

¿Existe evidencia suficiente para apoyar el tratamiento de pacientes seleccionados con apendicitis aguda exclusivamente con antibióticos?

Aranda Narváez, J. M.; González Sánchez, A. J.; Montiel Casado, M. C.; Titos García, A.; Santoyo Santoyo, J.

Unidad de Trauma y Cirugía de Urgencias. Unidad de Gestión Clínica de Cirugía General, Digestiva y Trasplante Hospital Regional Universitario de Málaga

Resumen

La apendicectomía continúa siendo la alternativa terapéutica más aceptada para la apendicitis. Sin embargo, existe cada vez una mayor aportación a la literatura científica en relación con la posibilidad de tratamiento exclusivo con antibióticos de casos y pacientes seleccionados, excluyendo formas perforadas o con peritonitis que continúan teniendo que ser operadas inmediatamente.

En formas no complicadas, existen ensayos prospectivos randomizados y meta-análisis que comparan ambas modalidades de tratamiento. Un alto porcentaje de efectividad y unos resultados favorables en parámetros como complicaciones, control del dolor e incluso costes ha hecho que podamos pensar que los antibióticos podrían tener su papel como tratamiento de primera línea. Tras un tratamiento conservador exitoso no es necesaria la apendicectomía posterior, pues aunque el porcentaje de recurrencias no es desdeñable generalmente son de menor complejidad clínica. A pesar de todo, las deficiencias metodológicas y la heterogeneidad entre estudios hacen que todavía no se acepte esta hipótesis de forma general. Problemas como el de la infertilidad de mujeres jóvenes o la posibilidad de tumores inadvertidos continúan manteniendo vivo el debate.

En el caso de la apendicitis evolucionada con absceso o flemón, la cirugía con frecuencia es agresiva y conlleva una elevada morbilidad. En este contexto un tratamiento conservador con antibióticos, con o sin drenaje percutáneo se asocia a un descenso de las complicaciones, una menor tasa de infección de sitio quirúrgico (tanto parietal como intraabdominal) y una menor frecuencia de íleo postoperatorio. Sin embargo, en este supuesto la evidencia procede de estudios no randomizados, frecuentemente retrospectivos con una muestra pequeña. La opinión más generalizada es que la apendicectomía diferida no es absolutamente necesaria.

En este artículo se revisa la evidencia disponible en relación con el manejo no operatorio de la apendicitis.

Introducción

La apendicitis aguda (AA) es la causa más frecuente de abdomen agudo en pacientes jóvenes, con una riesgo de padecerla a lo largo de la vida de un 7-8%. La apendicectomía ha sido desde su descripción inicial por McBurney el tratamiento de elección. Aunque constituye un procedimiento habitualmente sencillo con buenos resultados, como cualquier técnica puede asociar determinada morbilidad, que en el caso de la apendicectomía básicamente son la infección de sitio quirúrgico (parietal e intraabdominal) y la oclusión de intestino delgado (en ocasiones años después de la cirugía inicial). Se asume que la morbimortalidad global postapendicectomía es de un 10-19%

y 0,07-0,7% en casos sin perforación y un 30% y 0,5-2,4% en casos con AA perforativa, respectivamente. Se ha escrito incluso que el riesgo de mortalidad de un paciente sometido a apendicectomía, incluso en casos de apéndice normal, se incrementa hasta 7 veces con respecto a la de la población normal [1, 2].

Mientras tanto, desde la segunda mitad del siglo XX han aparecido diferentes publicaciones que tratan de avalar el tratamiento antibiótico en la AA [3, 4]. Entre ellos resultan especialmente interesantes los que describen la aplicación de este tratamiento en contextos sin recursos quirúrgicos, como submarinos o barcos [5, 6]. Y se ha demostrado que el empleo de antibióticos permite diferir algunas horas la indicación de apendicectomía con seguridad [7].

Este interés por los antibióticos como línea de tratamiento de la AA es creciente, y coincide con mejoras diagnósticas que permiten excluir con eficacia formas perforadas o con peritonitis que deban ser operadas inmediatamente. Excluyendo estas dos formas de presentación, los antibióticos pueden indi-

Correspondencia: José Manuel Aranda Narváez. Secretaría de Cirugía General, Digestiva y Trasplante. Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Av. Carlos Haya s/n. 29010, Málaga (josearanda68@telefonica.net).

carse en formas de AA no complicadas o en AA evolucionadas frecuentemente subclínicas con masa periapendicular (absceso o flemón). El propósito del presente artículo es revisar la evidencia disponible al respecto de la efectividad de los antibióticos en estas dos situaciones.

Antibióticos en apendicitis no complicada

La hipótesis más aceptada sobre la etiología de la AA es la obstrucción de la luz con progresivo edema y posterior cese del aporte sanguíneo que conduce a la isquemia y la perforación. La aplicación de los antibióticos en el contexto de la AA no complicada se basa en la posibilidad de frenar la progresión del proceso inflamatorio periapendicular, de igual manera que se hace en otras patologías como la diverticulitis, la enterocolitis neonatal, la colecistitis o la salpingitis. Alrededor del 80% de las AA cursan de forma no complicada, por lo que este tratamiento podría aplicarse a un amplio porcentaje de pacientes. Existen cada vez más aportaciones en la literatura sobre este supuesto[8]. Dejando aparte series de casos y estudios retrospectivos, se han publicado varios ensayos clínicos y meta-análisis que se resumen a continuación.

Ensayos clínicos randomizados

Los ensayos publicados comparando la terapia antibiótica con la apendicectomía en la AA no complicada y sus hallazgos más importantes se resumen en la tabla 1.

Los primeros estudios proceden de Suecia. Erikson et al [9] construyeron la primera aproximación mediante un ensayo clínico con 40 pacientes con AA de menos de 72 horas, 20 con antibióticos y 20 con apendicectomía convencional. Solo un paciente del grupo de antibióticos precisó cirugía urgente, y 7 pacientes presentaron recurrencia y precisaron cirugía posterior. El problema fundamental de este diseño es el escaso tamaño muestral.

En un ensayo multicéntrico, Styruud et al [10] aleatorizaron el tratamiento de 252 hombres entre 18 y 50 años de edad con AA, procedentes de 6 centros durante 3 años. 128 recibieron antibióticos y 124 cirugía urgente. La eficacia global del tratamiento antibiótico fue del 86%, no hubo diferencias en la tasa de perforación apendicular entre grupos y la tasa de complicaciones postapendicectomía fue similar a la tasa de recurrencias tras tratamiento antibiótico, concluyendo que podría tratarse la AA no complicada exclusivamente con antibióticos. La exclusión de las mujeres y un injustificado rango de edad son las limitaciones más acusadas de este diseño.

Hansson et al [11] incluyeron en su ensayo multicéntrico 369 pacientes, aleatorizando el tratamiento a antibióticos (202) o apendicectomía urgente (167) de acuerdo al carácter par o impar de su fecha de nacimiento. El problema principal de este estudio fue que permitió el cambio de grupo de acuerdo a diferentes criterios (preferencias del cirujano en base al estado del paciente, decisión del propio paciente...), lo que supuso que 106 pacientes finalmente se reubicaron en el otro grupo respecto al que se les había situado aleatoriamente, 96 desde antibióticos a cirugía y solo 10 desde apendicectomía a manejo no operatorio. Los pacientes con peor estado general fueron reubicados para cirugía urgente. Estadísticamente los

autores pretenden conseguir una solución únicamente parcial incluyendo un análisis por intención de tratar y otro por protocolo. La conclusión final de que el tratamiento antibiótico puede indicarse en la AA no complicada, pero está basada en el análisis por protocolo que compara la eficacia del tratamiento antibiótico y quirúrgico determinada por los autores (90,8% vs 89,2% respectivamente), lo que limita claramente la validez de este estudio. Este es el motivo de la exclusión de este ensayo de varios meta-análisis desarrollados con posterioridad.

El estudio francés de Vons et al [12] fue un diseño de no inferioridad desarrollado en seis centros parisinos, y quizá ha sido la aproximación más importante para examinar el verdadero papel de los antibióticos en la AA no complicada. Con unos rigurosos criterios de inclusión y realizando un TAC de confirmación diagnóstica, randomizaron 239 pacientes a recibir amoxicilina-clavulánico (120) o apendicectomía urgente (119). La variable resultado principal (peritonitis en los primeros 30 días tras iniciar la intervención) fue claramente favorable a la apendicectomía (8% vs 2%), y hasta un 37% de pacientes del grupo de antibióticos tuvieron que ser finalmente apendicectomizados. La conclusión de los autores es que los antibióticos no son inferiores a la apendicectomía en el tratamiento de la AA, y por tanto la cirugía debe continuar siendo el gold estándar.

Los últimos tres estudios tienen serios problemas metodológicos que limitan el peso de sus conclusiones. El estudio de Malik y Bari [13] fue retirado por los editores de la revista de publicación por contener párrafos completos de un artículo anteriormente publicado. El estudio de Turhan [14] no incluye una clara secuencia de aleatorización, y el estudio de Farahnak [15] está diseñado para evaluar diferencias entre el tratamiento antibiótico y el quirúrgico incluyendo el uso de la escala de Alvarado y su principal problema metodológico radica en el diseño del estudio en sí mismo.

Meta-análisis (MA)

Cuando solo se habían publicado los 3 ensayos suecos Varadhan et al [16] publicaron un MA en 2010. 661 pacientes con AA procedentes de los tres estudios se distribuyeron en los dos grupos de intervención, 350 tratados con antibióticos y 311 con apendicectomía. Con un análisis por intención de tratar, no hubo diferencias en cuanto a tasa de complicaciones y estancia, aunque sí una cierta tendencia estadística a favor de los antibióticos en relación a estos dos parámetros. Los antibióticos mostraron una tasa alta de fallo inicial y hasta un 15% de pacientes presentaron recurrencia. Su conclusión fue que la apendicectomía debía ser considerada el gold estándar en el tratamiento de la AA, pero abrían la puerta hacia explorar la posibilidad de considerar el manejo no operatorio de pacientes seleccionados.

Liu et al [17] publicaron en 2011 su MA incluyendo 3 estudios más que el publicado un año antes. Incluyeron 433 pacientes tratados con antibióticos y 768 con apendicectomía urgente, concluyendo que la tasa de complicaciones era significativamente mayor con cirugía. La tasa de fallo inicial y la recurrencia fueron bajas (7% y 14% respectivamente). La principal limitación de este estudio es la única consideración de una aproximación por protocolo al análisis de datos, lo que implica una clara influencia del crossover del estudio de Hans-

Tabla 1
Resumen de ensayos clínicos publicados que comparan antibióticos con apendicectomía en el tratamiento de la apendicitis no complicada

	<i>Eriksson et al</i>	<i>Styrud et al</i>	<i>Hansson et al</i>	<i>Vons et al</i>	<i>Malik and Bari</i>	<i>Turhan et al</i>
<i>País</i>	Suecia	Suecia	Suecia	Francia	India	Turquía
<i>Revista/Año</i>	Br J Surg 1995	World J Surg 2006	Br J Surg 2009	Lancet 2011	J Gastrointest Surg 2009 (retirado: 2011)	Ulus Travma Acil Cerrahi Derg 2009
<i>Multicéntrico</i>	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No
<i>Participantes y grupos (antibióticos/apendicectomía)</i>	40 (20/20)	252 (128/124) Hombres 18-50	369 (202/167)	239 (120/119)	80 (40/40)	290 (107/183)
<i>Randomización</i>	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	NS
<i>Diagnóstico</i>	Clínico; US universal y CRP	Clínico, CRP	Clínico, US selectiva y CT	Clínico, CT universal	Clínico con score de Alvarado modificado y CRP; US universal	Clínico con score de Alvarado modificado; US y CT en el grupo de antibióticos
<i>Antibióticos</i>	Cefotaxima y Tinidazol. Ofloxacino y Tinidazol al alta 8 días	Cefotaxima y Tinidazol. Ofloxacino y Tinidazol al alta 10 días.	Cefotaxima y Metronidazol. Ciprofloxacino y Metronidazol al alta 10 días.	Amoxicilina clavulánico intravenoso para pacientes con vómitos, oral para el resto. Mismotratamiento al alta 15 días.	Ciprofloxacino y Metronidazol. Ciprofloxacino y Tinidazol al alta 7 días	Ampicilina, Gentamicina y Metronidazol. Antibioterapia oral 10 días.
<i>Técnica de la apendicectomía (abierto/laparoscópica)</i>	—	A elección del cirujano; 94%/6%	A elección del cirujano	A elección del cirujano; 34,5%/65,5%	—	82%/18%
<i>Seguimiento (meses)</i>	Media 7	12	12	12	12	12
<i>Eficacia de la intervención</i>	ATB: 8/20 (40%) APP: 3/20 (15%)	ATB: 31/128 (24,2%) APP: 4/124 (3,2%)	ATB: 116/202 (57,4%) APP: 25/167 (15%)	ATB: 44/120 (36,7%) APP: 4/119 (3,5%)	ATB: 6/40 (15%) APP: 4/40 (10%)	ATB: 19/107 (17,8%)
<i>Complicaciones</i>	ATB: 0/20 APP: 2/20 (10%)	ATB: 4/128 (3,1%) APP: 17/124 (13,7%)	ATB: 52/202 (25,7%) APP: 58/167 (34,7%)	ATB: 5/120 (4,2%) APP: 3/119 (2,5%)	ATB: 0/40 APP: 3/40 (7,5%)	ATB: 4,67% APP: 4,37%
<i>Estancia</i>	ATB: 3,1±0,3 APP: 3,4±1,9	ATB: 3±1,4 APP: 2,6±1,2	ATB: 3 (0,1) APP: 3 (0,3)	ATB: 3,04±1,50 APP: 3,96±4,87	ATB: 2,3±0,3 APP: 1,2±2,1	ATB: 3,14±0,10 APP: 2,4±0,14
<i>Recurrencia (con antibióticos)</i>	7/20 (35%)	16/128 (12,5%)	14/202 (6,9%) (intención de tratar) 15/119 (12,6%) (por protocolo)	30/120 (25%)	4/40 (10%)	9/107 (8,4%)

CT: tomografía computerizada; US: ultrasonografía; CRP: proteína C reactiva; ATB: antibióticos; APP: apendicectomía

son. Además, este análisis incluye un estudio retrospectivo del propio autor.

Existe una revisión Cochrane de 2011 de Wilms et al [18], que incluye 5 estudios y excluyendo el de Hansson por sus claras limitaciones metodológicas. Sobre 901 pacientes (415 con antibióticos, 486 con apendicectomía), trabajaron sobre un supuesto de no inferioridad tratando de objetivar si el tratamiento antibiótico resultaba tan efectivo como la apendicectomía en recuperar pacientes en menos de dos semanas sin complicaciones mayores (incluyendo como tal la recurrencia en el primer año). Se realizó igualmente un análisis de complicaciones mayores y menores considerándolas como variables secundarias. El análisis del resultado principal objetivó un cumplimiento del mismo en el 73,4% de pacientes tratados con antibióticos y un 97,4% de pacientes en los que se indicó

la apendicectomía urgente, lo que por interpretación estadística hacía que no pudiese establecerse una conclusión firme en base a los resultados. Para las complicaciones mayores el resultado fue el mismo. La estancia hospitalaria fue sin embargo significativamente menor con apendicectomía. Los estudios incluidos no sobrepasaron un nivel de calidad metodológica leve o moderada, y la conclusión final fue que la cirugía debe continuarse considerando como el tratamiento de primera línea de la AA, aunque los antibióticos pueden emplearse con seguridad en condiciones específicas o pacientes inoperables.

Ansalconi et al [19] realizó su MA en 2012 con los tres estudios suecos y el estudio de Malik y Bari. Globalmente se incluyeron 390 pacientes tratados con antibióticos y 351 con apendicectomía, analizando los resultados con una aproximación por intención de tratar. La eficacia terapéutica de la

Tabla 2
MA publicados y principales resultados (tasa de éxito/fallo, complicaciones, estancia y recurrencia)

	<i>Varadhan et ál.</i>	<i>Liu et ál.</i>	<i>Wilms et ál.</i>	<i>Ansaloni et ál.</i>	<i>Mason et ál.</i>	<i>Varadhan et ál.</i>
<i>Revista/Año</i>	World J Surg 2010	Surgery 2011	Cochrane Database Syst Rev 2011	Dig Surg 2011	Surg Infect (Larchmt) 2012	BMJ 2012
<i>Estudios incluidos</i>	9, 10, 11	9, 10, 11, 13, 14	9, 10, 12, 13, 14	9, 10, 11, 13	9, 10, 11, 12, 13	9, 10, 11, 12
<i>Pacientes (antibióticos/apendicectomía)</i>	350 / 311	433 / 768	415 / 486	390 / 351	510 / 470	470 / 430
<i>Eficacia de la intervención</i>	Tasa de éxito: ATB: 238/350 (68%) APP: 279/311 (89,7%) (intención de tratar)	Tasa de fallo con ATB: 6,9±4,4% (por protocolo)	Tasa de éxito: ATB: 73,4% (62,7, 81,9) APP: 97,4% (94,4, 98,8) No concluyente	Tasa de éxito: ATB: 226/390 (58%) APP: 319/351 (90,8%) OR 6,01 (95%CI 4,27, 8,46)	Tasa de fallo: ATB: 205/510 (40%) APP: 40/470 (8,5%) OR 6,72 (95%CI 3,48, 12,99) (intención de tratar)	Tasa de éxito con ATB: 277/438 (63%) a un año
<i>Complicaciones</i>	Eventos: ATB: 57/350 (16,2%) APP: 77/311 (24,7%) OR 0,43 (95%CI 0,15-1,21)	Eventos: Incluyendo APP: ATB: 6,7±9,9% APP: 13,2±10,9% No incluyendo APP: ATB: 3,5±8,5% APP: 13,1±10,7% OR 0,31 (95%CI 0,19, 0,49)	Ausencia de complicación mayor (absceso, íleo, infección profunda, recurrencia, reintervención, perforación secundaria): ATB: 83,2% (72-90,5) APP: 97,1% (92,6-98,9) No concluyente	Eventos: ATB: 55/390 (14,1%) APP: 77/351 (22%) OR 1,92 (95%CI 1,30, 2,85)	Eventos: ATB: 60/510 (11,7%) APP: 83/470 (17,6%) OR 0,54 (95%CI 0,37, 0,78)	Eventos: ATB: 84/470 (17,8%) APP: 108/430 (25,1%) OR 0,69 (95%CI 0,54, 0,89)
<i>Estancia</i>	Diferencia de medias: 0,11 (95%CI -0,22, 0,43); n.s.	—	Diferencia de medias: Antibióticos: 2,85 Apendicectomía: 2,55 0,66 (95%CI 0,44, 0,87); p<0,00001 (a favor de la apendicectomía)	Diferencia de medias: 0,34 (95%CI -0,006, 0,73); n.s.	Diferencia de medias: 0,2 (95%CI -0,16, 0,56); n.s.	
<i>Recurrencia (con antibióticos)</i>	15%	14,2±10,6%	—	18,7%	19,2%	14,4%

OR: razón de riesgo; ATB: antibióticos; APP: apendicectomía; 95%CI: intervalo de confianza al 95%; n.s.: no significativo.

apendicectomía fue 6 veces mayor que la de los antibióticos, aunque con mayor frecuencia de complicaciones. La baja eficacia del tratamiento no operatorio y las recurrencias llevaron a los autores a concluir que no puede recomendarse éste como una adecuada alternativa a la cirugía.

Mason et al [20] incluyeron el estudio francés tras su publicación a los mismos estudios incluidos en el MA de Ansaloni, y publicaron su MA en 2012. Se incluyeron 980 pacientes, 510 con antibióticos y 470 con apendicectomía, y consideraron 7 variables resultado: complicaciones, fallo de tratamiento en la primera hospitalización, fallo de tratamiento global, estancia, utilización de medicación analgésica, duración del dolor y control total de la sintomatología. Aunque los resultados fueron favorables al tratamiento antibiótico en cuanto a complicaciones, cese de la enfermedad y consumo analgésico, el fallo global de tratamiento claramente favoreció a la apendicectomía (40,2% con antibióticos, 8,5% con apendicectomía). Los autores realizaron un análisis de sensibilidad incluyendo un análisis por protocolo incluyendo los datos del estudio

de Hansson y otro excluyendo sus datos, y las conclusiones fueron prácticamente similares. Los autores concluyen que los antibióticos son cuando menos tan efectivos como la cirugía para el control inicial, con menor riesgo de complicaciones, pero el paciente debe aceptar la posibilidad de una alta tasa de fallo global de hasta el 40% con este tipo de tratamiento.

Tras la retirada del estudio de Malik y Bari en 2012 Varadhan et al [21] actualizaron su MA de 2010 sumando el estudio de Vons a los tres estudios suecos, construyendo una base de 900 pacientes provenientes de los 4 ensayos (470 con antibióticos, 430 con apendicectomía). Comunicaron un 63% de éxito durante el primer año con antibióticos, con un descenso de complicaciones y sin prolongar la estancia hospitalaria. El mismo análisis excluyendo los datos de Hansson ofreció resultados similares. Los autores concluyeron que los antibióticos constituyen un tratamiento seguro para la AA con una significativa reducción de complicaciones.

Un resumen de los MA publicados y sus resultados se expone en la Tabla 2.

Limitaciones: ¿puede considerarse el tratamiento antibiótico como de primera línea para la apendicitis no complicada?

Cuando se examina la bibliografía de forma superficial podríamos pensar que existe evidencia suficiente para confirmar este supuesto, ya que existe un número considerable de ensayos clínicos y MA (y por tanto máximo grado de evidencia) que lo reafirman. Sin embargo, nada puede estar más lejos de una realidad científica. La mayoría de los ensayos tienen claros defectos metodológicos que afectan a sus resultados, como se ha mencionado previamente. Es cierto que algunas de estas limitaciones proceden de una comparación de dos intervenciones muy diferentes (antibióticos y cirugía), cada una de ellas con complicaciones inherentes a ellas mismas, y que hacen muy difícil el cegamiento de cirujanos, pacientes y revisores externos, por lo que son difícilmente controlables incluso con diseños exquisitos. Otros sin embargo sí pueden controlarse pero dicho control no se ha realizado en los estudios llevados a cabo hasta el momento. Algunos son sesgos de selección como la inclusión de pacientes no consecutivos, muestras pequeñas, restringir la inclusión a hombres con cierto rango de edad o incluir formas gangrenosas o perforadas de AA. Si no se controlan estos sesgos la extensión y firmeza de los resultados resulta seriamente comprometida. Los estudios que se realicen deben mostrar cuántos pacientes elegibles han sido finalmente excluidos y por qué, y debe aportarse un cálculo muestral y describirse minuciosamente el proceso de aleatorización. El TAC constituye hoy día el método más eficaz para confirmar el diagnóstico de AA y valorar el estado evolutivo del mismo. Aún cuando hoy día todavía se discuten los problemas relacionados con la radiación de pacientes jóvenes o la potencial progresión del cuadro clínico por la demora en la realización del TAC, lo cierto es que con los equipos modernos estos problemas son mínimos. Por otra parte, el TAC es necesario para identificar pacientes con apendicolito al haberse relacionado éste con un mayor porcentaje de fallo de tratamiento y recurrencia. Por último, el traspaso de pacientes de un grupo a otro tras su asignación aleatoria constituye un elemento a evitar, especialmente si afecta a un elevado número de pacientes. Un análisis posterior por protocolo limita solo parcialmente el sesgo que este elemento introduce, porque indudablemente los pacientes con peor estado general y mayor componente séptico van a ser operados.

En relación con la intervención, la heterogeneidad ha sido la norma en los diferentes estudios. La apendicectomía se ha realizado por vía abierto o laparoscópica dependiendo de la preferencia de los cirujanos, asumiendo que no existen diferencias en cuanto a tipo y frecuencia de presentación de morbilidad asociada cuando diferentes estudios han confirmado que esto no es cierto. Debe confirmarse la profilaxis antibiótica también para la apendicectomía. Sin embargo, el factor más discordante entre estudios ha sido el tipo y duración de la terapia antibiótica elegida. En muchas ocasiones las variables resultado no han sido claramente definidas, y se ha considerado las apendicectomías en blanco como fallo del tratamiento quirúrgico sin considerar que estos pacientes también están representados en al menos un porcentaje similar en el grupo de tratamiento antibiótico, especialmente si no se han indicado exámenes radiológicos para la inclusión de pacientes.

El diseño más aceptado debe ser probablemente uno de no inferioridad, y deben definirse y considerarse por separado complicaciones mayores y menores, pues no tienen la misma implicación para los pacientes. El seguimiento además debe extenderse más allá del año porque las recurrencias pueden presentarse más tardíamente.

La calidad metodológica de los MA es alta, especialmente la de los publicados más recientemente, pero pensar que puede construirse un edificio sólido sobre una débil estructura constituye un paradigma utópico. La mayoría de los autores está de acuerdo que los estudios incluidos son de calidad baja o moderada, con baja puntuación en la escala de Jadad y con una elevada heterogeneidad. Probablemente nos encontremos en el supuesto que Shapiro describe a la perfección: construir MA con estudios con sesgos sistemáticos refuerza dichos sesgos y produce una falsa significación estadística en determinados hallazgos [22]. Básicamente estas son las razones por la que no todos los estudios acaban con conclusiones similares.

Todavía queda por responder varias cuestiones, entre ellas la de los tumores no diagnosticados [23] o la infertilidad de la mujer joven [24] con AA tratada con antibióticos. La apendicectomía diferida posterior rutinaria no se acepta de forma general, probablemente porque en caso contrario el tratamiento antibiótico inicial carecería de sentido. Las recurrencias suelen ser más leves que el episodio inicial e incluso puede tratarse con antibióticos nuevamente, indicando una apendicectomía después de al menos 2 episodios de recurrencia. También deben ser intervenidos pacientes manejados conservadoramente que no mejoran o permanecen sintomáticos [25].

A pesar de todas estas limitaciones no podemos olvidar que existen datos a favor de la terapia antibiótica de la AA no complicada. El porcentaje de éxito inicial es alto y solo unos pocos pacientes precisan cirugía urgente. El porcentaje de recurrencias oscila en torno al 20%. La tasa de apendicitis perforadas en pacientes en los que falla el tratamiento antibiótico inicial o en los que se indica cirugía por recurrencia no difiere de la de aquellos en los que la apendicectomía se indica y realiza de forma urgente. Casi todos los estudios afirman que las complicaciones ocurren menos frecuentemente con antibióticos y existen aportaciones en cuanto a una menor duración de la terapia, menor dolor y un más precoz abandono del estatus de enfermo con una terapia conservadora. No podemos todavía hablar de un menor coste porque solo dos estudios han mostrado datos en relación a este asunto y solo en relación con el primer ingreso sin tener en cuenta las recurrencias. Por otra parte, nada se ha escrito todavía en relación al posible tratamiento ambulatorio de estos pacientes.

Con todas estas consideraciones, es posible que los antibióticos jueguen un papel como terapia de formas no complicadas de AA. Cuando tenemos presente esta opción terapéutica en situaciones de pacientes inoperables o entornos sin recursos quirúrgicos debemos pensar en ella como una opción válida de buenos resultados. Sin embargo, todavía no estamos preparados para introducir un protocolo de tratamiento de la AA no complicada en nuestros centros fuera de estudios clínicos. Las limitaciones de los estudios publicados y los datos de los MA son suficientes como para recomendar precaución antes de la incondicional aceptación de los antibióticos como terapia de primera línea con esta indicación. Se necesitan más ensayos

con un diseño más robusto y riguroso que controle las limitaciones descritas previamente. En Finlandia se está desarrollando un diseño prometedor de no inferioridad, multicéntrico con 6 hospitales, que pretende randomizar a un máximo de 610 pacientes entre 18 y 60 años a recibir ertrapenem o apendicectomía urgente, que ha definido como variable resultado principal el éxito de la intervención definiéndolo para los antibióticos como el alta del paciente sin cirugía y sin recurrencia en al menos un año. Habrá que esperar a los resultados de este ensayo (APPAC) [26] para volver a replantearnos supuestos de aceptación.

Antibióticos en apendicitis complicada (absceso o flemón)

Cuando la progresión de una apendicitis frecuentemente subclínica y de presentación atípica se limita por las propias defensas del huésped se desarrolla una forma especial de masa pericecal en forma de absceso (cavidad con pus) o flemón (tumor inflamatorio compuesto por el apéndice, el ciego y los tejidos circundantes). La proporción de pacientes que desarrollan esta forma clínica es aproximadamente un 3,8-5%, pero puede ser más alto en grupos de pacientes donde se incluye sistemáticamente una prueba radiológica diagnóstica, US o TAC (hasta 14,2%). En numerosas ocasiones se manifiesta como una masa palpable en fosa ilíaca derecha, y es más frecuente en niños y tras cuadros clínicos de más de 3-4 días. En este escenario la apendicectomía frecuentemente es cruenta y técnicamente muy dificultosa, con potencial daño del ciego e incluso necesidad de resección ileocecal o hemicolectomía derecha (hasta 3%). Todo ello puede aumentar una morbilidad postoperatoria que también se vería influida por una sobreactivación inmunológica en relación con la cascada de las citoquinas [27, 28].

El tratamiento conservador con esta indicación supone establecer protocolos diagnósticos para identificar pacientes susceptibles, prescribir antibióticos efectivos, indicar el drenaje percutáneo si fuese necesario y considerar la apendicectomía posterior para casos seleccionados. La inclusión de pacientes con consideraciones únicamente clínicas o analíticas podría llevar a incluir formas con perforación o peritonitis en las que no está indicado un manejo conservador, por lo que debe realizarse una US o TAC previos. El TAC además permite diagnosticar abscesos, la ventana para su drenaje y descartar otros diagnósticos como tumores o enfermedad de Crohn [27]. Los pacientes con sepsis severa (dos o más criterios de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica con fallo de órgano) deben también ser operados [28].

Una vez que se ha establecido la indicación de tratamiento conservador deben prescribirse antibióticos para los gérmenes más frecuentemente asociados a la AA. Aproximadamente el 27% de pacientes precisarán además de un drenaje percutáneo, especialmente en abscesos mayores de 4-5 cm. El éxito del tratamiento antibiótico ronda el 93% y se asocia a un descenso de tres veces de la morbilidad con respecto al tratamiento quirúrgico, sin diferencias en cuanto a la estancia hospitalaria [27, 28].

Tras un tratamiento conservador inicial ha de optarse como terapia definitiva por la apendicectomía durante el ingreso,

tras 6-12 semanas o por un seguimiento sin apendicectomía. La morbilidad con la apendicectomía diferida tras al menos 6 semanas es inferior a la realizada durante el ingreso (12,4% vs 18%, respectivamente), por lo que constituye una opción más atractiva. Sin embargo, la mayoría de los autores coincide en que la menor morbilidad se presenta si no se realiza cirugía alguna, lo cual es compatible con una tasa baja de recurrencias en torno al 10% (3-25%), frecuentemente durante los 6 primeros meses tras el episodio inicial y asociadas a la presencia de apendicolito. El riesgo de tumores no diagnosticados o de enfermedad de Crohn subyacente es de aproximadamente un 2%. Teniendo en cuenta que estos pacientes lo más probable es que tengan mantenimiento de sintomatología, persistencia de una masa periapendicular o recurrencias, es posible reemplazar una apendicectomía posterior sistemática por un seguimiento estrecho de pacientes, actitud que es la más aceptada hoy día a pesar de que la mayoría de estudios al respecto del tratamiento conservador de la AA evolucionada han practicado apendicectomía diferida [27, 28]. Un estudio prospectivo randomizó pacientes tras tratamiento conservador a apendicectomía durante el ingreso, diferida o a no ser operados, concluyendo que esta última actitud es la asociada a una menor morbilidad y estancia [30]. Para descartar malignidad o enfermedad inflamatoria intestinal se sugieren exámenes radiológicos para la inclusión de pacientes en esta modalidad de tratamiento y seguimiento posterior con colonoscopia, estudios baritados, colonoscopia virtual o TAC especialmente para pacientes mayores de 40 años [27, 31]. De cualquier modo, sigue sin estar claramente definido si debe indicarse o no una apendicectomía tras un tratamiento conservador exitoso.

Los datos de la literatura en relación al manejo no operatorio de la AA evolucionada procede de estudios no randomizados, la mayoría retrospectivos. No obstante, los MA están de acuerdo en el alto porcentaje de éxito del tratamiento conservador especialmente si está bien indicado, y sobre todo en una mayor morbilidad asociada a la cirugía. Anderson et al [28] comunicaron una OR de 3,3 (1,9, 5,6) en relación a este parámetro en su MA, lo que supone que en un paciente con AA complicada con absceso o flemón la probabilidad de morbilidad tras una apendicectomía es tres veces superior que con un tratamiento no operatorio. Similis et al [32] en su MA confirman que la tasa global de complicaciones (OR 0,24; 0,13, 0,44; $p < 0,001$), de infección parietal (OR 0,28; 0,13, 0,6; $p < 0,001$) y de absceso intraabdominal o pélvico (OR 0,19; 0,07, 0,58; $p < 0,003$) son claramente superiores tras apendicectomía. Los resultados se mantienen tras un análisis de sensibilidad que incluye estudios solo de alta calidad (más de 6 puntos de la escala de Newcastle-Ottawa), publicados después de 2001 o que incluyen más de 90 pacientes.

Resumen

Puede ser que en un futuro no muy lejano asistamos al cambio de la apendicectomía por los antibióticos como gold estándar del tratamiento de la apendicitis no complicada. Existen datos suficientes como para sugerir que esta posibilidad existe, basados en ensayos y MA publicados que afirman que el tratamiento con antibióticos se asocia a una alta probabilidad de éxito, a

una menor hospitalización y un dolor más corto y atenuado y una menor tasa de complicaciones, sin que existan diferencias en cuanto a las tasas de perforación apendicular con respecto a la apendicectomía urgente, con datos preliminares de una potencial reducción de costes globales. Debe aceptarse un porcentaje de recurrencias frecuentemente leves e incluso de nuevo tratables con antibióticos, dejando la apendicectomía diferida para casos de recurrencias repetidas o pacientes sin mejoría inmediata o con síntomas persistentes.

No obstante, estos datos proceden de ensayos y MA con severas limitaciones metodológicas y no es el momento de aceptar este cambio aún. La apendicectomía debe permanecer siendo considerada como el gold estándar de tratamiento para la AA no complicada en un entorno convencional. En pacientes inoperables, con alto riesgo de morbimortalidad postoperatoria o en entornos sin facilidad quirúrgica esta opción puede considerarse seriamente. Se necesitan más estudios para proponer que los antibióticos constituyan una terapia de primera línea, y deben ser diseños de no inferioridad con estrictos criterios de inclusión, con claras definiciones de las variables resultado y que aporten datos de costes incluidos aquellos derivados de las recurrencias y la cirugía diferida.

Para las formas evolucionadas con absceso o flemón asociado, la evidencia se basa en estudios no randomizados frecuentemente retrospectivos, y los datos de los MA han sido extraídos de ellos. Aunque el grado de evidencia debe ser considerado como inferior, todas las conclusiones van en la misma dirección: un alto porcentaje de éxito del manejo no operatorio con una reducción de la morbilidad global, en un contexto donde la inflamación periapendicular frecuentemente conlleva una cirugía agresiva. Tras una meticulosa selección clínica y radiológica de pacientes con masa periapendicular sin criterios de sepsis severa, el tratamiento conservador se basa en la indicación de antibióticos, el drenaje percutáneo si fuese necesario, un seguimiento estrecho con exámenes radiológicos y/o colonoscopia y una eventual consideración de una posterior apendicectomía en función de datos del seguimiento.

Bibliografía

- Sakorafas GH, Mastoraki A, Lappas C, Sampanis D, Danias N, Smyrniotis V. Conservative treatment of acute appendicitis: heresy or an effective and acceptable alternative to surgery. *Eur J GastroenterolHepatol* 2011; 23: 121-127.
- Blomqvist PG, Andersson RE, Granath F, Lambe MP, Ekblom AR. Mortality after appendectomy in Sweden, 1987-1996. *Ann Surg* 2001; 233: 455-460.
- Coldrey E. Five years of conservative treatment of acute appendicitis. *J IntCollSurg* 1959; 32: 255-261.
- Anonymous: Combined traditional Chinese and Western medicine for acute appendicitis. *Chin Med J* 1977; 3: 266-269.
- Adams ML. The medical management of acute appendicitis in a nonsurgical environment: a retrospective case review. *Milit Med* 1990; 155: 345-347.
- Gurin NN, Slobodchuk IUS, Gavrilov IUF. The efficacy of the conservative treatment of patients with acute appendicitis on board ships at sea. *Vest Khir* 1992; 148: 144-150.
- Surana R, Quinn F, Puri P. Is it necessary to perform appendectomy in the middle of the night in children? *BMJ* 1993; 306: 1168.
- Fitzmaurice GJ, McWilliams B, Hurreiz H, Epanomeritakis E. Antibiotics versus appendectomy in the management of acute appendicitis: a review of the current evidence. *Can J Surg* 2011; 54: 6610.
- Eriksson S, Granstrom L. Randomized controlled trial of appendectomy versus antibiotic therapy for acute appendicitis. *Br J Surg* 1995; 82: 166-169.
- Styrud J, Eriksson, Nilsson I, Ahlberg G, Haapaniemi S, Neovius G, Rex L, Badume I, Granström L. Appendectomy versus antibiotic treatment in acute appendicitis: a prospective multicenter randomized controlled trial. *World J Surg* 2006; 30: 1033-1037.
- Hansson J, Korner U, Khorram-Manesh A, Solberg A, Lundholm K. Randomized clinical trial of antibiotic therapy versus appendectomy as primary treatment of acute appendicitis in unselected patients. *Br J Surg* 2009; 96: 473-481.
- Vons C, Barry C, Maitre S, Pautrat K, Leconte M, Costaglioli B, Karoui M, Alves A, Dousset B, Valleur P, Falissard B, Franco D. Amoxicillin plus clavulanic acid versus appendectomy for treatment of acute uncomplicated appendicitis: an open-label, non-inferiority, randomized controlled trial. *Lancet* 2011; 377: 1573-1579.
- Malik AA, Bari S-u. Conservative treatment of acute appendicitis. *J GastrointestSurg* 2009; 13: 966-970 (retraction in: *J GastrointestSurg* 2011; 15: 2302).
- Turhan AN, Kapan S, Kutukcu E, Yigitbas H, Hatipoglu S, Aygun E. Comparison of operative and non operative management of acute appendicitis. *UlusTravmaAcilCerrahiDerg* 2009; 15: 459-462.
- Farahnak M, Talei-Khoei M, Gorouhi F, Jalali A, Gorouhi F. The Alvarado score and antibiotics therapy as a corporate protocol versus conventional clinic management: randomized controlled pilot study of approach to acute appendicitis. *Am J EmergSMed* 2007; 25: 850-852.
- Varadhan KK, Humes DJ, Neal KR, Lobo DN. Antibiotic therapy versus appendectomy for acute appendicitis: a meta-analysis. *World J Surg* 2010; 34: 199-209.
- Liu K, Fogg L. Use of antibiotics alone for treatment of uncomplicated acute appendicitis: a systematic review and meta-analysis. *Surgery* 2011; 150: 673-683.
- Wilms IM, de Hoog DE, de Visser DC, Janzing HM. Appendectomy versus antibiotic treatment for acute appendicitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 11: CD008359.
- Ansaroni L, Catena F, Coccolini F, Ercolani G, Gazzotti F, Pasqualini E, Pinna AD. Surgery versus conservative antibiotic treatment in acute appendicitis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Dig Surg* 2011; 28: 210-221.
- Mason RJ, Moazzez A, Sohn H, Katkhouda N. Meta-analysis of randomized trials comparing antibiotic therapy with appendectomy for acute uncomplicated (no abscess or phlegmon) appendicitis. *Surg Infect (Larchmt)* 2012; 13 (2): 74-84.
- Varadhan KK, Neql KR, Lobo DN. Safety and efficacy of antibiotics compared with appendectomy for treatment of uncomplicated acute appendicitis: meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ* 2012; 344: e2156
- Shapiro S. Meta-analysis/Shmeta-analysis. *Am J Epidemiol* 1994; 140: 771-778.
- Juliá D, Gómez N, Codina-Cazador A. Antibiotic treatment for uncomplicated acute appendicitis. *Lancet* 2012; 379: e45.
- Mueller BA, Daling JR, Moore DE, Weiss NS, Spadoni LR, Stadel BV, Soules MR. Appendectomy and the risk of tubal infertility. *N Engl J Med* 1986; 315: 1506-1508.
- Dixon MR, Haukoos JS, Park IU, Oliak D, Kumar RR, Arnell TD, Stamos MJ. An assessment of the severity of recurrent appendicitis. *Am J Surg* 2003; 186: 718-722.
- Paajanen H, Grönroos JM, Rautio T, Nordström P, Aarnio M, Rantanen T, Hurme S, Dean K, Jartti A, Mecklin JP, Sand J,

- Salminen P. A prospective randomized controlled multicenter trial comparing antibiotic therapy with appendectomy in the treatment of uncomplicated acute appendicitis (APPAC trial). *BMC Surgery* 2013; 13: 3.
27. Tannoury J, Abboud B. Treatment options of inflammatory appendiceal masses in adults. *World J Gastroenterol* 2013; 19 (25): 3942-3950.
 28. Andersson RE, Petzold MG. Nonsurgical treatment of appendiceal abscess or phlegmon: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg* 2007; 246: 741-748.
 29. Aranda-Narváez JM, González-Sánchez AJ, Marín-Camero N, Montiel-Casado C, López-Ruiz P, Sánchez-Pérez B, Álvarez-Alcalde A, Ramírez-Plaza CP, Santoyo-Santoyo J. Conservative approach versus urgent appendectomy in surgical management of acute appendicitis with abscess or phlegmon. *Rev Esp Enferm Dig* 2010; 102: 648-652.
 30. Kumar S, Jain S. Treatment of appendiceal mass: prospective, randomized clinical trial. *Indian J Gastroenterol* 2004; 23: 165-167.
 31. Carpenter SG, Chapital AB, Merritt MV, Johnson DJ. Increased risk of neoplasm in appendicitis treated with interval appendectomy: single-institution experience and literature review. *Am Surg* 2012; 78: 339-343.
 32. Similis C, Symeonides P, Shorthouse AJ, Tekkis PP. A meta-analysis comparing conservative treatment versus acute appendectomy for complicated appendicitis (abscess or phlegmon). *Surgery* 2010; 147 (6): 818-829.