminación de los patógenos. La actividad in vitro está dirigida principalmente contra bacilos Gram negativos aeróbicos. Poseen excelente espectro de actividad contra el grupo de *Enterobacteriaceae* y *P.*

*aeruginosa*. Tienen las ventajas de poder ser administrados una vez al día y ser de bajo costo, por lo que son utilizados habitualmente en diversos esquemas de tratamiento para infecciones intra-abdominales.<sup>(2,14)</sup>

## OBJETIVO

El objetivo del presente estudio ha sido comparar la eficacia clínica de la asociación amoxicilina/sulbactam frente a amoxicilina/sulbactam más gentamicina en niños con peritonitis de origen apendicular.

## PACIENTES Y MÉTODOS

El estudio fue de carácter prospectivo, comparativo y abierto que se realizó entre mayo del 2000 y abril del 2001 en el Servicio de Pediatría del Centro de Emergencias Médicas, incluyéndose pacientes de 12 meses a 15 años de edad con diagnóstico pre-operatorio de peritonitis de origen apendicular.

Se excluyeron pacientes con alergia conocida a los antibióticos utilizados en el protocolo de estudio, pacientes con inmunosupresión congénita o adquirida (desnutrición severa, corticoterapia), presencia de choque séptico u otras patologías asociadas al cuadro y a todos aquellos pacientes con diagnóstico operatorio diferente al de peritonitis de origen apendicular.

Los pacientes fueron distribuidos aleatoriamente en dos grupos según el esquema antimicrobiano asignado: **Grupo A:** amoxicilina/ sulbactam a 100 mg/Kp/día, por amoxicilina, hasta 3 gramos/día, en 3 dosis; y **Grupo B:** amoxicilina/ sulbactam a 100 mg/Kp/día, por amoxicilina, hasta 3 gramos/día, en 3 dosis, más gentamicina 5 mg/Kp/día, hasta 160 mg, en dosis única, por 5 días. Este último antibiótico se administró solo los primeros 5 días.

La terapia ATB se inició 30 minutos antes de la cirugía, inicialmente por vía E.V. y se continuó hasta completar 10 días de tratamiento, en caso que no hubieran complicaciones.

El paso del antibiótico a la vía oral se realizó después de las 48 horas, cuando el paciente estuviere clínicamente estable, afebril y con buena tolerancia a la vía oral.

**Definiciones.** En este estudio se tuvieron en cuenta las siguientes definiciones:

**Curación clínica:** Resolución de signos y síntomas a los 10 días del post-operatorio.

**Complicaciones leves:** La presencia de infección de la herida operatoria.

**Complicaciones mayores:** La presencia de abscesos residuales intraperitoneales.

**Fracaso clínico:** Necesidad de cambiar el esquema de tratamiento antibiótico, de acuerdo a la evolución clínica del paciente.

Se analizaron las siguientes **variables:** edad, signos y síntomas de la enfermedad, evolución previa, diagnóstico post-operatorio, tratamiento, evolución hospitalaria y ambulatoria, respuesta leucocitaria y recuento de neutrófilos.

Los resultados fueron expresados en promedio  $\pm$  DS. Se utilizó la **t** de Student para la comparación de los valores paramétricos; para el contraste de proporciones se utilizó la prueba de la chi cuadrada.

El tamaño de la muestra se calculó para una expectativa previa de diferencia entre ambos grupos del 20 %, y un nivel alfa de 0.05.

En todos los casos antes del ingreso al estudio hubo consentimiento escrito de los padres o tutores legales.

## RESULTADOS

Fueron incorporados al estudio 110 pacientes, de los cuales 104 reunieron los criterios de inclusión; 56 pacien-

tes recibieron monoterapia con amoxicilina/sulbactam (Grupo A) y 48 pacientes terapia combinada con amoxicilina/sulbactam más gentamicina (Grupo B). Edad promedio  $\pm$  DS de los pacientes fue de  $8.89 \pm 0.82$  años vs.  $7.31 \pm 0.67$  años respectivamente (**Tabla 1**).

En ambos grupos de estudio no se encontraron diferencias significativas en los hallazgos quirúrgicos (**Tabla 2**).

La respuesta clínica se consideró satisfactoria en 47 de 56 (84%) pacientes del Grupo A y en 39 de los 48 (81%) pacientes del Grupo B ( $p=0.9$ ) (**Tabla 3**).

La presencia de abscesos residuales intraperitoneales se observó en 1 de 56 (2%) pacientes del Grupo A y en 2 de 48 (4%) pacientes del Grupo B ( $p=0.5$ ) (**Tabla 4**).

La incidencia de infección de la herida operatoria fue similar en ambos grupos (8/56 (14%) en el grupo A y 7/48 (14%) en el grupo B, [ $p=0.8$ ]) (**Tabla 4**).

Los tres pacientes con complicaciones mayores requirieron reintervención quirúrgica, con lo cual resolvieron el cuadro sin necesidad de modificar el esquema de antimicrobianos.

\*\*\*

**Tabla 1.**

Características al ingreso de los grupos de estudio			
	Grupos		Valor p
	Grupo A N=56 (%)	Grupo B N=48 (%)	
Edad (años) ( $\pm$ DS)	$8.89 \pm 0.82$	$7.31 \pm 0.67$	NS
Evol. previa (Hs.) ( $\pm$ DS)	$57.38 \pm 7.51$	$54.74 \pm 4.43$	NS
Fiebre ( $\geq 38^\circ$ C)	48 (86)	46 (96)	NS
Vómitos	49 (86)	41 (85)	NS
Dolor abdominal	52 (93)	42 (88)	NS
Dolor FID	46 (82)	36 (75)	NS
Diarrea	12 (21)	14 (29)	NS
Irritación peritoneal	45 (80)39 (81)		NS
Glób. Blancos ( $10^3$ /mm <sup>3</sup> ) ( $\pm$ DS)	$15.08 \pm 0.62$	$14.49 \pm 0.69$	NS
Neutrófilos (%) (+ DS)	$82.61 \pm 1.81$	$78.25 \pm 3.21$	NS

**Tabla 2.**

<b>Hallazgo quirúrgico según grupos de estudio</b>			
	<b>Grupos</b>		<b>Valor p</b>
	<b>Grupo A N=56 (%)</b>	<b>Grupo B N=48 (%)</b>	
Peritonitis localizada	45	31	NS
Peritonitis Generalizada	11	17	NS

**Tabla 3.**

<b>Evolución clínica de pacientes tratados con Amoxicilina/Sulbactam vs. Amoxicilina/Sulbactam más Gentamicina</b>		
	<b>Grupos</b>	
	<b>Grupo A N=56 (%)</b>	<b>Grupo B N=48 (%)</b>
Curación	47 (84)	39 (81)
Complicaciones	9 (16)	9 (19) <sup>1</sup>
Fracaso	0 (0)	0 (0)

1. p= 0.9

**Tabla 4.**

<b>Complicaciones de pacientes tratados con Amoxicilina/Sulbactam vs. Amoxicilina/Sulbactam más Gentamicina</b>		
	<b>Grupos</b>	
	<b>Grupo A N=56 (%)</b>	<b>Grupo B N=48 (%)</b>
Complicaciones mayores	1 (2)	2 (4) <sup>1</sup>
Complicaciones menores	8 (14)	7 (14) <sup>2</sup>
Total	9 (16)	9 (19)

1. p=0.5

2. p=0.8

## DISCUSIÓN

La apendicitis aguda es la causa más frecuente de cirugía abdominal de urgencia y peritonitis secundaria en la niñez<sup>(1)</sup>. Durante los últimos años, debido al uso de antibióticos de amplio espectro y cuidados pre y postoperatorios adecuados, la mortalidad ha disminuido por debajo del 1%. Sin embargo, la morbilidad es aún impor-

tante y la incidencia de complicaciones es mayor de la esperada en algunas ocasiones<sup>(1-5)</sup>.

El desarrollo de nuevos antibióticos relacionados al núcleo β-lactámico como cefoxitina, cefotetam, imipenem y actualmente, las combinaciones de penicilina con inhibidores de betalactamasas, han permitido la utilización de monoterapia en el tratamiento de las infecciones intra-abdominales.<sup>(6-10)</sup>

En este sentido, el estudio comparativo realizado por Collins M., y cols.<sup>(8)</sup>, utilizando la combinación ampicilina/sulbactam más amikacina vs. clindamicina más amikacina, ha demostrado una efectividad clínica similar de ambos esquemas de tratamientos ( 92 % de curación clínica en el grupo tratado con ampicilina/sulbactam más amikacina vs. 95 % en el grupo de pacientes tratados con clindamicina más amikacina).

Nuestro estudio evaluó la eficacia clínica de la combinación amoxicilina/sulbactam frente a la asociación amoxicilina/sulbactam más gentamicina, en el tratamiento de niños con peritonitis de origen apendicular.

La eficacia clínica de amoxicilina/ sulbactam más gentamicina fue comparable a la obtenida con amoxicilina/ sulbactam sola (p=0.9). Datos similares fueron observados en el estudio realizado por Arias Cohl y cols.<sup>(15)</sup>

El uso conjunto de gentamicina y la amoxicilina/ sulbactam no disminuyó la frecuencia de la aparición de complicaciones supurativas al compararlo con la monoterapia amoxicilina/sulbactam. En este sentido la frecuencia de tales complicaciones se observó en el 16% (9/56) del grupo tratado con amoxicilina/sulbactam y en el 19 % (9/ 48) de los pacientes tratados con la terapia combinada.

Esta situación podría explicarse en base a la excelente actividad in vitro ejercida por la amoxicilina/ sulbactam, per se, frente a cepas de *B. fragilis*, *Enterococcus sp.* y bacilos Gram negativos entéricos facultativos.

Nuestras observaciones coinciden con el estudio previo de Heseltine y cols.,<sup>(5)</sup> en apendicitis aguda gangrenosa y perforada, quienes demostraron, que a pesar del excelente espectro de actividad ejercida por la gentamicina frente a enterobacterias y *P. aeruginosa*, la asociación de la misma al esquema de tratamiento antimicrobiano, no mejoró el pronóstico clínico en estos pacientes.

El presente estudio, sugiere que amoxicilina/sulbactam como monoterapia es comparable a la asociación de amoxicilina/sulbactam más gentamicina en términos de eficacia clínica y frecuencia de complicaciones y puede ser una opción efectiva en el tratamiento de niños con peritonitis de origen apendicular, reduciendo costos del tratamiento así como los riesgos potenciales relacionados a la administración del aminoglucósido.



## AGRADECIMIENTOS:

A las Licenciadas y Auxiliares de Enfermería y en especial a la Lic. Eufrosina Ruiz de Martínez, del Servicio de Pediatría del Centro de Emergencias Médicas, por el apoyo brindado para la concreción de este proyecto.

Este ensayo clínico fue posible gracias al apoyo de Laboratorios Bagó Paraguay, que proveyó las drogas.

---

## REFERENCIAS

1. Grosfeld JL, Weinberger M, Clatworth W. Acute appendicitis in the first years of life. *J Pediatr Surg* 1973; 8: 285-92.
2. Levison ME, Bush LM. Peritonitis and other intra-abdominal infections. En Mandell, Douglas and Bennett's. *Principles and Practice of Infectious Diseases. Fifth Edition, Churchill Livingstone 2000. Chapter 64.*
3. Bower RJ, Bell MJ, Ternberg JL. Controversial aspects of appendicitis management in children. *Arch Surg* 1981; 116 (7): 885-7.
4. Ohhama Y, Nishi T, Yamada R, Yamamoto H, Tsunoda A. The complications of acute appendicitis in pediatric age. *Jap J Pediatr Surg* 1984; 16 (5): 587-92.
5. Heseltine PN, Yellin AE, Appleman MD, Gill MA, Chenella FC, Kern JW, Berne TV. Perforated and gangrenous appendicitis: an analysis of antibiotic failures. *J Infect Dis* 1983; 148 (2): 322-9.
6. Adam D. Beta-lactam antibiotics: their role in the management of infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: S4-7.
7. Tally FP, McGowan K, Kellum JM, et al. A randomized comparison of cefoxitin with or without amikacin and clindamycin plus amikacin in surgical sepsis. *Ann Surg* 1981; 193: 318-23.
8. Collins M, Dajani A, Kim K, et al. Comparison of ampicillin/sulbactam plus aminoglycoside vs. ampicillin plus clindamycin plus aminoglycoside in the treatment of intraabdominal infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: S15-8.
9. Matti U, Sépanme J, Heikkinen E. Imipenem-cilastatin vs. Tobramycin and metronidazole for appendicitis-related infections. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11 (6): 445-50.
10. Chin A, Gill MA, Ito MK, Yellin AE, Berne TV, Heseltine PN, Appleman MD. Treatment of intra-abdominal infections: cost comparison of ampicillin/sulbactam and clindamycin/gentamicin. *Hosp Formul* 1990; 25 (3): 295-6.
11. Muñoz P, García-Garotte F, Bouza E. Broad-spectrum betalactam antibiotics with beta-lactamase inhibitors. *Int J Antimicrob Agents* 1996; 7 (Suppl): S9-14.
12. Casellas JM, Arenoso HJ, Soutric JL, Tomé G y Goldberg M. Estudio comparativo in vitro de tres asociaciones de inhibidores suicidas de betalactamasas con aminopenicilinas. *Rev Esp Quimoterap* 1993; 6 (4): 289-97.
13. Bantar C, Nicola F, Arenoso H, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of amoxicillin-sulbactam, a novel aminopenicillin- $\beta$  lactamase inhibitor combination, against *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43 (6): 1503-4.
14. Schentag JJ, Cerra FB, Plant ME. Clinical and pharmacokinetic characteristics of aminoglycoside nephrotoxicity in 201 critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1982; 21: 721-6.
15. Arias Cohl, Martínez R, Campercholi R, Schaerer C, Martínez M, Duarte J. Estudio comparativo de cefoxitina y amoxicilina/sulbactam en las apendicitis y peritonitis de origen apendicular en pediatría. Resumen PO; Congreso Pediatría. *Rev Pediatr (Paraguay)* 1998; XXV (Supl): 214.

\*\*\*\*