

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
PROGRAMA DE ESTUDIO DE MEDICINA HUMANA



TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

**Monoterapia comparada con terapia múltiple antibiótica para la
apendicitis perforada en pacientes pediátricos: Revisión sistemática y
Metaanálisis**

Área de Investigación:

Emergencias y Desastres

Autor:

Berrocal Angulo Allison Josefina

Jurado Evaluador:

Presidente: Velasquez Huarcaya, Vladimir Laureano

Secretario: Burgos Chavez, Othoniel Abelardo

Vocal: Namoc Medina, Juan Dolores

Asesor:

Caballero Alvarado, José Antonio

Código Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-8297-6901>

Trujillo – Perú

2024

Fecha de Sustentación: 02/05/24

Monoterapia comparada con terapia múltiple antibiótica para la apendicitis perforada en pacientes pediátricos: Revisión sistemática y Metaanálisis

INFORME DE ORIGINALIDAD



FUENTES PRIMARIAS

1	repositorio.upao.edu.pe Fuente de Internet	6%
2	hdl.handle.net Fuente de Internet	3%
3	Submitted to University College London Trabajo del estudiante	2%
4	revistamedicahondurena.hn Fuente de Internet	1%
5	Submitted to University of Northumbria at Newcastle Trabajo del estudiante	1%
6	Submitted to London School of Hygiene and Tropical Medicine Trabajo del estudiante	1%
7	documentop.com Fuente de Internet	1%
8	www.fecasog.com	

	Fuente de Internet	1%
9	idoc.pub Fuente de Internet	1%

Excluir citas Activo Excluir coincidencias < 1%
Excluir bibliografía Activo

Declaración de originalidad

Yo, **José Antonio Caballero Alvarado**, docente del Programa de Estudio de Medicina Humana, de la Universidad Privada Antenor Orrego, asesor de la tesis de investigación titulada **“Monoterapia comparada con terapia múltiple antibiótica para la apendicitis perforada en pacientes pediátricos: Revisión sistemática y Metaanálisis”**, autor **Allison Josefina Berrocal Angulo**, dejo constancia de lo siguiente:

- El mencionado documento tiene un índice de puntuación de similitud de 15%. Así lo consigna el reporte de similitud emitido por el software Turnitin el viernes 03 de mayo de 2024.
- He revisado con detalle dicho reporte y la tesis, y no se advierte indicios de plagio.
- Las citas a otros autores y sus respectivas referencias cumplen con las normas establecidas por la universidad.

Lugar y fecha: Trujillo, 03 de mayo de 2024

ASESOR

Dr. Caballero Alvarado, José Antonio
DNI: 18886226
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8297-6901>
FIRMA:



José Antonio Caballero Alvarado
MD, FACS
CIRUGIA GENERAL TRAUMA
C.M.P. 53432 R.N.E. 17416

AUTOR

Berrocal Angulo, Allison Josefina
DNI: 48106560
FIRMA:



Allison Berrocal

DEDICATORIA

A Dios:

Porque sin Él no hubiera logrado nada en mi vida. Me dio la sabiduría, persistencia y fuerzas a lo largo de todo mi camino académico. “Por gracia, a través de la fe”. God first.

Milagros y Edward:

Amados padres, este logro no hubiera sido posible sin su apoyo incondicional. Mamá, tu esfuerzo fue ejemplo y motivación para nunca rendirme, he llegado hasta donde estoy ahora gracias a tu apoyo, definitivamente no hubiera logrado esto sin ti, gracias por todo. Papá, siempre confiaste en mí y me has enseñado con tu vida solo buenos valores. Ambos me permitieron tomar mis propias decisiones, cometer mis propios errores y lo más importante, cuando me equivoqué no me juzgaron, por el contrario, me alentaron a seguir adelante siempre y me apoyaron sin pedir nada a cambio. Los amo, este logro es para ustedes.

Abuelos:

Mis segundos padres: Mumita, que me guía desde el cielo, papa Leonel, mama y abuelo Manuel. Sin ustedes nada hubiera sido igual. Siempre dispuestos a apoyarme y motivarme en cada paso de mi vida. Gracias.

Por último, dedico esta tesis a mis hermanos (Emy, Edward Alfredo y Edward Ricardo), mis tíos, a cada miembro de mi familia y a Diego, porque sin el apoyo de ellos en cada aspecto de mi vida no hubiera llegado hasta donde estoy ahora. Gracias por confiar en mí.

AGRADECIMIENTO

A lo largo de mi vida universitaria, muchas personas, tanto profesores como compañeros, me ofrecieron su apoyo.

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento por su invaluable ayuda y orientación durante el proceso. Su dedicación, experiencia y compromiso han sido fundamentales para el éxito de este proyecto académico.

Dr. Caballero Alvarado, su guía experta y su disposición para brindarme claridad en cada paso del camino han sido verdaderamente inspiradores. Sus comentarios perspicaces y su ánimo constante me han impulsado a alcanzar estándares de excelencia que nunca creí posibles.

A cada una de las personas que han contribuido de alguna manera en este camino académico, ya sea con su asesoramiento técnico, sus aportes intelectuales o simplemente su apoyo moral, les estoy profundamente agradecida. Sus contribuciones han enriquecido significativamente mi trabajo y han sido una fuente invaluable de inspiración.

Este logro no habría sido posible sin el respaldo y la colaboración de todos ustedes. Estoy enormemente agradecida por la oportunidad de haber contado con su apoyo incondicional y su confianza en mí.

Espero que este proyecto no solo sea un testimonio de mi dedicación y esfuerzo, sino también un reflejo de una valiosa mentoría y apoyo que he recibido de cada uno de ustedes.

Con sincero agradecimiento y aprecio,

Allison Josefina Berrocal Angulo

RESUMEN

Objetivo: Evaluar y comparar la eficacia y seguridad de la monoterapia antibiótica en relación con la terapia múltiple antibiótica en el tratamiento de la apendicitis perforada en pacientes pediátricos, mediante una revisión sistemática y un metaanálisis de ensayos clínicos.

Métodos: Se realizó una revisión sistemática y metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados. Los criterios de inclusión incluyeron artículos publicados desde el año 2000 hasta diciembre de 2023, en bases de datos como PubMed, Scopus, Embase y Web of Science. Se evaluó el riesgo de sesgo de los estudios incluidos y se realizó un metaanálisis para evaluar la eficacia y seguridad de ambos tratamientos.

Resultados: Se identificaron cuatro ensayos clínicos aleatorizados que cumplieron con los criterios de inclusión. Estos estudios, realizados en varios países, incluyeron un total de 432 pacientes pediátricos. Se encontró que la monoterapia antibiótica redujo significativamente la incidencia de absceso intraabdominal en comparación con la terapia múltiple antibiótica (RR = 0.24, IC 95% [0.10 - 0.55]). Sin embargo, no hubo diferencias significativas en la incidencia de infección de sitio operatorio, efectos adversos o duración de la estancia hospitalaria entre los dos tratamientos.

Conclusión: La monoterapia antibiótica se presenta como una opción efectiva y segura en el tratamiento de la apendicitis aguda perforada en pacientes pediátricos, especialmente debido a su capacidad para reducir la incidencia de absceso intraabdominal. Sin embargo, se necesitan más estudios para confirmar estos hallazgos y establecer pautas claras de tratamiento.

Palabras clave: Apendicitis aguda perforada, monoterapia antibiótica, terapia múltiple antibiótica, ensayo clínico aleatorizado, metaanálisis.

ABSTRACT

Objective: To evaluate and compare the efficacy and safety of antibiotic monotherapy compared to multiple antibiotic therapy in the treatment of perforated appendicitis in pediatric patients, through a systematic review and meta-analysis of clinical trials.

Methods: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials were conducted. Inclusion criteria included articles published from the year 2000 to December 2023, in databases such as PubMed, Scopus, Embase, and Web of Science. The risk of bias of the included studies was assessed, and a meta-analysis was performed to evaluate the efficacy and safety of both treatments.

Results: Four randomized clinical trials that met the inclusion criteria were identified. These studies, conducted in various countries, included a total of 432 pediatric patients. It was found that antibiotic monotherapy significantly reduced the incidence of intra-abdominal abscess compared to multiple antibiotic therapy (RR = 0.24, 95% CI [0.10 - 0.55]). However, there were no significant differences in the incidence of surgical site infection, adverse effects, or length of hospital stay between the two treatments.

Conclusion: Antibiotic monotherapy appears to be an effective and safe option in the treatment of perforated acute appendicitis in pediatric patients, especially due to its ability to reduce the incidence of intra-abdominal abscess. However, further studies are needed to confirm these findings and establish clear treatment guidelines.

Keywords: Perforated acute appendicitis, antibiotic monotherapy, multiple antibiotic therapy, randomized clinical trial, meta-analysis.

PRESENTACIÓN

De acuerdo con el Reglamento de Grados y Títulos de la Universidad Privada Antenor Orrego, presento la Tesis Titulada “MONOTERAPIA COMPARADA CON TERAPIA MÚLTIPLE ANTIBIÓTICA PARA LA APENDICITIS PERFORADA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS”, una revisión sistemática y metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados controlados, que tiene el objetivo de evaluar y comparar la eficacia y seguridad de la monoterapia antibiótica en relación con la terapia múltiple antibiótica en el tratamiento de la apendicitis perforada en pacientes pediátricos. Con la intención de contribuir a la evidencia científica indispensable en el manejo de la apendicitis aguda perforada y establecer pautas de tratamiento más claras y precisas.

Por lo tanto, someto la presente Tesis para obtener el Título de Médico Cirujano a evaluación del Jurado.

Índice

Dedicatoria.....	iv
Agradecimiento.....	v
Resumen.....	vi
Abstract.....	vii
Presentación.....	viii
I. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1 Enunciado del problema.....	5
1.2 Objetivos.....	5
1.2.1 Objetivo general.....	5
1.2.2 Objetivos específicos.....	5
1.3 Hipótesis.....	6
II. MATERIAL Y MÉTODO.....	7
2.1 Diseño del estudio.....	7
2.2 Población, muestra y muestreo.....	7
2.3 Criterios de inclusión.....	7
2.4 Criterios de exclusión.....	7
2.5 Operacionalización de las variables.....	8
2.6 Procedimientos y técnicas.....	9
III. RESULTADOS.....	13
3.1 Selección de estudios.....	13
3.2 Características de los artículos incluidos.....	15
3.3 Riesgo de sesgo de artículos incluidos.....	17
IV. DISCUSIÓN.....	22
V. CONCLUSIONES.....	25
VI. RECOMENDACIONES.....	26
VII. REFERENCIAS:.....	27
VIII. ANEXOS.....	30

I. INTRODUCCIÓN

La apendicitis aguda es la primera causa de intervención quirúrgica de emergencia en la población pediátrica, representando una de las emergencias quirúrgicas más comunes. Este fenómeno se manifiesta con mayor incidencia en niños mayores de 6 años, alcanzando un pico representativo durante la adolescencia. La apendicitis aguda puede presentarse como edematosa, supurada, necrótica o perforada. La apendicitis perforada representa aproximadamente el 25% de las 300,000 apendicectomías realizadas anualmente (1).

La apendicitis aguda en niños generalmente se inicia con la obstrucción del lumen del apéndice vermiforme. Esta obstrucción puede deberse a diversas causas, como la acumulación de material fecal, la presencia de cuerpos extraños o la hiperplasia linfoide, lo que conduce a una disminución del flujo sanguíneo hacia el apéndice. A medida que se acumulan las secreciones y los gases, la presión intraluminal aumenta, provocando una distensión del apéndice y la compresión de los vasos sanguíneos, lo que resulta en una disminución del flujo sanguíneo aún más significativa (2,3). Esta disrupción en el suministro de sangre y la acumulación de presión intraluminal pueden llevar a la isquemia y la necrosis de la pared del apéndice, lo que facilita la proliferación de bacterias y la inflamación (4). Con el tiempo, esto conduce al desarrollo de la apendicitis aguda, con síntomas característicos como dolor abdominal focalizado, irritación peritoneal y posiblemente la perforación del apéndice si la inflamación no se controla adecuadamente.

La apendicitis aguda se clasifica en apendicitis aguda no complicada y complicada (5); la apendicitis no complicada incluye a todos los pacientes con apendicitis simple, es decir una apendicitis supurada o flemonosa (inflamación transmural, ulceración o trombosis) con o sin pus extramural y la apendicitis complicada hace referencia a los casos de apendicitis gangrenada y/o apendicitis perforada y/o absceso apendicular (6).

La apendicitis aguda perforada, que representa aproximadamente entre el 12% y el 38% de todos los casos de apendicitis en pacientes pediátricos, conlleva con mayor frecuencia a complicaciones postoperatorias, tales como infección de la herida quirúrgica (2-9%), formación de abscesos intraabdominales (4-20%), y casos de suboclusión u oclusión intestinal (0,5-3%), por tal razón, estos niños tienden a experimentar hospitalizaciones prolongadas (7-9).

El tratamiento de la apendicitis perforada en niños es una intervención esencial y se basa en una combinación de medidas quirúrgicas y médicas. La apendicectomía, que implica la extirpación quirúrgica del apéndice inflamado, sigue siendo el pilar del tratamiento. En el caso de la apendicitis perforada, esta cirugía suele llevarse a cabo de manera como emergencia para eliminar la fuente de infección y además, se realiza una limpieza minuciosa de la cavidad abdominal para eliminar el material infectado y los abscesos si están presentes (10,11). El manejo postoperatorio incluye la administración de antibióticos intravenosos para controlar la infección y prevenir complicaciones.

Se recomienda el uso de antibióticos en el período postoperatorio después de una apendicectomía realizada debido a una apendicitis complicada, con el propósito de reducir las posibles complicaciones infecciosas (12). La duración de este tratamiento puede variar considerablemente entre diferentes instituciones e incluso dentro de las mismas (13). Sin embargo, es importante destacar que, aunque tradicionalmente se ha considerado el tratamiento con múltiples antibióticos administrados de forma intravenosa (IV) como estándar para estos pacientes, en los estudios presentados existe una tendencia creciente hacia el uso de monoterapia en lugar de terapia múltiple (14,15).

En un estudio realizado por Pogorelić Z y colaboradores en Croacia, se comparó la eficacia y seguridad de ertapenem con una combinación de gentamicina y metronidazol en pacientes pediátricos con una edad

promedio de 13 años que se sometieron a apendicectomía laparoscópica debido a apendicitis perforada con peritonitis difusa. Los pacientes se dividieron aleatoriamente en dos grupos, con 40 pacientes en cada uno, para recibir ertapenem o la terapia combinada. Se observó que la estancia promedio en el hospital fue significativamente menor en el grupo tratado con ertapenem (5 días frente a 8 días, $p < 0,0001$) y que los pacientes que recibieron ertapenem se recuperaron de la fiebre dos días antes en comparación con el grupo de terapia combinada ($p < 0,0001$). Aunque no hubo diferencias significativas en las complicaciones postoperatorias entre los grupos ($p = 0,2392$), todos los pacientes tratados con ertapenem respondieron al tratamiento, mientras que se registraron dos fracasos en el tratamiento antibiótico en el grupo de terapia combinada, aunque esta diferencia tampoco fue estadísticamente significativa ($p = 0,4739$). No se encontraron diferencias significativas en el tiempo necesario para iniciar la alimentación enteral en ambos grupos (16).

Goldin A et al, en USA, realizaron un estudio de cohortes retrospectivo para comparar el uso de la terapia triple frente a la monoterapia en niños y adolescentes con apendicitis perforada. Un total de 8.545 pacientes cumplieron los criterios de inclusión, de los cuales el 58%, a lo largo de todo el periodo de estudio, recibió la terapia triple antibiótica basada en aminoglucósidos el primer día postoperatorio. No hubo diferencias significativas en las probabilidades de reingreso a los 30 días, excepto en el grupo que recibió ceftriaxona, que se asoció a una disminución significativa de las probabilidades. El subgrupo que recibió monoterapia con piperacilina/tazobactam demostró una reducción significativa de las probabilidades de reingreso a los 30 días (17).

Nadler E et al, en USA, realizaron una investigación para contrastar la hipótesis que la monoterapia antibiótica sería tan eficaz como la terapia múltiple en la reducción de las complicaciones postoperatorias. Los pacientes que fueron operados dentro de las primeras 24 h del ingreso se dividieron en dos grupos en función de su régimen antibiótico; no hubo diferencias entre los grupos monoterapia ($n = 51$) y terapia múltiple ($n = 43$)

con respecto a la edad, la duración de los síntomas de presentación, el recuento inicial de glóbulos blancos o la duración de la estancia hospitalaria. Sin embargo, los pacientes del grupo de terapia múltiple presentaron una tasa global de complicaciones significativamente mayor que los del grupo de monoterapia (18).

Lee J et al, llevaron a cabo un ensayo prospectivo aleatorizado que comparó monoterapia frente a terapia múltiple antibiótica en niños con apendicitis perforada en el que se compararon los regímenes antibióticos postoperatorios. El resultado primario fue la formación de AIA a los 30 días del postoperatorio. Ciento sesenta y dos pacientes se inscribieron durante el periodo de estudio. Además, la duración de la estancia, la duración del tratamiento antibiótico intravenoso, el tratamiento antibiótico oral al alta y las complicaciones relacionadas con los antibióticos no difirieron entre los grupos. En comparación con el grupo terapia múltiple, el grupo monoterapia presentó una tasa de absceso intraabdominal significativamente inferior [6,1% frente a 23,8%, odd ratio (OR) 4,80, $p = 0,002$], una tasa de tomografía computarizada postoperatoria inferior (13,9% frente a 29,3%, OR 2,57, $p = 0,030$) y menos visitas a urgencias (8,8% frente a 26,4%, OR 3,73, $p = 0,022$) (19).

La realización de esta revisión sistemática se justifica por varias razones significativas. En primer lugar, la apendicitis perforada es una afección de emergencia y potencialmente grave en pacientes pediátricos que requiere un tratamiento eficaz para prevenir complicaciones severas. Sin embargo, existe una diversidad de enfoques terapéuticos en la práctica clínica, incluyendo la monoterapia antibiótica y la terapia antibiótica múltiple, lo que plantea la necesidad de una evaluación rigurosa y basada en la evidencia para determinar cuál de estas estrategias es más eficaz y segura en este contexto específico. Además, la reducción de la duración de la estancia hospitalaria y la pronta recuperación de los pacientes son objetivos importantes en la atención pediátrica, lo que hace relevante examinar la diferencia en estos desenlaces entre las dos modalidades de tratamiento. Hasta donde he revisado, no existe información científica en nuestro medio

que explique la diferencia significativa entre la monoterapia y la terapia múltiple antibiótica en el manejo de la apendicitis perforada. Considero que, si conociéramos la eficacia y seguridad de la monoterapia comparada con la terapia múltiple, estaríamos en mejores condiciones para tratar con mayor efectividad la apendicitis perforada y disminuir las complicaciones.

1.1 Enunciado del problema

¿Cuál es la eficacia de la monoterapia antibiótica en comparación con la terapia múltiple antibiótica en el tratamiento de la apendicitis aguda perforada en pacientes pediátricos?

1.2 Objetivos

1.2.1 Objetivo general

Evaluar y comparar la eficacia y seguridad de la monoterapia antibiótica en relación con la terapia múltiple antibiótica en el tratamiento de la apendicitis perforada en pacientes pediátricos, mediante una revisión sistemática y un metaanálisis de ensayos clínicos.

1.2.2 Objetivos específicos

- Identificar y seleccionar ensayos clínicos controlados relevantes que comparen la monoterapia antibiótica con la terapia múltiple antibiótica en pacientes pediátricos con apendicitis perforada.
- Evaluar el riesgo de sesgo de los estudios incluidos utilizando herramientas de evaluación de sesgo.
- Realizar un metaanálisis para cuantificar la eficacia de la monoterapia y terapia múltiple antibiótica en términos de tasas de infección de sitio operatorio, absceso intraabdominal, efectos adversos y duración de la estancia hospitalaria.
- Evaluar la seguridad de la monoterapia antibiótica mediante la revisión de eventos adversos asociados.

1.3 Hipótesis

- Hipótesis nula (H_0): No hay diferencias significativas en términos de eficacia y seguridad entre la monoterapia antibiótica y la terapia múltiple antibiótica en el tratamiento de la apendicitis perforada en pacientes pediátricos.
- Hipótesis alternativa (H_1): Si existe diferencias significativas en términos de eficacia y seguridad entre la monoterapia antibiótica y la terapia múltiple antibiótica en el tratamiento de la apendicitis perforada en pacientes pediátricos.

II. MATERIAL Y MÉTODO

2.1 Diseño del estudio

Tipo de estudio: Revisión sistemática y Meta-análisis.

2.2 Población, muestra y muestreo

Población: Los participantes en este estudio serán pacientes pediátricos postoperados de apendicitis aguda perforada, seleccionados de ensayos clínicos aleatorizados en los cuales se haya llevado a cabo una comparación de los efectos clínicos entre la monoterapia y terapia múltiple antibiótica. Esta investigación constituye un estudio de naturaleza secundaria, por lo tanto, como parte de esta revisión sistemática, se emplearon los estudios originales y primarios disponibles en reconocidas bases de datos como Pubmed, Scopus, Embase y Web of Science.

Muestra:

Unidad de análisis: Ensayos clínicos aleatorizados originales.

Tamaño de muestra: Por ser un estudio secundario no requiere el cálculo de tamaño de la muestra.

2.3 Criterios de inclusión

- Artículos originales y primarios indizados en las bases de datos Pubmed, Scopus, Embase y Web of Science, que comparen los efectos clínicos entre la monoterapia y terapia múltiple antibiótica.
- Artículos publicados en revistas científicas indizadas en las bases de datos referidas desde el 2000 hasta diciembre del 2023.
- Ensayo aleatorio controlado (ECA), con metodología de investigación clara, en idioma inglés.

2.4 Criterios de exclusión

- Artículos que correspondan a un ECA; pero que no informen los efectos clínicos entre la monoterapia y terapia múltiple antibiótica.

- Artículos de revisión, comentarios, reporte de casos, cartas al editor y/o comunicaciones cortas sobre dicha comparación.

2.5 Operacionalización de las variables

Definición operacional de variable

Variable	Tipo	Escala de medición	Índice	Indicador
Independiente				
Régimen de tratamiento	Categórica dicotómica	Nominal	Registros en artículo	- Monoterapia antibiótica - Terapia múltiple antibiótica
Dependiente				
ISO	Categórica dicotómica	Nominal	Registros en artículo	- Si - No
Absceso intraabdominal	Categórica dicotómica	Nominal	Registros en artículo	- Si - No
Efectos adversos	Categórica dicotómica	Nominal	Registros en artículo	- Si - No
Estancia hospitalaria	Cuantitativa	De razón	Registros en artículo	- días
Intervinientes				
Edad	Numérica discreta	Razón	Registros en artículo	- años
Sexo	Categórica dicotómica	Nominal	Registros en artículo	- Femenino - Masculino
Duración del tratamiento antibiótico	Cuantitativa	De razón	Registros en artículo	- días

Definiciones operacionales

Monoterapia antibiótica

En el contexto de esta investigación, la monoterapia antibiótica se define como el uso de un solo tipo de antibiótico como tratamiento principal en pacientes pediátricos con apendicitis perforada, sin la administración simultánea de otros antibióticos para tratar la infección. Específicamente, se consideró que un estudio utiliza monoterapia antibiótica si un único antibiótico se administra como tratamiento inicial y en el postoperatorio para la apendicitis perforada en ausencia de otros antibióticos.

Terapia antibiótica múltiple

En el contexto de esta investigación, la terapia antibiótica múltiple se define como el uso de más de un tipo de antibiótico de manera simultánea o secuencial como tratamiento principal en pacientes pediátricos con apendicitis perforada. Se consideró que un estudio utiliza terapia antibiótica múltiple si dos o más antibióticos diferentes se administran de manera concomitante o secuencial como tratamiento inicial y en el postoperatorio para la apendicitis perforada.

2.6 Procedimientos y técnicas

Se solicitó la aprobación del proyecto de investigación al Comité de evaluación de proyectos del programa de estudio de Medicina de la Universidad Privada Antenor Orrego, no fue necesario una evaluación del comité de Bioética por ser un estudio secundario; con la resolución se procedió a conformar el equipo de colaboradores, que fue uno a parte del equipo investigador (tesista y asesor) y que iniciaron el proceso de trabajo bajo la guía PRISMA (20), que inició el proceso con el tamizaje de los títulos y abstracts que se hayan descargado previamente en cada una de las bases de datos: Pubmed, Scopus, Embase y Web of Science. En este primer tamizaje las discrepancias que se presentaron fueron resueltas entre todo el equipo investigador; este proceso de tamizaje se realizó con el

software Rayyan, luego de este proceso se descargaron los textos completos para evaluar si cumplían con los criterios de selección y fue el segundo momento del tamizaje, es decir tamizaje a texto completo. Al finalizar, se obtuvieron solo los artículos que compararon las dos modalidades de tratamiento en pacientes pediátricos con apendicitis perforada.

Plan de análisis de datos

Selección de estudios

Luego de haber procesado la estrategia de búsqueda en cada una de las bases de datos mencionadas, se eliminaron los duplicados y dos colaboradores revisaron de manera individual el título y resumen de cada artículo; y luego el texto completo. Los estudios que respondieron a la pregunta principal fueron seleccionados e identificados para los siguientes pasos de la revisión sistemática.

Evaluación de la heterogeneidad

Se realizó una evaluación clínica y metodológica de cada estudio clínico original, así mismo, se evaluó la heterogeneidad estadística y en base a ella se decidió realizar el respectivo metaanálisis.

Extracción y manejo de datos

Los estudios que cumplieron con los criterios de selección fueron analizados por dos colaboradores para la extracción independiente de los datos según un formato simple estándar. Los estudios debieron presentar características similares respecto a objetivos de estudio, población evaluada, metodología, tamaño muestral, tipo de instrumentos, entre otros. La información extraída estuvo o bien en los materiales y métodos, discusión y resultados de las investigaciones seleccionadas. Ante la presencia de diferencias en la selección se llegó a un acuerdo con la intervención del asesor. Si es que no se encontró datos extras pero importantes de los artículos, se contactó con el autor corresponsal.

Evaluación del riesgo de sesgo

Se evaluó el riesgo de sesgo en ensayos controlados aleatorizados usando la herramienta de evaluación de riesgo de sesgo de la Colaboración Cochrane (ROB2) (21).

Consideraremos los siguientes aspectos al evaluar el riesgo de sesgo en ensayos aleatorizados:

- Generación de la secuencia de aleatorización (sesgo de selección)
- Ocultamiento de la asignación (sesgo de selección)
- Cegamiento (sesgo de detección y de performance), cegamiento de participantes y personal evaluados separadamente del cegamiento de la evaluación de los desenlaces.
- Datos de desenlaces incompletos (sesgo de desgaste)
- Reporte selectivo (sesgo de reporte)
- Otros sesgos

Dentro de cada ECA cada criterio se describió como “bajo riesgo”, “alto riesgo” o “riesgo no claro” de sesgo tal como está explicado en el Manual Cochrane para Revisiones Sistemáticas de Intervenciones.

Medidas de efecto

El efecto de la intervención se presenta mediante diferencias de medias (MD), y riesgo relativo (RR). Estos componentes van acompañados de su intervalo de confianza al 95%. Por otro lado, cuando los desenlaces fueron reportados en mediana y rango intercuartílico (IQR), se convirtió estas unidades a media y desviación estándar (DE) con el objetivo de ser capaces de analizar los datos.

Medidas de datos ausentes

Ante la existencia de datos ausentes en los estudios incluidos, se buscó conseguir la información por medio del contacto con el autor corresponsal, sin embargo, no se tuvo respuesta.

Aspectos éticos

Debido a que el presente estudio es de naturaleza secundaria, se contó con la exoneración correspondiente del Comité de Ética e Investigación de la Universidad Privada Antenor Orrego al no considerar población vulnerable.

III. RESULTADOS

3.1 Selección de estudios

Después de realizar la búsqueda sistemática en las cuatro bases de datos: PubMed = 67, Scopus = 142, Web of Science = 216 y Embase = 127, se encontraron 552 registros, todos ellos fueron descargados de las bases de datos y exportados a la herramienta Rayyan. Como primer paso se procedió al tamizaje de duplicados, los cuales fueron 142, procediendo a su eliminación, posteriormente se filtró en base a los criterios de elegibilidad, evaluando cada artículo según su título y resumen un total de 410, excluyendo a 389 registros. Luego de este procedimiento quedaron 21 registros, los cuales fueron evaluados a texto completo, dos de ellos no fue posible recuperarlos, quedando 19 registros; luego de la lectura de cada uno de los 19 registros se descartaron 15 artículos, uno por ser artículo de revisión, dos por idioma diferente al inglés y 12 por población equivocada, quedando al final 4 artículos correspondientes a ensayos controlados aleatorizados para la revisión sistemática. El proceso de la selección se encuentra en el diagrama PRISMA (Figura 1).

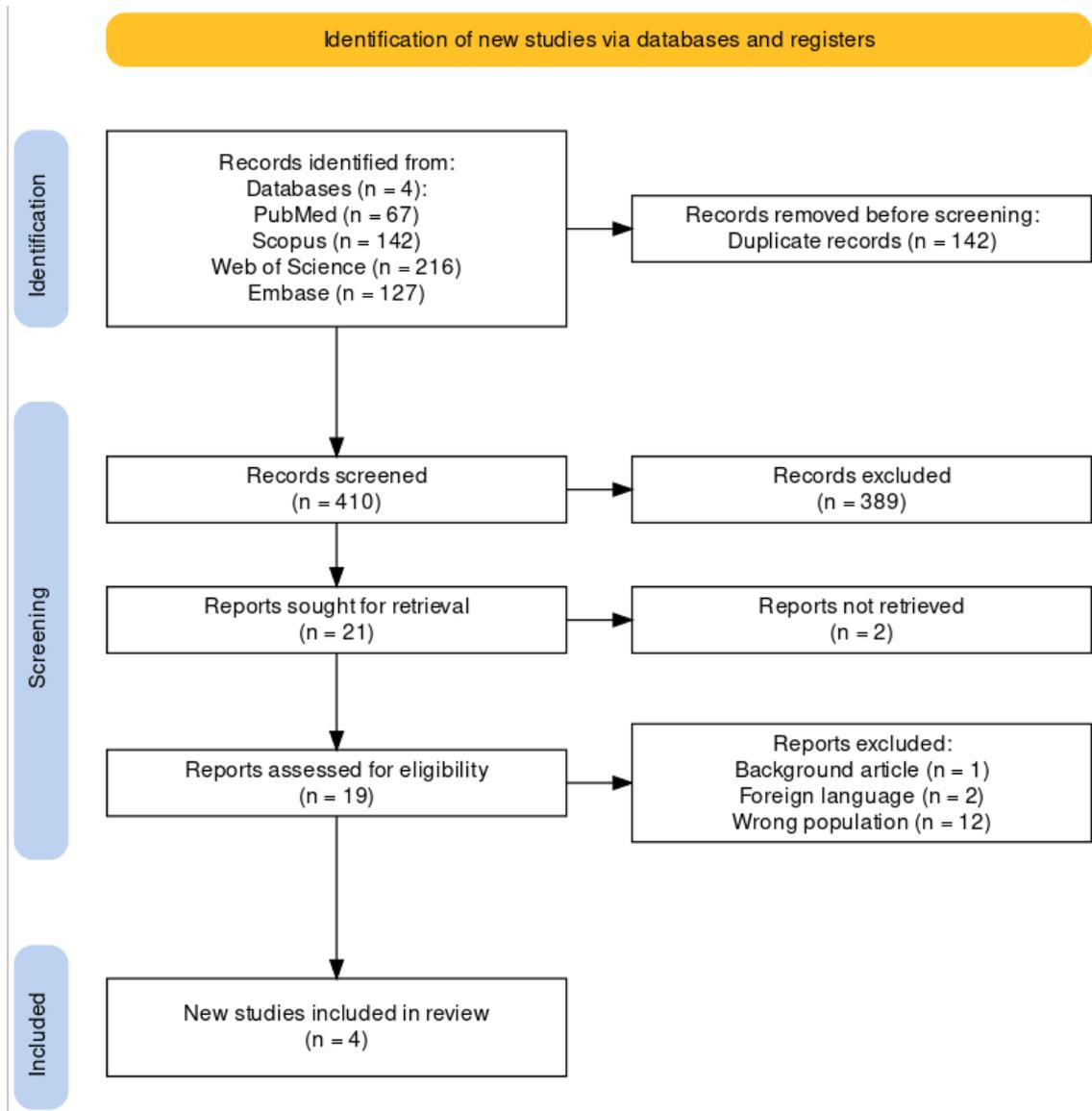


Figura. 1. Flujograma de selección PRISMA

3.2 Características de los artículos incluidos

La Tabla 1 resume los hallazgos de cuatro ensayos clínicos aleatorizados que investigaron la eficacia de la monoterapia antibiótica comparada con la terapia antibiótica múltiple en niños operados de apendicitis aguda complicada. Estos estudios se llevaron a cabo en diferentes países, incluyendo Croacia, Estados Unidos, Turquía y Reino Unido, y presentan muestras que oscilan entre 80 y 162 participantes. Se incluyeron poblaciones pediátricas, con una predominancia de varones en la mayoría de los estudios y con un promedio de edad de 9 años. Los antibióticos utilizados en la monoterapia fueron Etarpenem, Meropenem, Piperacilina/Tazobactam y en la terapia antibiótica múltiple fueron Gentamicina + Metronidazol, Ceftriaxona + Metronidazol, Ampicilina + Gentamicina + Metronidazol, Ceftazidima/Avibactam + Metronidazol. Los períodos de seguimiento fueron en promedio 4 semanas, lo que permitió evaluar complicaciones tardías.

Dentro del análisis cualitativo de la tabla, se incluyen datos como autor y año de publicación, país de origen del estudio, tipo de estudio (todos ellos ensayos clínicos aleatorizados), tamaño de la muestra, composición del grupo de MT y TM, considerando el promedio o mediana de la edad y la proporción de género, así como los tipos de antibiótico utilizados.

Tabla 1. Características de los artículos incluidos en la revisión sistemática

Autor, año	País	Tipo de estudio	Muestra	Grupo de monoterapia ATB (edad promedio relación hombre/mujer)	Grupo de terapia múltiple ATB (edad promedio relación hombre/mujer)	Tipo de ATB en el grupo de MT	Tipo de ATBs en el grupo de TM
Pogorelic Z; 2019(16)	Croacia	ECA	80 MT: 40 TM: 40	12.5 (10 – 14.5) H/M: 32/8	14 (10.5 –15.5) H/M: 30/10	<i>Ertapenem</i> (Para niños hasta 12 años: 30mg/kg en dos dosis diarias, con una dosis diaria total máxima de 1 g.) (para niños de ≥13 años 1 g como dosis única).	Gentamicina (3–5mg/kg una vez al día) + Metronidazol (7.5 mg/kg tres veces al día)
Lee J; 2021(19)	Estados Unidos	ECA	162 MT: 82 TM: 80	9.1 años 43.9% mujeres	9,7 años 37.5% mujeres	Piperacillina-tazobactam (<40 kg: 100 mg/kg c/8h, >40 kg: 3000 mg c/6h).	Ceftriaxona (50 mg/kg) + Metronidazol (30 mg/kg).
Dalgic N et al; 2014(22)	Turquía	ECA	107 MT: 53 TM: 54	9,89 ± 3.01 38/15	8,92 ± 3.66 36/18	Ertapenem IV: (30 mg/kg IV c/12 h sin superar 1 gramo al día para edades < 13 años; a partir de 13 años, 1 gramo al día).	Ampicilina 50 mg/kg c/6 h (máximo 8 g) + Gentamicina 7,5 mg/kg c/24 h + Metronidazol 10 mg/kg c/ 8 h (máximo 4 g).
Bradley J et al, 2019(23)	Reino Unido	ECA	83 MT: 22 TM: 61	10.1 (5–16) 9/13	10.4 (3–17) 44/17	Meropenem (20 mg/kg)	Ceftazidima/Avibactam + Metronidazol < 12 años: 50 mg/kg CAZ/12.5 mg/gg AVI > 12 años: 2000 mg CAZ/500 mg AVI

3.3 Riesgo de sesgo de artículos incluidos

La figura 2 corresponde a un gráfico de barras que representa una evaluación del riesgo de sesgo de estudios incluidos en la revisión sistemática, utilizando la herramienta ROB2. Cada barra horizontal se refiere a un componente específico de riesgo de sesgo y está segmentada en colores que indican el nivel de riesgo: verde para bajo riesgo de sesgo, amarillo para riesgo de sesgo incierto, y rojo para alto riesgo de sesgo. La longitud de cada segmento de color refleja la proporción de ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) que caen en cada categoría de riesgo para ese dominio específico. En términos generales se puede observar que los estudios muestran alto riesgo de sesgo y algunas preocupaciones.

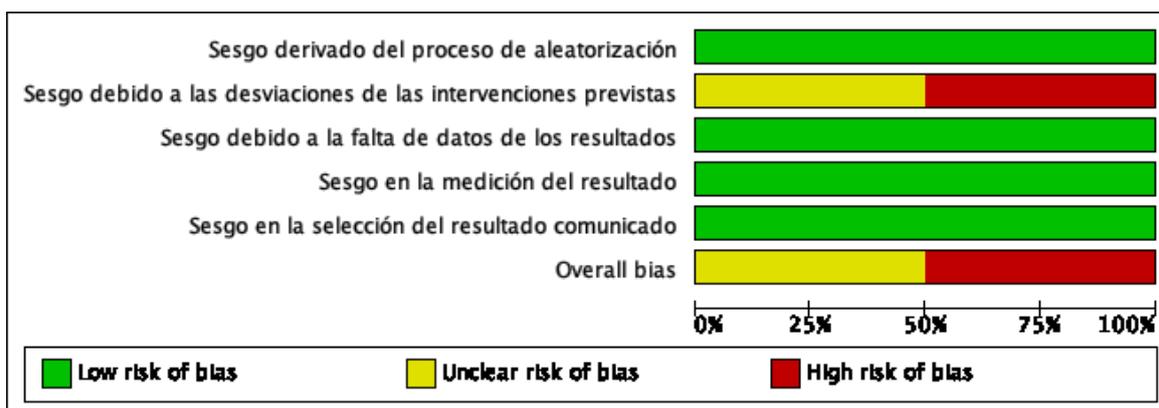


Figura. 2. Gráfico de barras de la evaluación del riesgo de sesgo

La figura 3 muestra el riesgo de sesgo para estudios individuales. Cada fila representa un estudio específico y cada columna representa las diferentes áreas evaluadas para el riesgo de sesgo: sesgo surgido del proceso de aleatorización, sesgo debido a desviaciones de las intervenciones previstas, sesgo debido a datos de resultados faltantes, sesgo en la medición del resultado, sesgo en la selección del resultado reportado y un juicio general sobre el sesgo.

	Sesgo derivado del proceso de aleatorización	Sesgo debido a las desviaciones de las intervenciones previstas	Sesgo debido a la falta de datos de los resultados	Sesgo en la medición del resultado	Sesgo en la selección del resultado comunicado	Overall bias
Bradley J 2019	+	?	+	+	+	?
Dalje N 2014	+	-	+	+	+	-
Lee J 2021	+	-	+	+	+	-
Pogorelec Z 2019	+	?	+	+	+	?

Figura. 3. Riesgo de sesgo de estudios individuales

La evaluación de los estudios muestra variabilidad en el riesgo de sesgo:

Bradley J 2019: Muestra un bajo riesgo en la mayoría de las categorías excepto en el sesgo debido a las desviaciones de las intervenciones previstas donde el riesgo es incierto.

Dalje N 2014: Tiene un alto riesgo de sesgo en la categoría relacionada a las desviaciones de las intervenciones previstas, pero bajo riesgo en las demás categorías.

Lee J 2021: Presenta un bajo riesgo de sesgo en todas las categorías excepto en la categoría relacionada a las desviaciones de las intervenciones previstas, donde el riesgo es alto.

Pogorelic Z 2019: Exhibe un riesgo incierto en la categoría relacionada a las desviaciones de las intervenciones previstas, mientras que en las demás categorías tiene un bajo riesgo.

El sesgo general (Overall bias) para cada estudio se muestra en la última columna y varía entre los estudios. Los resultados indican una mezcla de incierto y alto riesgo de sesgo en los estudios evaluados.

Síntesis de datos

Infección de Sitio Operatorio (ISO)

La figura 4 muestra un forest plot que Incluye la síntesis de tres estudios, donde el número de eventos y tamaño de muestra global por grupo de monoterapia ATB y terapia múltiple ATB fue de 6/175 y 8/174 respectivamente. La estimación global, representada por el diamante al pie del gráfico, cruza la línea de no efecto, con un RR = 0,76 IC 95% [0,28 – 2,06], indicando que no hay una diferencia significativa entre las terapias para prevenir ISO en la población de niños con apendicitis aguda complicada. El gráfico muestra una baja heterogeneidad ($I^2 = 0\%$), lo que significa que la variabilidad entre los resultados de los estudios puede ser atribuida al azar más que a diferencias verdaderas en la efectividad de las intervenciones o en las poblaciones de estudio. Finalmente, el test para el efecto global tiene un valor p de 0.59, indicando que la diferencia global entre la monoterapia y la terapia múltiple antibiótica en términos de incidencia de ISO no es estadísticamente significativa.

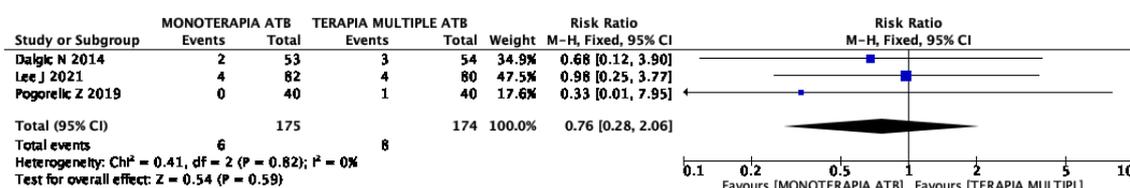


Figura 4. Efecto de la Monoterapia ATB comparada con la Terapia Múltiple ATB en la incidencia de ISO

Absceso Intraabdominal (AIA)

La figura 5 proporciona una comparación de la incidencia de absceso intraabdominal (AIA) entre pacientes tratados con monoterapia antibiótica y aquellos con terapia múltiple. El metaanálisis incluye tres estudios, con un total de 175 pacientes en el grupo de monoterapia y 174 en el de terapia múltiple. Los resultados muestran un RR = 0.24, IC 95% [0.10 - 0.55], lo que indica una reducción estadísticamente significativa en la incidencia de AIA a favor de la monoterapia antibiótica. Este resultado es respaldado por un p-valor de 0.0009 para la prueba de efecto global, confirmando que la diferencia es estadísticamente significativa. La heterogeneidad entre los estudios es insignificante ($I^2 = 0\%$; $p = 0.93$), lo que sugiere que los efectos estimados son consistentes a través de los estudios incluidos.

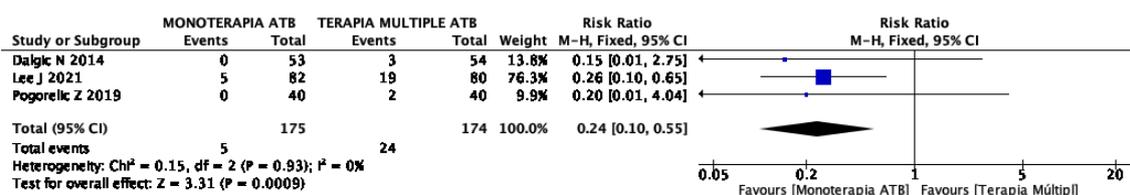


Figura 5. Efecto de la Monoterapia ATB comparada con la Terapia Múltiple ATB en la incidencia de AIA

Efectos adversos

La figura 6 proporciona un forest plot que examina la incidencia de efectos adversos en pacientes tratados con monoterapia antibiótica versus terapia múltiple. Incluye dos estudios, con 104 pacientes en el grupo de monoterapia y 141 en el grupo de terapia múltiple. Se observa un RR = 0.38, IC 95% [0.07 - 2.02], indicando una tendencia que favorece a la monoterapia en términos de menores efectos adversos, aunque esta diferencia no es estadísticamente significativa, dado que el intervalo de confianza cruza la línea de no efecto (RR=1) y el p-valor para el efecto global es de 0.26. La homogeneidad entre los estudios es alta, con un I^2 de 0% y un p-valor para la heterogeneidad de 0.58, lo que indica que no hay variabilidad significativa en los efectos estimados entre los estudios.

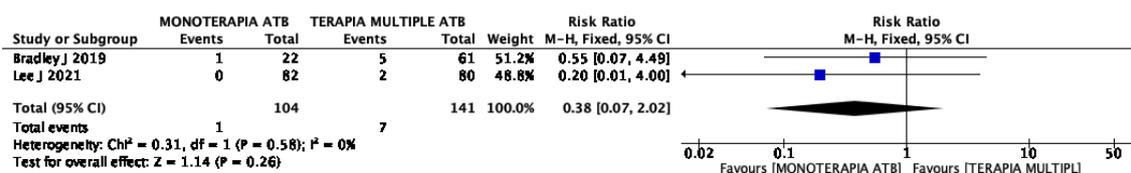


Figura 6. Efecto de la Monoterapia ATB comparada con la Terapia Múltiple ATB en la incidencia de efectos adversos

Estancia hospitalaria

Este forest plot compara la duración de la estancia hospitalaria entre pacientes tratados con monoterapia antibiótica y aquellos con terapia múltiple antibiótica a través de dos estudios. Los resultados muestran una diferencia de medias ponderada (Weighted Mean Difference, WMD) global de -1.13 días, lo que sugeriría una estancia hospitalaria más corta en el grupo de monoterapia, pero el IC 95% [-4.14 - 1.88] incluye el cero, indicando que esta diferencia no es estadísticamente significativa. La heterogeneidad es alta ($I^2 = 97\%$), lo cual indica diferencias sustanciales en los resultados entre los estudios, y esto es apoyado por un p-valor menor a 0.00001 en la prueba de heterogeneidad. El test para el efecto global tiene un p-valor de 0.46, reafirmando la falta de evidencia de una diferencia significativa en la duración de la estancia hospitalaria entre los dos regímenes de tratamiento en los estudios incluidos en el análisis.

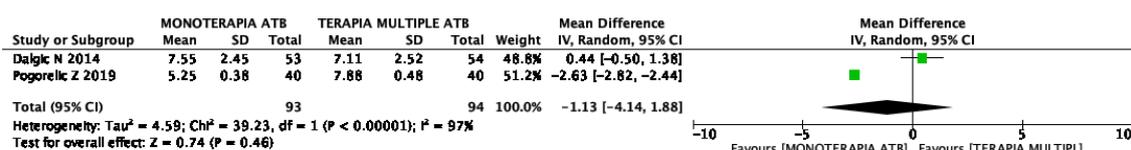


Figura 7. Efecto de la Monoterapia ATB comparada con la Terapia Múltiple ATB en la estancia hospitalaria

IV. DISCUSIÓN

La apendicitis aguda perforada en niños conlleva una serie de complicaciones postoperatorias y para evitar algunas de ellas como las infecciones de la herida operatoria y los abscesos intraabdominales, aparte del cuidado quirúrgico, se utilizan estrategias de tratamiento antibiótico. El tratamiento de la apendicitis pediátrica sigue avanzando con el desarrollo de algoritmos de tratamiento basados en la evidencia y un cambio reciente hacia enfoques de tratamiento centrados en el paciente, con la finalidad de reducir las tasas de complicaciones y minimizar la utilización de recursos sanitarios (24).

La revisión sistemática y metaanálisis realizados en este estudio tuvieron como objetivo evaluar y comparar la eficacia y seguridad de la monoterapia antibiótica frente a la terapia antibiótica múltiple en el tratamiento postoperatorio de pacientes pediátricos con apendicitis perforada. El proceso de selección resultó en la inclusión de cuatro ensayos clínicos aleatorizados, proporcionando una base sólida para el análisis. Sin embargo, el riesgo general de sesgo en estos estudios fue preocupante, con algunos dominios mostrando un riesgo alto o incierto.

En cuanto a los resultados clínicos, el metaanálisis no encontró una diferencia significativa en la incidencia de infección del sitio operatorio entre los grupos de monoterapia y terapia múltiple, lo que indica una efectividad comparable para prevenir esta complicación. Sin embargo, la incidencia de absceso intraabdominal favoreció significativamente a la monoterapia antibiótica, sugiriendo su superioridad en la mitigación de esta complicación específica. En este sentido, una revisión sistemática realizada por Wang C et al (14), al evaluar cinco estudios entre ECAs y Cohortes, encontraron estimaciones agrupadas que revelaron que el tratamiento antibiótico secuencial IV/VO no aumentaba el riesgo ni para el absceso postoperatorio, ni para la infección de la herida operatoria; cabe destacar que ambos grupos de tratamiento recibieron terapia múltiple, sin embargo uno de ellos rotó a tratamiento por vía oral; un ensayo clínico realizado por Arnold M et al (25), en el que comparó dos esquemas, uno secuencial

(IV/VO) y el otro solo IV, el primero con dos antibióticos y el segundo con solo un antibiótico, reportaron incidencias de absceso intraabdominal (8.1% vs 11,6%) e ISO (5,3% vs 2,3%) respectivamente, aunque estas diferencias no resultaron significativas.

Nuestros resultados apoyan un régimen antibiótico más simple, disminuyendo el riesgo de abscesos intraabdominales de manera significativa, no así la infección de sitio operatorio, esta última probablemente por el acceso laparoscópico en la gran mayoría.

En cuanto a los efectos adversos, aunque hubo una tendencia a favor de la monoterapia en términos de menor incidencia, la diferencia no fue estadísticamente significativa. Esto enfatiza el perfil de seguridad general de ambos enfoques de tratamiento, sin evidencia clara de un aumento del daño asociado con cualquiera de los regímenes.

Interesantemente, la duración de la estancia hospitalaria no difirió significativamente entre los grupos de monoterapia y terapia múltiple, a pesar de las expectativas de que un régimen más simple podría conducir a hospitalizaciones más cortas; algo similar fue reportado por St Peter S et al (26), en el que comparó dos esquemas de tratamiento, uno con dos y otro con tres antibióticos; la estancia hospitalaria no tuvo una diferencia significativa. Aunque podríamos inferir que un tratamiento más simple podría beneficiarse de una estancia más corta, no fue así; esta discrepancia subraya la naturaleza multifactorial de la duración de la estancia hospitalaria, influenciada por diversos factores clínicos y logísticos más allá de la elección de antibióticos por sí sola.

A pesar de los hallazgos prometedores, esta revisión sistemática y metaanálisis presenta algunas limitaciones que deben ser consideradas. En primer lugar, la cantidad limitada de ensayos clínicos aleatorizados incluidos podría afectar la generalización de los resultados. Además, aunque se realizaron esfuerzos exhaustivos para buscar estudios relevantes en múltiples bases de datos, es posible que algunos ensayos relevantes no hayan sido identificados. La heterogeneidad en los

regímenes de tratamiento, incluidos los tipos de antibióticos utilizados y las dosis administradas, podría haber influido en los resultados. Además, la evaluación del riesgo de sesgo reveló preocupaciones en varios estudios, lo que podría haber afectado la validez interna de los resultados. Por último, la mayoría de los estudios incluidos presentaban un tamaño de muestra relativamente pequeño, lo que podría limitar la precisión de las estimaciones de efecto. Estas limitaciones resaltan la necesidad de interpretar los resultados con precaución y subrayan la importancia de futuras investigaciones para abordar estas preocupaciones y fortalecer la evidencia disponible.

En términos generales, nuestros hallazgos sugieren que la monoterapia antibiótica es una opción de tratamiento viable y potencialmente ventajosa para la apendicitis perforada en pacientes pediátricos, especialmente debido a su capacidad para reducir la incidencia de absceso intraabdominal. Sin embargo, el proceso de toma de decisiones debe considerar los factores individuales del paciente, los patrones locales de resistencia a los antibióticos y la preferencia del clínico. Además, se justifican los esfuerzos para minimizar el sesgo y mejorar la calidad metodológica en futuros estudios para refinar aún más las recomendaciones de tratamiento y optimizar los resultados del paciente.

V. CONCLUSIONES

- El presente estudio evaluó y comparó la eficacia y seguridad de la monoterapia antibiótica en relación con la terapia múltiple antibiótica en el tratamiento de la apendicitis perforada en pacientes pediátricos, mediante una revisión sistemática y un metaanálisis de ensayos clínicos.
- Se identificaron inicialmente 552 registros, de los cuales se excluyeron duplicados (142) y luego se filtraron en base a los criterios de elegibilidad, seleccionando finalmente 4 ensayos clínicos aleatorizados para la revisión sistemática.
- Con relación a la evaluación del riesgo de sesgo, se encontró variabilidad en el riesgo de sesgo, con algunos estudios mostrando bajo riesgo en la mayoría de las categorías, mientras que otros tenían riesgo incierto o alto en ciertos dominios.
- Se incluyeron datos de 4 estudios en el metaanálisis. Se encontró que la monoterapia antibiótica redujo significativamente la incidencia de absceso intraabdominal (RR = 0.24, IC 95% [0.10 - 0.55]). Sin embargo, no hubo diferencias significativas en la incidencia de infección de sitio operatorio, efectos adversos o duración de la estancia hospitalaria entre los dos tratamientos.
- Se revisaron los eventos adversos asociados en dos estudios, con un total de 104 pacientes en el grupo de monoterapia y 141 en el grupo de terapia múltiple. Aunque hubo una tendencia a menores efectos adversos en el grupo de monoterapia, esta diferencia no fue estadísticamente significativa (RR = 0.38, IC 95% [0.07 - 2.02]).

VI. RECOMENDACIONES

En base a los hallazgos de esta revisión sistemática y metaanálisis, es razonable considerar la monoterapia antibiótica como una opción terapéutica eficaz y segura para el tratamiento de la apendicitis perforada en pacientes pediátricos, especialmente debido a su capacidad para reducir significativamente la incidencia de absceso intraabdominal en comparación con la terapia múltiple antibiótica.

Sin embargo, es importante tener en cuenta que no se observaron diferencias significativas en la incidencia de infección de sitio operatorio, efectos adversos o duración de la estancia hospitalaria entre los dos tratamientos. Por lo tanto, se recomienda que la elección entre monoterapia y terapia múltiple se base en consideraciones individuales del paciente, como la gravedad de la enfermedad, la presencia de comorbilidades, la disponibilidad de recursos y las preferencias del paciente y del médico.

Además, se necesitan más estudios clínicos bien diseñados y de alta calidad para confirmar estos hallazgos y establecer pautas de tratamiento más claras y precisas.

VII. REFERENCIAS:

1. Perez KS, Allen SR. Complicated appendicitis and considerations for interval appendectomy. *JAAPA Off J Am Acad Physician Assist.* 2018;31(9):35-41.
2. Mohammed AA, Ghazi DY, Arif SH. Ingested metallic foreign body impacted in the vermiform appendix presenting as acute appendicitis: Case report. *Int J Surg Case Rep.* 2019;57:201-4.
3. Packard E, Groff A, Shahid Z, Sahu N, Jain R. A 'Bit' of Appendicitis: A Case of a Foreign Object in the Adult Appendix. *Cureus [Internet].* 24 de mayo de 2019 [citado 26 de noviembre de 2023]; Disponible en: <https://www.cureus.com/articles/20076-a-bit-of-appendicitis-a-case-of-a-foreign-object-in-the-adult-appendix>
4. Smith LE, Levy AP. Ischemic appendicitis due to pelvic adhesions: a case report. *J Surg Case Rep.* 2020;2020(4):rjaa055.
5. Hajibandeh S, Hajibandeh S, Hobbs N, Mansour M. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts acute appendicitis and distinguishes between complicated and uncomplicated appendicitis: A systematic review and meta-analysis. *Am J Surg.* 2020;219(1):154-63.
6. Young KA, Neuhaus NM, Fluck M, Blansfield JA, Hunsinger MA, Shabahang MM, et al. Outcomes of complicated appendicitis: Is conservative management as smooth as it seems? *Am J Surg.* 2018;215(4):586-92.
7. Prada Arias M, Gómez Veiras J, Aneiros Castro B, Rodríguez Iglesias P, Fernández Eire P, Montero Sánchez M. Postoperative hyperlipasemia in perforated appendicitis in children. *Cirugia Pediatr Organo Of Soc Espanola Cirugia Pediatr.* 2022;35(4):160-4.
8. Almström M, Svensson JF, Patkova B, Svenningsson A, Wester T. In-hospital Surgical Delay Does Not Increase the Risk for Perforated Appendicitis in Children: A Single-center Retrospective Cohort Study. *Ann Surg.* 2017;265(3):616-21.
9. Ceresoli M, Tamini N, Gianotti L, Braga M, Nespoli L. Are endoscopic loop ties safe even in complicated acute appendicitis? A systematic

- review and meta-analysis. *Int J Surg*. 2019;68:40-7.
10. Hansen LW, Dolgin SE. Trends in the Diagnosis and Management of Pediatric Appendicitis. *Pediatr Rev*. 1 de febrero de 2016;37(2):52-8.
 11. Turner SA, Jung HS, Scarborough JE. Utilization of a specimen retrieval bag during laparoscopic appendectomy for both uncomplicated and complicated appendicitis is not associated with a decrease in postoperative surgical site infection rates. *Surgery*. 2019;165(6):1199-202.
 12. van den Boom AL, de Wijkerslooth EML, Wijnhoven BPL. Systematic Review and Meta-Analysis of Postoperative Antibiotics for Patients with a Complex Appendicitis. *Dig Surg*. 2019;37(2):101-10.
 13. Daskalakis K, Juhlin C, Pålman L. The use of pre- or postoperative antibiotics in surgery for appendicitis: a systematic review. *Scand J Surg SJS Off Organ Finn Surg Soc Scand Surg Soc*. 2014;103(1):14-20.
 14. Wang C, Li Y, Ji Y. Intravenous versus intravenous/oral antibiotics for perforated appendicitis in pediatric patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pediatr*. 2019;19(1):407.
 15. Chun SJ, Kim DY, Kim SC, Namgoong JM. Postoperative Monotherapy with Piperacillin-Tazobactam versus Multidrug Therapy with Cefotaxime and Metronidazole for Perforated Appendicitis in Children: A Case-Control Study. *J Korean Assoc Pediatr Surg*. 2015;28-31.
 16. Pogorelić Z, Silov N, Jukić M, Elezović Baloević S, Poklepović Peričić T, Jerončić A. Ertapenem Monotherapy versus Gentamicin Plus Metronidazole for Perforated Appendicitis in Pediatric Patients. *Surg Infect*. 2019;20(8):625-30.
 17. Goldin AB, Sawin RS, Garrison MM, Zerr DM, Christakis DA. Aminoglycoside-based triple-antibiotic therapy versus monotherapy for children with ruptured appendicitis. *Pediatrics*. 2007;119(5):905-11.
 18. Nadler EP, Reblock KK, Ford HR, Gaines BA. Monotherapy versus multi-drug therapy for the treatment of perforated appendicitis in children. *Surg Infect*. 2003;4(4):327-33.
 19. Lee J, Garvey EM, Bundrant N, Hargis-Villanueva A, Kang P, Osuchukwu O, et al. IMPACT (Intravenous Monotherapy for Postoperative Perforated Appendicitis in Children Trial): Randomized

- Clinical Trial of Monotherapy Versus Multi-drug Antibiotic Therapy. *Ann Surg.* 2021;274(3):406-10.
20. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372:n71.
 21. RoB 2: A revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials | Cochrane Bias [Internet]. [citado 9 de abril de 2023]. Disponible en: <https://methods.cochrane.org/bias/resources/rob-2-revised-cochrane-risk-bias-tool-randomized-trials>
 22. Dalgic N, Karadag CA, Bayraktar B, Sancar M, Kara O, Pelit S, et al. Ertapenem versus standard triple antibiotic therapy for the treatment of perforated appendicitis in pediatric patients: a prospective randomized trial. *Eur J Pediatr Surg Off J Austrian Assoc Pediatr Surg Al Z Kinderchir.* 2014;24(5):410-8.
 23. Bradley JS, Broadhurst H, Cheng K, Mendez M, Newell P, Prchlik M, et al. Safety and Efficacy of Ceftazidime-Avibactam Plus Metronidazole in the Treatment of Children ≥ 3 Months to < 18 Years With Complicated Intra-Abdominal Infection: Results From a Phase 2, Randomized, Controlled Trial. *Pediatr Infect Dis J.* 2019;38(8):816-24.
 24. Gil LA, Deans KJ, Minneci PC. Appendicitis in Children. *Adv Pediatr.* 2023;70(1):105-22.
 25. Arnold MR, Wormer BA, Kao AM, Klima DA, Colavita PD, Cospes GH, et al. Home intravenous versus oral antibiotics following appendectomy for perforated appendicitis in children: a randomized controlled trial. *Pediatr Surg Int.* 2018;34(12):1257-68.
 26. St Peter SD, Tsao K, Spilde TL, Holcomb GW, Sharp SW, Murphy JP, et al. Single daily dosing ceftriaxone and metronidazole vs standard triple antibiotic regimen for perforated appendicitis in children: a prospective randomized trial. *J Pediatr Surg.* 2008;43(6):981-5.

VIII. ANEXOS

ANEXO 1: EXPRESIÓN DE BÚSQUEDA

P: ("Pediatric patients" OR "children" OR "child" OR "pediatrics" OR "infants" OR "adolescents") AND ("Perforated appendicitis" OR "Complicated appendicitis" OR "Ruptured Appendicitis")

I: ("Antibiotic monotherapy" OR "Single antibiotic" OR "Intravenous single antibiotic")

C: ("Multiple antibiotic therapy" OR "Combination therapy" OR "Multiple antibiotics" OR "Combined antibiotics")

O: ("Postoperative complications" OR "Treatment success rates" OR "Length of hospital stay" OR "Antibiotic treatment failures" OR "Fever resolution" OR "Adverse events" OR "Safety").

PubMed

((("paediatrics"[All Fields] OR "pediatrics"[MeSH Terms] OR "pediatrics"[All Fields] OR "paediatric"[All Fields] OR "pediatric"[All Fields]) AND "patient*"[All Fields]) OR ("child"[MeSH Terms] OR "child"[All Fields] OR "children"[All Fields] OR "child s"[All Fields] OR "children s"[All Fields] OR "childrens"[All Fields] OR "childs"[All Fields]) OR ("child"[MeSH Terms] OR "child"[All Fields] OR "children"[All Fields] OR "child s"[All Fields] OR "children s"[All Fields] OR "childrens"[All Fields] OR "childs"[All Fields]) OR "pediatric*"[All Fields] OR "infant*"[All Fields] OR "adolescent*"[All Fields]) AND ("appendicitis"[MeSH Terms] OR "appendicitis"[All Fields] OR ("perforated"[All Fields] AND "appendicitis"[All Fields]) OR "perforated appendicitis"[All Fields] OR (("complicances"[All Fields] OR "complicate"[All Fields] OR "complicated"[All Fields] OR "complicates"[All Fields] OR "complicating"[All Fields] OR "complication"[All Fields] OR "complication s"[All Fields] OR "complications"[MeSH Subheading] OR "complications"[All Fields]) AND ("appendical"[All Fields] OR "appendicitis"[MeSH Terms] OR "appendicitis"[All Fields])) OR ("appendicitis"[MeSH Terms] OR "appendicitis"[All Fields] OR

("ruptured"[All Fields] AND "appendicitis"[All Fields]) OR "ruptured appendicitis"[All Fields]) AND (((("anti bacterial agents"[Pharmacological Action] OR "anti bacterial agents"[MeSH Terms] OR ("anti bacterial"[All Fields] AND "agents"[All Fields]) OR "anti bacterial agents"[All Fields] OR "antibiotic"[All Fields] OR "antibiotics"[All Fields] OR "antibiotic s"[All Fields] OR "antibiotical"[All Fields]) AND ("monotherapies"[All Fields] OR "monotherapy"[All Fields])) OR (("single person"[MeSH Terms] OR ("single"[All Fields] AND "person"[All Fields]) OR "single person"[All Fields] OR "single"[All Fields] OR "singles"[All Fields]) AND ("anti bacterial agents"[Pharmacological Action] OR "anti bacterial agents"[MeSH Terms] OR ("anti bacterial"[All Fields] AND "agents"[All Fields]) OR "anti bacterial agents"[All Fields] OR "antibiotic"[All Fields] OR "antibiotics"[All Fields] OR "antibiotic s"[All Fields] OR "antibiotical"[All Fields])) OR ((("intravenous"[All Fields] OR "intravenously"[All Fields] OR "intravenous"[All Fields] OR "intravenously"[All Fields]) AND ("single person"[MeSH Terms] OR ("single"[All Fields] AND "person"[All Fields]) OR "single person"[All Fields] OR "single"[All Fields] OR "singles"[All Fields]) AND ("anti bacterial agents"[Pharmacological Action] OR "anti bacterial agents"[MeSH Terms] OR ("anti bacterial"[All Fields] AND "agents"[All Fields]) OR "anti bacterial agents"[All Fields] OR "antibiotic"[All Fields] OR "antibiotics"[All Fields] OR "antibiotic s"[All Fields] OR "antibiotical"[All Fields])) OR ((("mouth"[MeSH Terms] OR "mouth"[All Fields] OR "oral"[All Fields]) AND ("single person"[MeSH Terms] OR ("single"[All Fields] AND "person"[All Fields]) OR "single person"[All Fields] OR "single"[All Fields] OR "singles"[All Fields]) AND ("anti bacterial agents"[Pharmacological Action] OR "anti bacterial agents"[MeSH Terms] OR ("anti bacterial"[All Fields] AND "agents"[All Fields]) OR "anti bacterial agents"[All Fields] OR "antibiotic"[All Fields] OR "antibiotics"[All Fields] OR "antibiotic s"[All Fields] OR "antibiotical"[All Fields]))) AND (((("multiple"[All Fields] OR "multiples"[All Fields]) AND ("anti bacterial agents"[Pharmacological Action] OR "anti bacterial agents"[MeSH Terms] OR ("anti bacterial"[All Fields] AND "agents"[All Fields]) OR "anti bacterial agents"[All Fields] OR "antibiotic"[All Fields] OR "antibiotics"[All Fields] OR "antibiotic s"[All Fields] OR "antibiotical"[All

Fields]) AND ("therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields] OR "therapies"[All Fields] OR "therapy"[MeSH Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "therapy s"[All Fields] OR "therapys"[All Fields])) OR ("combined modality therapy"[MeSH Terms] OR ("combined"[All Fields] AND "modality"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "combined modality therapy"[All Fields] OR ("combination"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "combination therapy"[All Fields]) OR (("multiple"[All Fields] OR "multiples"[All Fields]) AND ("anti bacterial agents"[Pharmacological Action] OR "anti bacterial agents"[MeSH Terms] OR ("anti bacterial"[All Fields] AND "agents"[All Fields]) OR "anti bacterial agents"[All Fields] OR "antibiotic"[All Fields] OR "antibiotics"[All Fields] OR "antibiotic s"[All Fields] OR "antibiotical"[All Fields])) OR (("combinable"[All Fields] OR "combined"[All Fields] OR "combination"[All Fields] OR "combinational"[All Fields] OR "combinations"[All Fields] OR "combinative"[All Fields] OR "combine"[All Fields] OR "combined"[All Fields] OR "combines"[All Fields] OR "combining"[All Fields]) AND ("anti bacterial agents"[Pharmacological Action] OR "anti bacterial agents"[MeSH Terms] OR ("anti bacterial"[All Fields] AND "agents"[All Fields]) OR "anti bacterial agents"[All Fields] OR "antibiotic"[All Fields] OR "antibiotics"[All Fields] OR "antibiotic s"[All Fields] OR "antibiotical"[All Fields]))))

Scopus

(TITLE-ABS-KEY ("Pediatric patients" OR "children" OR "child" OR "pediatrics" OR "infants" OR "adolescents") AND TITLE-ABS-KEY ("Perforated appendicitis" OR "Complicated appendicitis" OR "Ruptured Appendicitis") AND TITLE-ABS-KEY ("antibiotics" OR "anti-bacterial agents" OR "anti-infective agents") AND TITLE-ABS-KEY ("postoperative period" OR "postoperative care"))

Web of Science

Embase

('child'/exp OR 'child' OR 'children') AND ('appendix perforation'/exp OR 'acute perforated appendicitis' OR 'appendiceal perforation' OR 'appendiceal rupture' OR 'appendicitis perforata' OR 'appendicitis perforation' OR 'appendicitis, perforated' OR 'appendicular perforation' OR 'appendicular rupture' OR 'appendix perforation' OR 'appendix rupture' OR 'perforated appendicitis') AND ('antibiotic agent'/exp OR 'antibiotic' OR 'antibiotic agent' OR 'antibiotic combination' OR 'antibiotic drug' OR 'antibiotic ointment' OR 'antibiotic residue' OR 'antibiotic spectrum' OR 'antibiotics' OR 'antibiotics and their derivatives' OR 'antibiotics, combined' OR 'antibiotics, folate antagonists' OR 'antibiotics, miscellaneous' OR 'antibiotics, nitrofurans' OR 'antibiotics, oxalodiones' OR 'combined antibiotic') AND ('postoperative period'/exp OR 'post-operative period' OR 'post-operative phase' OR 'post-surgery period' OR 'post-surgical period' OR 'postoperative period' OR 'postoperative phase' OR 'postsurgery period' OR 'postsurgical period')

ANEXO 2: FLUJOGRAMA DE PRISMA 2020

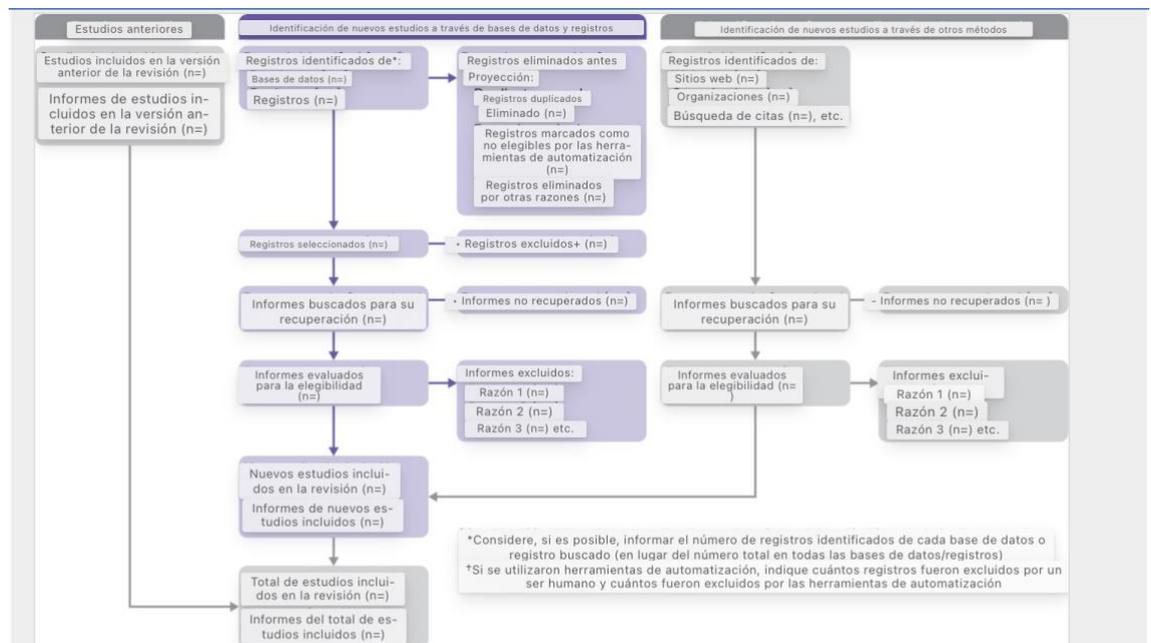
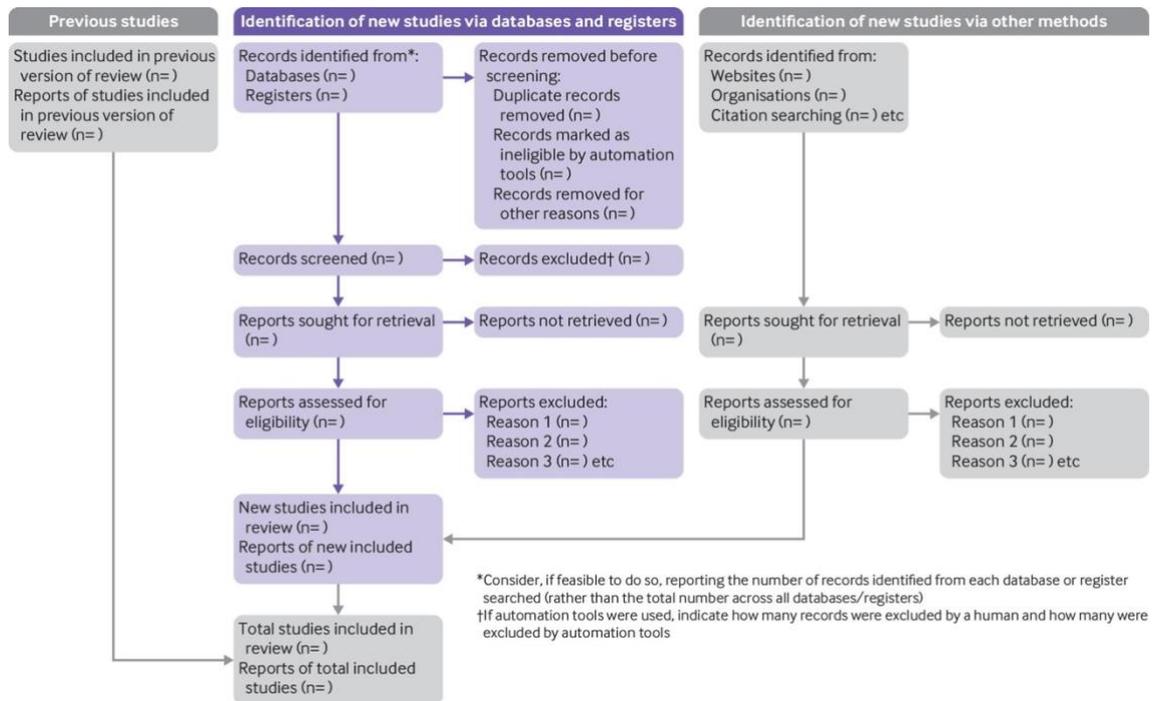


Fig 1

Plantilla de diagrama de flujo PRISMA 2020 para revisiones sistemáticas. El nuevo diseño está adaptado de los diagramas de flujo propuestos por Boers,⁵⁵ Mayo-Wilson et al.⁵⁶ y Stovold et al.⁵⁷. Las cajas en gris solo deben completarse si corresponde; de lo contrario, deben eliminarse del diagrama de flujo. Tenga en cuenta que un "informe" podría ser un artículo de revista, una preimpresión, un resumen de la conferencia, una entrada en el registro de estudio, un informe de estudio clínico, una disertación, un manuscrito no publicado, un informe del gobierno o cualquier otro documento que proporcione información relevante.

ANEXO 3: TABLAS DE EXTRACCIÓN DE DATOS

Tabla 1. ISO

Autor	Monoterapia ATB		Terapia múltiple ATB	
	Eventos	Pacientes	Eventos	Pacientes
Pogorelic Z; 2019(16)	0	40	1	40
Dalgic N et al; 2014(22)	2	53	3	54
Lee J; 2021(19)	4	82	4	80
Bradley J et al, 2019(23)	-	-	-	-

Tabla 2. Absceso intraabdominal

Autor	Monoterapia ATB		Terapia múltiple ATB	
	Eventos	Pacientes	Eventos	Pacientes
Pogorelic Z; 2019(16)	0	40	2	40
Dalgic N et al; 2014(22)	0	53	3	54
Lee J; 2021(19)	5	82	19	80
Bradley J et al, 2019(23)	-	-	-	-

Tabla 3. Efectos adversos

Autor	Monoterapia ATB		Terapia múltiple ATB	
	Eventos	Pacientes	Eventos	Pacientes
Pogorelic Z; 2019(16)	-	-	-	-
Dalgic N et al; 2014(22)	-	-	-	-
Lee J; 2021(19)	0	82	2	80
Bradley J et al, 2019(23)	1	22	5	61

Tabla 4. Estancia hospitalaria

Autor	Monoterapia ATB			Terapia múltiple ATB		
	\bar{x}	DS	Pacientes	\bar{x}	DS	Pacientes
Pogorelic Z; 2019(16)	5.25	0.38	40	7.88	0.48	40
Dalgic N et al; 2014(22)	7.55	2.45	53	7.11	2.52	54
Lee J; 2021(19)	5.4	-	82	6.2	-	80
Bradley J et al, 2019(23)	-	-	-	-	-	-