



Universitat de les Illes Balears

Departament de Biologia Fonamental i Ciències de la Salut

TESIS DOCTORAL

**ATENCIÓN FARMACÉUTICA EN LA
PROMOCIÓN DE LA TERAPIA SECUENCIAL
CON FLUOROQUINOLONAS**

Manuel Pinteño Blanco

2007

Universitat de les Illes Balears

Departament de Biologia Fonamental i Ciències de la Salut

**ATENCIÓN FARMACÉUTICA EN LA
PROMOCIÓN DE LA TERAPIA SECUENCIAL
CON FLUOROQUINOLONAS**

Memoria para optar al grado de

Doctor por la Universitat de les Illes Balears

Programa de doctorado de Ciències Mèdiques Bàsiques
del Departament de Biologia Fonamental i Ciències de la Salut de la UIB

Presentada por

Manuel Pinteño Blanco

Palma de Mallorca, junio de 2007

Olga Delgado Sánchez, Farmacéutica Especialista en Farmacia Hospitalaria
adjunta al Servei de Farmàcia de l'Hospital Universitari Son Dureta,

Antoni Aguiló Pons, profesor del Departament d'Enfermeria i Fisioteràpia de la
Universitat de les Illes Balears,

Certifican:

Que la memoria titulada "Atención Farmacéutica en la promoción de la terapia
secuencial con fluoroquinolonas" presentada por **Manuel Pinteño Blanco** para
optar al grado de Doctor por la Universitat de les Illes Balears, ha sido realizada
bajo su dirección y, considerándola concluida, autorizan su presentación para que
sea juzgada por el tribunal correspondiente.

Y para que así conste, expiden y firman la presente certificación en Palma de
Mallorca, a 26 de enero de 2007.

El interesado

Los directores

Manuel Pinteño Blanco

Dra. Olga Delgado Sánchez

Dr. Antoni Aguiló Pons

“Los autores que, al hablar de sus obras, dicen: “Mi libro, mi comentario, mi historia, etc.”, recuerdan a esos burgueses con casa propia que no se les cae de la boca el “mi casa”. Harían mejor diciendo: “Nuestro libro, nuestro comentario, nuestra historia, etc.” teniendo en cuenta que por lo general hay más de los otros que de lo suyo en todo eso”.

Blaise PASCAL
(1623 – 1662)

Agradecimientos

En primer lugar, quiero expresar mi más sincero agradecimiento a mis directores de tesis, los doctores Olga Delgado Sánchez y Antoni Aguiló Pons, que gracias a su prudencia y su inestimable ayuda, dedicación y buen hacer, me dieron confianza para enderezar el rumbo y llevar este barco a buen puerto.

También quiero agradecer al Dr. Pere Ventayol y a Francesc Puigventós, por su siempre buena disponibilidad, por sus magistrales lecciones de estadística y por aportarme sus ideas y valiosos comentarios de revisión de trabajos relacionados con el tema.

Después quiero agradecer a mis compañeros de fatigas, en especial a Mar Crespí, Xisco Fernández, Olatz Pérez y Fernando do Pazo, que me ayudaron en la parte experimental de este estudio para no perder pacientes, y que aportaron muy buenos momentos y mucho más de lo que se les pedía. También a todo el personal del Servicio de Farmacia del Hospital Universitari Son Dureta, por aguantarme mientras realizaba este trabajo, en especial a los adjuntos que en un momento u otro se preocuparon por el trabajo realizado y aportaron su experiencia. Agradecer también a los médicos del Hospital Universitari Son Dureta que con su trabajo diario han contribuido a los resultados de este estudio.

Como no agradecer a mis padres la inquietud por estudiar y querer siempre llegar un poquito más lejos, y a mi mujer por motivarme a concluir los trabajos y vivir pacientemente el discurrir diario de esta tesis. Gracias además por su ánimo constante.

También agradecer a todas las personas que de un modo u otro han contribuido a hacer posible la realización de este estudio, en especial a Gema Mora del departamento de información científica de Laboratorios Gilead, por ser tan eficiente e imprescindible en la localización de tantísimos artículos relacionados con en este trabajo.

A todos, gracias.

**A na Margalida,
per tot el que hem compartit i seguirem compartint...**

ÍNDICE DE MATERIAS

1. Introducción	3
2. Terapia Secuencial	9
2.1. Concepto	9
2.2. Criterios para el establecimiento de la TS	14
2.3. Fundamentos farmacocinéticos de la TS	17
2.4. Terapia oral frente a terapia parenteral	20
2.5. Características del germen	22
3. Estudios de Terapia Secuencial con antibióticos	27
3.1. Descripción de los estudios con ciprofloxacino y levofloxacino	31
3.2. Descripción de los estudios que contemplan una intervención para la promoción de la TS	47
4. Fármacos incluidos en el estudio: ciprofloxacino y levofloxacino	61
4.1. Características generales de las quinolonas.	61
4.2. Mecanismo de acción y resistencia bacteriana de las quinolonas	67
4.3. Efecto postantibiótico de las quinolonas.....	68
4.4. Actividad de ciprofloxacino y levofloxacino.....	69
4.5. Indicaciones terapéuticas autorizadas en España para ciprofloxacino y levofloxacino	72
4.6. Características farmacocinéticas de ciprofloxacino y levofloxacino	75
5. Hipótesis	83
6. Objetivos	87
7. Métodos	91
7.1. Ámbito.....	91
7.2. Población de estudio.....	91
7.3. Estrategia de trabajo	92
7.4. Tamaño muestral	92
7.5. Duración del estudio	93
7.6. Método de estudio.....	93
7.7. Recogida de datos	97
7.8. Variables del estudio.....	99
7.9. Evaluación de resultados	100
7.10. Análisis estadístico.....	102
8. Resultados	107
8.1. Distribución de los pacientes por antibiótico y fase de estudio	107
8.2. Análisis descriptivo del total de pacientes incluidos en el estudio.....	109
8.2.1. Distribución demográfica de los pacientes.	109
8.2.2. Distribución de los pacientes por servicio clínico	110
8.2.3. Distribución de los pacientes según motivo de ingreso	111
8.2.4. Distribución de los pacientes según comorbilidades.....	112
8.2.5. Distribución de los pacientes según tipo y gravedad de la infección.....	113
8.3. Análisis descriptivo de los pacientes candidatos a TS.....	115
8.3.1. Distribución demográfica de los pacientes candidatos a TS.....	115
8.3.2. Distribución de los pacientes candidatos a TS por servicio clínico	116
8.3.3. Distribución de los pacientes candidatos a TS según motivo de ingreso ..	117
8.3.4. Distribución de los pacientes candidatos a TS según comorbilidades	118
8.3.5. Distribución de los pacientes candidatos a TS según tipo y gravedad de la infección.....	119
8.3.6. Antibióticos asociados.....	121
8.3.7. Pacientes candidatos a Intervención Farmacéutica.....	122

8.4. Análisis de los resultados de la intervención farmacéutica	125
8.4.1. Distribución de pacientes candidatos a TS en función del día de cambio a VO.	125
8.4.2. Resultados clínicos	130
8.4.3. Cumplimiento de la TS.	133
8.4.4. Día de paso a VO.....	135
8.4.5. Duración del tratamiento antibiótico IV, VO y total.....	136
8.4.6. Duración de la estancia hospitalaria	138
8.4.7. Continuación de tratamiento oral al alta	138
8.4.8. Análisis económico.....	139
8.4.9. Aceptación de la intervención farmacéutica. Día de cambio a VO tras la intervención.....	143
9. Discusión	147
9.1. Respuesta a la hipótesis y pruebas que la apoyan.....	147
9.2. Comparación de los resultados con los datos de la literatura.....	149
9.3. Limitaciones del estudio	153
9.4. Resultados no esperados o anómalos	155
10. Conclusiones	159
11. Propuestas de investigación futuras.....	163
12. Bibliografía	167
12.1. Índice bibliográfico por orden alfabético	167
12.2. Índice bibliográfico por orden de aparición	182
13. Anexos.....	201
Anexo 1. Estudios realizados con antibióticos en TS	203
Anexo 2. Estudio Piloto	223
Anexo 3. Índice de Comorbilidad de Charlson.	241
Anexo 4. Escala de Gravedad utilizada.....	243

INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Características de los antibióticos utilizados en programas de TS.	11
Tabla 2. Antimicrobianos útiles en programas de TS.	12
Tabla 3. Factores a considerar en la selección de antibióticos orales para TS.....	14
Tabla 4. Agrupación de los estudios en función del año de publicación.....	27
Tabla 5. Ubicación geográfica de los estudios.	28
Tabla 6. Distribución de los estudios en función del tipo de infección y antibióticos.	29
Tabla 7. Tipo de infección y antibióticos incluidos en los estudios de intervención.	30
Tabla 8. Espectro antibacteriano <i>in vitro</i> para ciprofloxacino y prevalencia de resistencias.....	70
Tabla 9. Espectro antibacteriano <i>in vitro</i> para levofloxacino y prevalencia de resistencias.....	71
Tabla 10. Parámetros farmacocinéticos de ciprofloxacino.....	75
Tabla 11. Principales parámetros farmacocinéticos de levofloxacino.....	77
Tabla 12. Equivalencia de dosis recomendadas al pasar de la vía IV a la VO.	96
Tabla 13. Edad media del total de pacientes por antibiótico y fase de estudio.	109
Tabla 14. Distribución del total de pacientes por sexo y fase de estudio.....	110
Tabla 15. Distribución de los pacientes con levofloxacino por servicio y fase de estudio.	110
Tabla 16. Distribución de los pacientes con ciprofloxacino por servicio y fase de estudio.....	111
Tabla 17. Distribución de los pacientes con levofloxacino según motivo de ingreso.	111
Tabla 18. Distribución de los pacientes con ciprofloxacino según motivo de ingreso.....	112
Tabla 19. Índice de comorbilidad de Charlson para los pacientes con levofloxacino.	112
Tabla 20. Índice de comorbilidad de Charlson para los pacientes con ciprofloxacino.	113
Tabla 21. Distribución de los pacientes con levofloxacino según tipo de infección....	113
Tabla 22. Distribución de los pacientes con ciprofloxacino según tipo de infección.	113
Tabla 23. Índice de Gravedad de la infección para los pacientes con levofloxacino..	114
Tabla 24. Índice de Gravedad de la infección para los pacientes con ciprofloxacino.	114
Tabla 25. Distribución del total de pacientes por niveles de gravedad de la infección.	114
Tabla 26. Edad media de los pacientes candidatos a TS.....	115
Tabla 27. Distribución de los pacientes candidatos a TS por sexo y fase de estudio.....	115
Tabla 28. Distribución de los pacientes candidatos a TS con levofloxacino por servicio y fase de estudio.....	116
Tabla 29. Distribución de los pacientes candidatos a TS con ciprofloxacino por servicio y fase de estudio.....	116
Tabla 30. Distribución de los pacientes candidatos a TS con levofloxacino según motivo de ingreso.	117
Tabla 31. Distribución de los pacientes candidatos a TS con ciprofloxacino según motivo de ingreso.	118
Tabla 32. Índice de comorbilidad de Charlson para los pacientes candidatos a TS con levofloxacino.	118
Tabla 33. Índice de comorbilidad de Charlson para los pacientes candidatos a TS con ciprofloxacino.....	119
Tabla 34. Distribución de los pacientes candidatos a TS con levofloxacino según tipo de infección.	119
Tabla 35. Distribución de los pacientes candidatos a TS con ciprofloxacino según tipo de infección.	120

Tabla 36. Índice de Gravedad de la infección para los pacientes candidatos a TS con levofloxacinó.....	120
Tabla 37. Índice de Gravedad de la infección para los pacientes candidatos a TS con ciprofloxacino.....	120
Tabla 38. Distribución de los pacientes candidatos a TS por niveles de gravedad de la infección.	121
Tabla 39. Asociación de otros antibióticos a la quinolona de estudio.	121
Tabla 40. Distribución de los pacientes candidatos a TS con levofloxacinó según el día de cambio de vía.	125
Tabla 41. Distribución de pacientes candidatos a TS con levofloxacinó según el día de cambio de vía tras cumplir criterios para TS.	126
Tabla 42. Distribución de los pacientes candidatos a TS con ciprofloxacino según el día de cambio de vía.....	127
Tabla 43. Distribución de los pacientes candidatos a TS con ciprofloxacino según el día de cambio de vía tras cumplir criterios para ser candidatos.	129
Tabla 44. Éxito terapéutico en los pacientes candidatos a TS en tratamiento con levofloxacinó.	130
Tabla 45. Éxitus en los pacientes candidatos a TS en tratamiento con levofloxacinó.	131
Tabla 46. Éxito terapéutico en los pacientes candidatos a TS en tratamiento con ciprofloxacino.....	132
Tabla 47. Éxitus en los pacientes candidatos a TS en tratamiento con ciprofloxacino.	132
Tabla 48. Día de paso a VO en los pacientes con levofloxacinó candidatos a TS que realizan conversión de vía.	135
Tabla 49. Día de paso a VO en los pacientes con ciprofloxacino candidatos a TS que realizan conversión de vía.	135
Tabla 50. Duración del tratamiento antibiótico (IV, VO y total) en los pacientes con levofloxacinó candidatos a TS.	136
Tabla 51. Duración del tratamiento antibiótico (IV, VO y total) en los pacientes con ciprofloxacino candidatos a TS.	137
Tabla 52. Duración de la estancia hospitalaria en los pacientes candidatos a TS en tratamiento con levofloxacinó.....	138
Tabla 53. Duración de la estancia hospitalaria en los pacientes candidatos a TS en tratamiento con ciprofloxacino.	138
Tabla 54. Duración del tratamiento antibiotico al alta en los pacientes candidatos a TS en tratamiento con levofloxacinó.....	139
Tabla 55. Duración del tratamiento antibiotico al alta en los pacientes candidatos a TS en tratamiento con ciprofloxacino.....	139
Tabla 56. Coste del tratamiento por paciente en el total de pacientes con levofloxacinó.	140
Tabla 57. Coste del tratamiento por paciente en los pacientes con levofloxacinó candidatos a TS.....	140
Tabla 58. Coste del tratamiento por paciente en el total de pacientes con ciprofloxacino.....	141
Tabla 59. Coste del tratamiento por paciente en los pacientes con ciprofloxacino candidatos a TS.....	142
Tabla 60. Valoración de la aceptación de las intervenciones farmacéuticas.	143
Tabla 61. Distribución de los pacientes candidatos a intervención farmacéutica en función del día de cambio de vía tras la intervención.	143

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Fases del proceso infeccioso.....	14
Figura 2. Etapas para identificar el momento idóneo para aplicar la TS.....	15
Figura 3. Agrupación de los estudios en función del año de publicación.....	28
Figura 4. Ubicación geográfica de los estudios.....	29
Figura 5. Estructura básica de las 4-quinolonas.....	61
Figura 6. Estructura química de las principales quinolonas de segunda generación...	63
Figura 7. Estructura química de las principales quinolonas de tercera generación.	65
Figura 8. Estructura química de las principales quinolonas de cuarta generación.....	66
Figura 9. Décadas de descubrimiento y utilización de las quinolonas.....	67
Figura 10. Flujo de pacientes por antibiótico y fase de estudio.....	107
Figura 11. Distribución de los pacientes no-candidatos a TS en función de la causa.	108
Figura 12. Pacientes en tratamiento con levofloxacino candidatos a intervención farmacéutica.....	122
Figura 13. Distribución temporal de los pacientes en tratamiento con levofloxacino candidatos a TS y candidatos a intervención farmacéutica.....	123
Figura 14. Pacientes en tratamiento con ciprofloxacino candidatos a intervención farmacéutica.....	124
Figura 15. Distribución temporal de los pacientes en tratamiento con ciprofloxacino candidatos a TS y candidatos a intervención farmacéutica.....	124
Figura 16. Porcentaje acumulado de pacientes candidatos a TS con conversión a levofloxacino oral desde día de inicio de tratamiento.....	125
Figura 17. Porcentaje acumulado de pacientes candidatos a TS con levofloxacino que pasan a VO, según el día de cambio de vía tras cumplir criterios para TS.....	127
Figura 18. Porcentaje acumulado de pacientes candidatos a TS con conversión a ciprofloxacino oral desde día de inicio de tratamiento.....	128
Figura 19. Porcentaje acumulado de los pacientes candidatos a TS con ciprofloxacino que pasan a VO, según el día de cambio de vía tras cumplir criterios para TS.....	129
Figura 20. Evolución de los pacientes candidatos a TS en tratamiento con levofloxacino.....	131
Figura 21. Evolución de los pacientes candidatos a TS en tratamiento con ciprofloxacino.....	132
Figura 22. Cumplimiento de la TS en pacientes candidatos a TS en tratamiento con levofloxacino.....	133
Figura 23. Cumplimiento de la TS en pacientes candidatos a TS en tratamiento con ciprofloxacino.....	134
Figura 24. Duración total del tratamiento antibiótico en los pacientes con levofloxacino candidatos a TS.....	136
Figura 25. Duración total del tratamiento antibiótico en los pacientes con ciprofloxacino candidatos a TS.....	137
Figura 26. Coste medio por paciente en tratamiento con levofloxacino.....	141
Figura 27. Coste medio por paciente en tratamiento con ciprofloxacino.....	142
Figura 28. Porcentaje acumulado de los pacientes candidatos a intervención farmacéutica que pasan a VO, según el día de cambio de vía tras la realización de la intervención.....	144

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

- a:** estudio aleatorio
ab: estudio abierto
Ae: fracción de fármaco excretada de forma inalterada
amoxcl: amoxicilina-ácido clavulánico
ampi: ampicilina
AUC: área bajo la curva de concentración/tiempo
c: estudio controlado
cipro: ciprofloxacino
clinda: clindamicina
Cmax: concentración plasmática máxima
CMB: concentración mínima bactericida
Cmin: concentración plasmática mínima
Cl: aclaramiento del fármaco
dc: estudio descriptivo
DDD: dosis diaria definida
EPA: efecto postantibiótico
F: biodisponibilidad oral
g: gramos
genta: gentamicina
h: horas
IV: intravenosa
L: litros
m: estudio multicéntrico
mg: miligramos
MIC: concentración mínima inhibitoria
ml: mililitro
nc: estudio no-controlado
Nd: no se dispone de datos
Ns: no significación estadística
oflo: ofloxacino
P: estudio prospectivo

p5: percentil 5

p95: percentil 95

r: estudio randomizado

SD: desviación estándar

t^{1/2}: semivida de eliminación

Tmax: Tiempo en el que se alcanza la concentración plasmática máxima

TS: terapia secuencial

Vd: volumen de distribución

VO: vía oral

1. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

Los procesos infecciosos constituyen una causa mayor de morbimortalidad, tanto en el mundo desarrollado como en los países en vías de desarrollo, y requieren importantes recursos para su tratamiento. Los objetivos de la terapéutica antiinfecciosa están actualmente bien definidos: los agentes antimicrobianos deben prevenir o curar las infecciones evitando provocar cambios en la ecología bacteriana, desarrollar resistencias y/o producir efectos adversos. La eficacia de los tratamientos está condicionada por factores etiológicos y farmacológicos así como por la situación clínica de los pacientes, y la utilización inadecuada de los agentes antimicrobianos puede comprometer la eficacia y seguridad de un tratamiento favoreciendo el desarrollo de resistencias. Para mantener el potencial terapéutico de los agentes antimicrobianos es preciso evitar los tratamientos innecesarios, mejorar la calidad de la prescripción y favorecer su cumplimiento.

Existen datos que evidencian altos índices de terapias antimicrobianas inadecuadas, tanto en el caso de pacientes hospitalizados como en el medio ambulatorio. Un estudio realizado en el año 1998 en los Estados Unidos mostró que, de 41 millones de prescripciones ambulatorias de antimicrobianos para infecciones del aparato respiratorio superior, un 55% se consideraron inapropiadas¹. Por otra parte en los pacientes hospitalizados, entre un 25 y un 50 % de las prescripciones antibióticas se consideran inadecuadas²⁻⁶, y aumenta hasta un 65% en el caso de antibióticos vía parenteral^{7:8}. El uso inadecuado de antimicrobianos tiene consecuencias a tres niveles: para el propio paciente, en el ecosistema favoreciendo la selección de cepas resistentes, y en el ámbito económico⁹.

Por otra parte, la prescripción de antimicrobianos supone hasta un 25% de todas las prescripciones¹⁰, y puede llegar a suponer hasta el 50% del presupuesto de medicamentos de un hospital¹¹. Una proporción significativa del coste de antimicrobianos en un hospital es debida al uso de costosos antibióticos parenterales de amplio-espectro, cuya prescripción es, como se ha mencionado, a menudo inadecuada.

Por ello no es de extrañar la insistencia en realizar una prescripción de antimicrobianos correcta, y que este área sea un objetivo importante cuando se plantea una mejoría en la terapéutica farmacológica, especialmente en este momento en el que los servicios de salud de las comunidades autónomas están sufriendo un proceso de reorganización para intentar, de forma simultánea, mejorar la calidad de la asistencia al paciente y reducir los costes de la misma.

Entre los progresos que se han producido en el tratamiento de las enfermedades infecciosas figuran los nuevos antibióticos con elevada actividad, mejores características farmacocinéticas y un excelente perfil de tolerancia y seguridad. Su utilización puede suponer un incremento del gasto aunque la relación coste/efectividad puede resultar favorable. Desde un punto de vista farmacoeconómico cuando se consideran nuevas alternativas terapéuticas es preciso valorar las características siguientes: efectividad empírica o dirigida frente a infecciones, perfil de seguridad, posibilidades de monoterapia, vías de administración disponibles y pautas de dosificación, posibilidad de tratamientos secuenciales, potencial de interacciones, grado de cumplimiento y precio de adquisición.

Este ha sido el estímulo que ha llevado a que diversos organismos profesionales y sociedades científicas hagan hincapié en la necesidad de mejorar el uso de antimicrobianos en los hospitales^{12;13}, haciendo énfasis en alcanzar una terapéutica de calidad y coste-efectiva^{14;15}.

Son muchos los programas que se han diseñado para intentar mejorar el uso de los antimicrobianos, contener sus costes y disminuir las resistencias bacterianas. Las diferentes estrategias destinadas a la racionalización de su utilización pueden clasificarse en ocho tipos diferentes¹⁶:

1. Programas educativos
 - a. Información directa al responsable de la prescripción
 - b. Información retrospectiva (verbal, escrita)
2. Formulario de antimicrobianos restringido
3. Justificación al Servicio de Farmacia
 - a. Sin consulta con el especialista en enfermedades infecciosas

- b. Con consulta con el especialista en enfermedades infecciosas.
- 4. Terapia Secuencial
- 5. Programas de recomendación antibiótica desde microbiología
- 6. Estrategias de compra
- 7. Programas informáticos con sistemas expertos de decisión terapéutica
- 8. Programas multidisciplinarios

La educación a los médicos responsables de la prescripción debe ser el objetivo principal de todo programa dirigido a mejorar la utilización de antimicrobianos, y aunque ha sido el método más utilizado, todavía hoy no existe un acuerdo claro sobre cuál sería el programa educacional ideal. En unos casos se utiliza una interacción directa con el médico que realiza la prescripción cuando esta se produce, y en otros casos la educación se realiza de forma retrospectiva tras una revisión posterior de sus prescripciones. Su mayor problema reside en la necesidad de que, para conseguir un efecto mantenido en el tiempo, estos programas necesitan ser realizados de forma continuada. Por ello, es importante combinar otras estrategias de control para conseguir una adecuación justificada de recursos.

No obstante, no todas las estrategias anteriores han demostrado ser igualmente eficaces y aceptadas. Algunas de ellas, como son el formulario de antimicrobianos restringido y la aprobación por parte del Servicio de Farmacia (con consulta o no a un médico especialista en enfermedades infecciosas) pueden provocar, a la larga, un resultado contrario al deseado, siendo mejor aceptadas las políticas menos dictatoriales que eviten posibles discrepancias. Otras, como son las estrategias de compras y los programas de recomendación antibiótica desde microbiología, carecen de estudios que relacionen el coste con la eficacia de dichos métodos.

Los programas de Terapia Secuencial (TS), que se describen en el apartado siguiente, han sido ampliamente utilizados en los últimos años y aunque, en determinados casos, es difícil analizar la relación que existe entre el coste y la eficacia de estos programas, en general pueden admitirse sus buenos resultados en el control del gasto de antiinfecciosos. De hecho, aunque presenta otras ventajas importantes como se verá más adelante, han sido principalmente las razones farmacoeconómicas las que han

motivado que, durante la pasada década, estos programas hayan sido ampliamente aceptados en todo el mundo¹⁷⁻²¹.

Además de los métodos tradicionales educacionales y de control para promover la correcta utilización de antibióticos, la TS se ha propuesto como un posible mecanismo que puede tener repercusión directa en la disminución del gasto en antiinfecciosos en el ámbito hospitalario, sin afectar a la efectividad clínica del tratamiento.

Aunque existen bastantes estudios que han demostrado la eficacia de la TS, pocos incluyen una intervención farmacéutica en su diseño, y en la mayoría de ellos dicha intervención se realiza de forma indirecta e indiscriminada, enviando una hoja informativa al prescriptor al tercer día de tratamiento, independientemente de si los pacientes son o no candidatos a TS. Los estudios que evalúan una intervención directa en pacientes candidatos a TS contactando personalmente con el médico prescriptor, son escasos, lo que justifica la realización de este trabajo.

2. TERAPIA SECUENCIAL

2. TERAPIA SECUENCIAL

2.1. Concepto

El concepto de Terapia Secuencial (TS) o paso a la vía oral (VO) es relativamente novedoso en el tratamiento de las infecciones, ya que tradicionalmente la decisión de la utilización de antibacterianos por vía parenteral u oral para el tratamiento de una infección ha dependido fundamentalmente de la gravedad de la infección^{22;23}. En este sentido se consideraba que el tratamiento de infecciones graves requería la vía parenteral durante al menos 7-10 días, aceptando que la mejor forma de conseguir una rápida instauración de la acción y unos niveles terapéuticos adecuados de un antibiótico era administrándolo por vía intravenosa (IV), mientras que para el tratamiento de infecciones leves y moderadas podía usarse la VO^{22;23}.

Evidentemente, la administración de antibióticos por vía IV consigue niveles plasmáticos de forma inmediata y garantiza el cumplimiento terapéutico. Por ello es de elección en casos de urgencia, en que los pacientes con una infección grave suelen presentar una primera etapa de inestabilidad hemodinámica que requiere hospitalización, en muchas ocasiones acompañada de problemas gastrointestinales y bajo nivel de conciencia^{22;24-26}, siendo inapropiada la administración por VO. El tratamiento completo por vía IV se justifica en pacientes críticos cuya inestabilidad se mantiene o en pacientes incapaces de absorber fármacos, aunque estas excepciones constituyen un porcentaje muy bajo de pacientes hospitalizados²⁴.

En la gran mayoría de pacientes una vez que su situación clínica se estabiliza, a los 3-5 días de tratamiento, el mantenimiento de un acceso intravenoso obliga a prolongar la estancia hospitalaria, con el consiguiente incremento de los costes. El reconocimiento de esta fase de mejoría clínica junto con el desarrollo de antibióticos orales con excelente biodisponibilidad para la VO y una mayor actividad antimicrobiana, principalmente frente a bacilos Gram negativos, ha introducido importantes cambios en el tratamiento de infecciones en el hospital. De acuerdo con estas consideraciones, y en un intento de reducir los elevados costes de las estancias hospitalarias, varios centros en Europa y Estados Unidos empezaron a aplicar en el tratamiento de determinadas infecciones, como es el caso de algunas infecciones respiratorias, un

régimen de administración de tratamiento antibiótico intravenoso breve, no más de 2 ó 3 días, seguido de tratamiento oral, con el fin último de poder facilitar un alta hospitalaria precoz del paciente²⁵.

Para describir esta estrategia del cambio de vía de administración de IV a VO nos encontramos con frecuencia con cuatro términos: “sequential therapy”, “switch therapy”, “step-down IV to VO therapy”, o “streamlinig”. Sin embargo, algunos autores añaden un significado específico a cada uno de estos términos. Por ejemplo, el “streamlinig”, traducido en español como desescalonamiento, es un término introducido por Quintilani et al. en 1987²⁷, se ha definido como el paso precoz de un régimen antimicrobiano parenteral de amplio espectro a un antiinfeccioso de espectro más reducido, que engloba habitualmente programas de cambio a antibióticos orales²⁷⁻²⁹. El concepto de TS propiamente dicha (“sequential therapy”) se ha utilizado para referirse a la conversión de una formulación IV a una formulación VO del mismo principio activo (manteniendo una potencia equivalente). Como ejemplos de fármacos usados en TS se pueden citar clindamicina, metronidazol, cotrimoxazol, levofloxacino, ciprofloxacino, fluconazol, itraconazol, voriconazol, doxicilina, minociclina o linezolid²⁴. Por otra parte, el concepto de “step-down therapy” se ha utilizado para referirse a la conversión de un tratamiento antibiótico intravenoso por otro tratamiento oral de igual o diferente grupo, pero con una reducción de potencia. Como ejemplos se pueden citar el cambio de cefuroxima IV al cefuroxima axetilo VO o de cefotaxima IV a cefixima VO. La reducción en la potencia se puede deber tanto a una reducción de la dosis como a una baja biodisponibilidad oral, o a ambas. El concepto de “switch therapy” se ha utilizado para describir la conversión de la terapia parenteral con un fármaco a una formulación oral de diferente composición, pero sin pérdida de potencia. Un ejemplo típico sería el cambio de ceftazidima IV a ciprofloxacino VO o de aciclovir IV a famciclovir VO³⁰. Estos cuatro escenarios pueden verse de forma resumida en la tabla 1. No obstante, debido a que en la práctica estos términos se utilizan indistintamente, para evitar la confusión y para los propósitos de esta memoria, utilizaremos el término de TS en su forma más amplia, sin importar si el fármaco oral utilizado es o no el mismo.

Tabla 1. Características de los antibióticos utilizados en programas de TS (adaptado de Jewesson³¹).

Mismo fármaco / misma AUC ^a	Mismo fármaco / menor AUC ^b	Diferente fármaco / elevada F	Diferente fármaco / baja F
Clindamicina (90%) Cotrimoxazol (90-100%) Ciprofloxacino (70%) Levofloxacino (99%) Amoxicilina-Ácido Clavulánico (60%)	Ampicilina (40%) Flucloxacilina (50%) Eritromicina (50-80%) Cefuroxima axetilo (40-50%) Penicilina V (50-80%) Amoxicilina (50-80%)	Ceftazidima IV a ciprofloxacino VO (70%)	Ceftriaxona IV a cefixima VO (<50%)
AUC= Área bajo la curva; ^a =Biodisponibilidad oral entre paréntesis; ^b = Porcentaje variable de biodisponibilidad oral; F= Biodisponibilidad			

Así la TS en el tratamiento de infecciones puede definirse como el cambio del tratamiento antibiótico iniciado por vía parenteral a la VO, aceptando que este cambio debe producirse tan pronto como se observe una mejoría inicial de los signos y síntomas de la infección (generalmente entre las 48-96 horas a partir del inicio del tratamiento antibiótico intravenoso) y no existan problemas de absorción gastrointestinal o tolerancia oral^{32;33}, con el fin de reducir el coste y la toxicidad del tratamiento sin comprometer el resultado clínico final^{25;34;35}. Ésta puede realizarse con el mismo antibiótico, si está disponible para ambas vías de administración y presenta una biodisponibilidad oral adecuada, o bien con diferente antibiótico siempre que tenga un espectro antibacteriano equivalente al parenteral utilizado^{25;36;37}.

En la tabla 2 se contemplan algunos de los antimicrobianos útiles en programas de TS, con sus equivalentes orales.

Tabla 2. Antimicrobianos útiles en programas de TS (modificado de Cunha²⁴).

Antimicrobianos disponibles por vía IV y VO (mismo antibiótico oral)	
Cotrimoxazol Doxiciclina Minociclina Clindamicina Metronidazol Levofloxacino Ciprofloxacino Linezolid Fluconazol Itraconazol Voriconazol Aciclovir	
Antimicrobianos únicamente disponibles por vía IV	
Antimicrobiano IV	Equivalente VO
Cefazolina Cefalosporinas de 2ª generación Cefalosporinas de 3ª generación Carbapenems Vancomicina Quinupristina/Dalfopristina Aminoglucósidos Anfotericina B Caspofungina Ampicilina/sulbactam Piperacilina/tazobactam Penicilinas antipseudomónicas (como parte de terapia de combinación)	Cefalexina Cefuroxima Fluoroquinolona, trimetoprim/sulfametoxazol Fluoroquinolona + clindamicina o metronidazol Linezolid Linezolid Fluoroquinolonas Antifúngicos azoles Antifúngicos azoles Amoxicilina/clavulánico / Moxifloxacino Moxifloxacino Fluoroquinolonas (como parte de terapia de combinación)

El principio en el que se basa la TS es que si el paciente puede ser tratado eficazmente con un curso corto de antibioterapia IV y continuar con tratamiento VO sin comprometer el resultado clínico final, se conseguiría reducir los costes y aumentar la comodidad del paciente.

Sin embargo, numerosos estudios muestran que en muchos casos se prolonga el tratamiento por vía parenteral de forma innecesaria, aunque los pacientes no presenten condiciones que impidan la administración de medicamentos VO^{38,39}; esto se asocia con un mayor riesgo de morbilidad y, dado que el coste del tratamiento intravenoso es, por lo general, mayor que su equivalente VO, esta prolongación innecesaria conlleva un aumento de costes no justificado^{31,40-42}.

Estos hechos han ocasionado que se promuevan de forma específica programas de TS en determinados medicamentos cuya biodisponibilidad VO permite predecir una efectividad del tratamiento VO similar a la que se consigue por la vía parenteral.

La introducción de estos programas de TS se ha encontrado con resistencias en algunos hospitales, ya que los hábitos de prescripción suelen ser difíciles de cambiar. Esto ya ocurrió, durante las dos últimas décadas, con la sustitución de antibióticos de semivida corta (que requieren administraciones IV frecuentes, cada 4 ó 6 horas) por antibióticos que permitían administraciones menos frecuentes, cada 8, 12 ó 24 horas. Se tardaron dos décadas en que los médicos se sintieran cómodos al dosificar antibióticos cada 24 horas cuando el paciente se encontraba crítico o séptico, ya que sostenían la creencia de que una administración antibiótica más frecuente era también más efectiva. La misma analogía puede aplicarse en el caso de la TS. Algunos clínicos se encuentran cómodos con la administración IV, y los programas educacionales para cambiar los hábitos suelen ser lentos e ineficientes²⁴. No obstante, tal y como se ha mencionado anteriormente, los programas de TS han sido aceptados principalmente por el potencial que tienen de disminución de costes en los hospitales ya que los recursos sanitarios son limitados.

Según Cunha²⁴, la administración IV de antibióticos no debería ser el motivo de ingreso de un paciente en el hospital, sino que deberían ser ingresados por otras razones. Si es apropiado, los pacientes deberían ser tratados en principio con terapia antibiótica oral, pudiendo ser necesario el ingreso hospitalario debido a la necesidad de efectuar procedimientos diagnósticos invasivos u otras terapias no-antibióticas, que pueden llevarse a cabo sólomente en el hospital. La terapia antibiótica oral representa el mayor cambio en terapia antibiótica del milenio, siendo conveniente para la inmensa mayoría de los pacientes ingresados en el hospital, además de presentar una excelente relación coste-efectividad.

En la tabla 3 se resumen los factores más importantes a considerar en la selección antibiótica para un programa de TS.

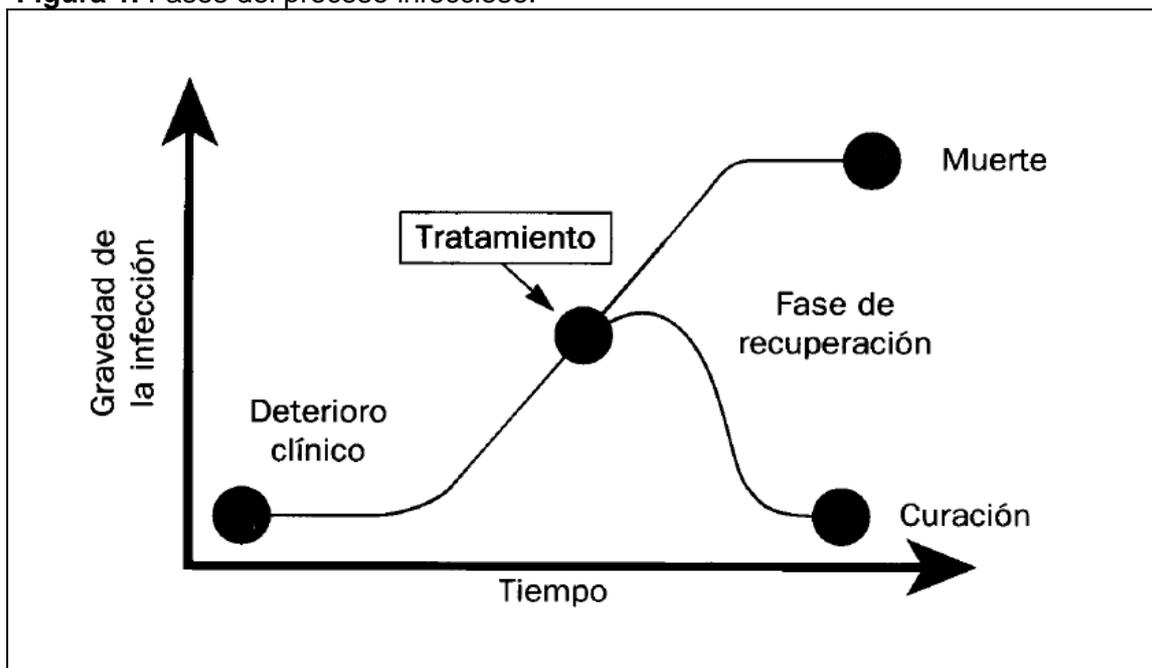
Tabla 3. Factores a considerar en la selección de antibióticos orales para TS (modificado de Cunha²⁴).

Espectro	Mismo espectro Misma o similar actividad microbiológica
Farmacocinética	Biodisponibilidad oral alta o aceptable
Efectos Adversos	Buena tolerancia gastrointestinal Mínimos efectos adversos gastrointestinal Baja alergenicidad Baja incidencia de efectos adversos graves Ámplio intervalo de dosificación
Potencial de resistencias	Baja capacidad de producir resistencias
Coste	Menor coste con relación a la terapia IV (no comparado con otros antibióticos orales)

2.2. Criterios para el establecimiento de la TS

Para poder implantar un programa de TS se han de cumplir una serie de criterios o condiciones tanto respecto a la situación clínica del paciente como respecto al antibiótico. Durante la historia natural de una infección grave no tratada, el paciente sufre un deterioro clínico continuo, que puede tener como desenlace final la muerte debido al incremento en la severidad de la infección (figura 1).

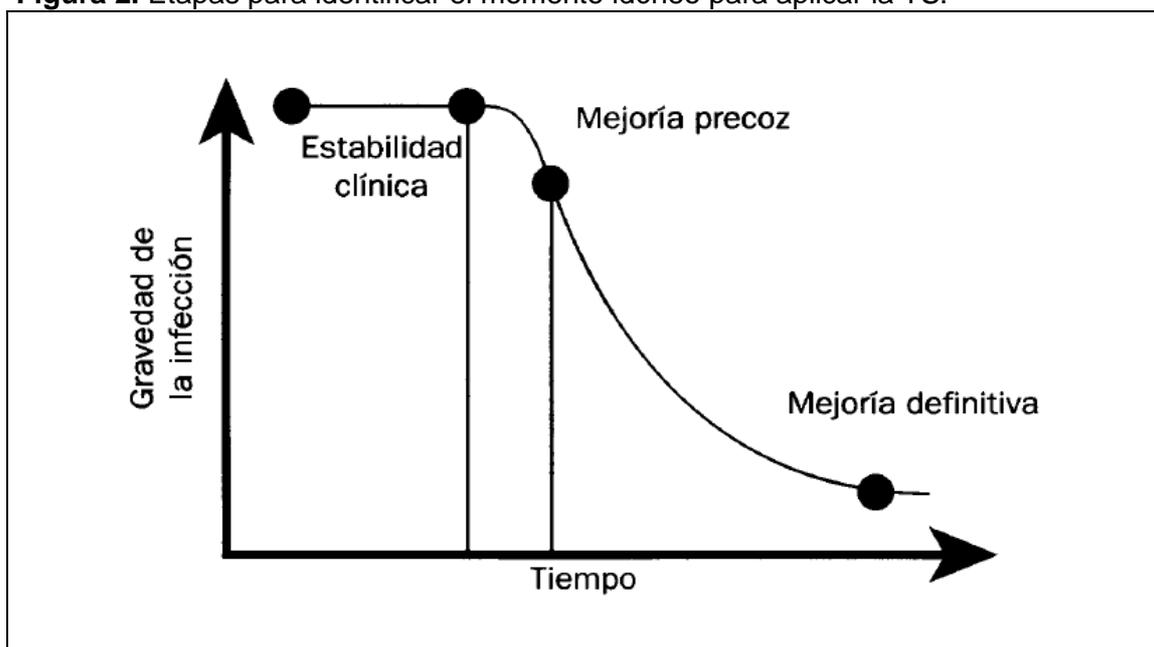
Figura 1. Fases del proceso infeccioso.



Este deterioro clínico habitualmente se consigue detener con el inicio de un tratamiento antibiótico adecuado. En este momento, la mayor parte de los pacientes entran en una fase de recuperación que se resuelve con la curación clínica o erradicación de la infección.

Desde un punto de vista clínico, la fase de recuperación de la mayoría de los pacientes puede dividirse en tres etapas. La primera etapa comprende desde el inicio del tratamiento antibiótico hasta las primeras 24-72 horas. Se caracteriza porque el paciente no experimenta mejoría clínica, simplemente se estabiliza impidiendo que progrese su deterioro. En la segunda etapa el paciente muestra una mejoría clínica evidente y los signos y síntomas de la infección empiezan a disminuir. La tercera etapa se caracteriza por una mejoría clínica definitiva, desapareciendo los signos y síntomas de la infección (figura 2).

Figura 2. Etapas para identificar el momento idóneo para aplicar la TS.



La situación tradicional de tratamiento de una infección grave es iniciar la antibioterapia IV y mantenerla hasta la fase final de mejoría del paciente, o bien durante todo el tratamiento hasta el alta hospitalaria. El objetivo de la TS es detectar la segunda etapa, o periodo precoz de mejoría clínica, cambiando en este momento a

antibioterapia VO, y en un corto periodo de tiempo proceder al alta hospitalaria del paciente para que continúe tratamiento en su domicilio hasta la curación²³.

Los criterios clínicos que definen esa fase temprana de mejoría y que deben cumplirse para que un paciente sea candidato a TS son:^{22;23;25}

- ✓ Paciente clínica y hemodinámicamente estable
- ✓ Mejoría de los signos o síntomas de la infección
- ✓ Temperatura volviendo a la normalidad o paciente afebril
- ✓ Recuento de leucocitos retornando a la normalidad
- ✓ Ausencia de factores que puedan afectar una correcta absorción gastrointestinal (náuseas, vómitos, diarrea, hipotensión, malabsorción, síndrome de intestino corto)
- ✓ Tolerancia para la VO (la capacidad de deglución conservada puede no ser necesaria, los pacientes con sonda que no tengan problemas de malabsorción pueden ser candidatos si el antibiótico lo permite)
- ✓ No-indicación clínica, por las características de la infección, para continuar el antibiótico intravenoso (las infecciones donde la penetración tisular pueda ser pobre tales como endocarditis, meningitis, infecciones graves de partes blandas, etc.)

Respecto al antimicrobiano, los criterios que debe cumplir para ser útil en TS son:

- ✓ Formulación oral disponible
- ✓ Buena biodisponibilidad para la VO
- ✓ Elevadas concentraciones sistémicas y tisulares
- ✓ Elevado índice área bajo la curva/concentración mínima inhibitoria (AUC/MIC) para el germen a tratar

Además se deben tener en cuenta como posibles limitaciones de la TS el riesgo de la falta de cumplimiento del tratamiento oral por parte del paciente. Una vez que el paciente ha sido dado de alta, la correcta administración de dosis e intervalos depende exclusivamente de él, de ahí la importancia de asegurarse de que ha entendido perfectamente las recomendaciones del tratamiento y que está concienciado para

cumplirlo. Tampoco hay que olvidar la posibilidad de interacciones farmacológicas del antibiótico con el resto de los medicamentos prescritos y con los alimentos³⁰.

2.3. Fundamentos farmacocinéticos de la TS

El perfil farmacocinético de los antimicrobianos, que se define por diferentes parámetros, es responsable de las concentraciones que se alcanzan en el foco infeccioso. La concentración tisular y el tiempo de permanencia del antimicrobiano determinan la reducción en el número de patógenos y, en definitiva, la eficacia terapéutica.

Estos parámetros pueden definir el proceso de absorción como la biodisponibilidad (F), de la distribución tisular como el volumen de distribución (Vd) o de la velocidad de eliminación como el aclaramiento (Cl) o la semivida de eliminación ($t_{1/2}$). La mayoría de los parámetros farmacocinéticos pueden calcularse a partir de los valores de las concentraciones séricas obtenidas tras la administración de una dosis determinada. En este sentido, es importante conocer los valores de las concentraciones séricas máximas y mínimas (C_{max} y C_{min}), el tiempo en el que se alcanza la concentración máxima (T_{max}) y el área bajo la curva de concentraciones séricas (AUC). Debe destacarse que la mayoría de los valores de los parámetros farmacocinéticos que se recogen en la bibliografía han sido determinados en adultos sanos. Factores como la edad, el peso, el grado de función renal, la bacteriemia y varias enfermedades pueden provocar modificaciones en el perfil farmacocinético de los agentes antimicrobianos que obligan, en ocasiones, a cambiar las pautas de dosificación.

Tal y como se ha mencionado anteriormente, la implantación de la TS se ha visto favorecida por la aparición de agentes antimicrobianos con dos características farmacocinéticas bien definidas: una biodisponibilidad oral alta/moderada y una larga semivida de eliminación. Estos son elementos esenciales para que se alcancen los objetivos terapéuticos y económicos de la TS.

2.3.1. Biodisponibilidad

La biodisponibilidad expresa la fracción de dosis administrada por una vía extravasal que alcanza, en su forma activa, la circulación sistémica y la velocidad con que se produce dicho proceso. La biodisponibilidad por VO depende de las propiedades físico-químicas de los agentes antimicrobianos, incluyendo su estabilidad frente a los procesos de biotransformación que pueden ser responsables de un marcado efecto de “primer paso”. Factores relacionados con la formulación, las interacciones y la situación clínica del paciente pueden afectar en magnitud y velocidad a este parámetro. La biodisponibilidad es, en consecuencia, una magnitud relativa a la administración IV.

El cálculo de la biodisponibilidad requiere conocer los valores de AUC obtenidos cuando el antimicrobiano se administra por vía IV y oral ($F=AUC_{VO}/AUC_{IV}$) siguiendo una metodología bien establecida por agencias reguladoras y organismos oficiales.

Cuando se plantea el cambio de vía de administración es preciso considerar la posibilidad de que se produzca una alteración en las concentraciones y, por tanto, en la respuesta, si la dosis no se modifica adecuadamente, en función de la fracción de dosis biodisponible.

Para antimicrobianos con biodisponibilidad elevada (>0.8), las concentraciones séricas no se modificarán al producirse el cambio a la VO, si se mantiene la pauta de dosificación. Este es el caso de antibióticos como levofloxacino, clindamicina o metronidazol entre otros.

Cuando se utilizan antimicrobianos con biodisponibilidad moderada (0.4 – 0.8), es preciso modificar la dosis proporcionalmente para asegurar la estabilidad de las concentraciones séricas. De acuerdo a criterios de equivalencia terapéutica, y a modo de ejemplo, la dosis de ciprofloxacino de 400 mg/12 horas por vía IV se corresponde con una dosis de 750 mg/12 horas por VO, y la dosis de 200 mg/12 horas por vía IV con 500 mg/12 horas por VO. No obstante, debido a la eventual evolución favorable del paciente y apoyándose en los resultados de ensayos clínicos puede no ser necesario mantener las mismas concentraciones séricas cuando se produce el cambio

a VO. Así, por ejemplo, los programas de TS en infecciones respiratorias con amoxicilina-ácido clavulánico pueden iniciarse con una dosis IV de 1000/200 mg y continuar con una dosis de 875/125 mg ó 500/125 mg por VO.

En el caso de los antimicrobianos con baja biodisponibilidad oral o que no disponen de presentación VO, para ser incluidos en programas de TS se recurre a otro antibiótico con un perfil microbiológico similar y biodisponibilidad oral adecuada. Los ejemplos mejor conocidos son el paso de ceftazidima IV/ciprofloxacino VO, ceftriaxona IV/cefixima VO, ceftriaxona IV/cefpodoxima proxetilo VO, etc.

Así pues, en función de la farmacocinética de los antibióticos, el paso a la VO se puede realizar bien con una formulación oral del mismo antibiótico con que se inició el tratamiento parenteral, o bien con una formulación oral de un antibiótico diferente pero con una actividad similar a la del antibiótico parenteral.

2.3.2. Semivida de eliminación

La semivida de eliminación es otro parámetro farmacocinético de interés en los programas de TS y expresa el tiempo necesario para que la concentración sérica se reduzca a la mitad. Las implicaciones clínicas de este parámetro pueden resumirse en las siguientes:

1. Estimación del tiempo necesario para que se alcance el estado de equilibrio tras iniciar el tratamiento en un régimen de dosis múltiple.
2. Dado el grado de fluctuación deseado en las concentraciones séricas máximas y mínimas dentro de un intervalo de dosificación, determinar dicho intervalo y, dado el intervalo, determinar la fluctuación de las concentraciones séricas.
3. Fijar el intervalo de dosificación. La mayoría de los antimicrobianos presentan valores de $t_{1/2}$ comprendidos entre 1-8 horas. Debido a que se trata, en general, de fármacos con elevado índice terapéutico pueden ser administrados a intervalos de 1 a 5 veces el valor de la $t_{1/2}$ o incluso menos frecuentemente. Los antimicrobianos con elevados valores de $t_{1/2}$ pueden

ser administrados a intervalos de 12 ó 24 horas lo que facilita el cumplimiento de la prescripción y asegura la eficacia terapéutica. El cumplimiento del tratamiento tiene, obviamente, una gran importancia cuando se cambia a la VO y el paciente se encuentra en condiciones de abandonar el hospital y seguir en régimen ambulatorio.

2.4. Terapia oral frente a terapia parenteral

Tal y como se ha mencionado con anterioridad, tradicionalmente se ha reconocido que la administración IV de fármacos permite garantizar el 100% de biodisponibilidad del medicamento, permitiendo que la totalidad de la dosis administrada esté disponible en la circulación sistémica para ser transportada al lugar de acción, aunque también es cierto que la administración IV se asocia con una mayor morbilidad que la VO^{22;43-45}.

Las ventajas e inconvenientes de la administración IV pueden resumirse en las siguientes⁴³:

➤ Ventajas:

- ✓ Biodisponibilidad del 100%
- ✓ Evita el posible metabolismo de primer paso
- ✓ Inicio inmediato de la acción
- ✓ Menos dolorosa que la administración intramuscular
- ✓ Rápido acceso sistémico

➤ Inconvenientes:

- ✓ Mayor toxicidad por dosis (todo el fármaco entra en la circulación)
- ✓ Mayor riesgo de reacciones alérgicas inmediatas
- ✓ Riesgo de flebitis
- ✓ Riesgo de infección asociada al acceso venoso
- ✓ Administración inadvertida de burbujas de aire
- ✓ Necesidad de hospitalización o atención domiciliaria

Durante la pasada década ha habido importantes avances que han conducido a un mayor uso de la terapia oral en el tratamiento de las infecciones, contrarrestando las teóricas ventajas del tratamiento intravenoso. Aspectos como los que se mencionan a continuación, contribuyen a plantear la terapia oral con antibióticos como una ventajosa alternativa frente a la vía IV²²:

- ✓ Un mejor conocimiento de la relación existente entre la concentración en el organismo y la eficacia de los antimicrobianos, y la constatación de que puede conseguirse una buena correlación entre estos dos parámetros con ciertos antibióticos orales.
- ✓ Un importante aumento de la biodisponibilidad de los antiinfecciosos orales, que proporcionan un nivel sérico y tisular más alto y persistente del fármaco.
- ✓ El creciente interés en reducir los costes de la terapia antimicrobiana.

Estas ventajas de la VO podrían resumirse en las siguientes⁴³:

- ✓ Menor necesidad de materiales y dispositivos para la preparación y administración de formas orales que parenterales (soluciones intravenosas, jeringas, agujas, equipos de infusión...).
- ✓ Menor tiempo de preparación de los medicamentos orales.
- ✓ Administración más sencilla y con menor tiempo de dedicación del personal de enfermería
- ✓ Proporciona al paciente mayor comodidad, movilidad e independencia, lo que se traduce en una mayor satisfacción.
- ✓ Menor riesgo de complicaciones y de menor gravedad, al disminuir la frecuencia de efectos adversos relacionados con la administración IV, principalmente flebitis e infecciones nosocomiales asociadas a la vía IV (bacteriemia secundaria, flebitis séptica). La flebitis postinfusión puede afectar hasta al 70% de todas las infusiones estando asociada con un mayor riesgo de sepsis³³. La frecuencia de estas infecciones está directamente relacionada con la duración de la inserción del catéter en la vena. Todo ello puede afectar negativamente a la evolución del paciente y alargar la estancia hospitalaria.
- ✓ Facilita un acortamiento de la estancia hospitalaria debido a la facilidad para el paciente de continuar el tratamiento oral de forma extrahospitalaria.

- ✓ Menor coste del tratamiento integral de la infección al disminuir el coste de adquisición, preparación y administración de los antibióticos orales, el coste asociado a los efectos adversos y el coste de la estancia hospitalaria^{33;46-49}.

Estos datos hacen que, siempre que la situación del paciente y del medicamento lo permitan, sea aconsejable cambiar de la vía parenteral a la oral tan pronto como sea posible^{35;50}.

2.5. Características del germen (determinantes de la eficacia, relación entre la concentración y el tiempo)

Para poder evaluar la eficacia de los antibióticos, actualmente se aceptan una serie de principios farmacocinéticos y farmacodinámicos que ayudan a predecir su potencia y el régimen más adecuado de administración. Tradicionalmente, la MIC y la concentración mínima bactericida (MBC) han sido los parámetros determinantes para estimar la actividad de un antibiótico frente a un agente patógeno infectante. Estos parámetros permiten predecir la potencia e interacción microorganismo/antibiótico, pero no indican cómo se desarrolla esta interacción en el tiempo. El modelo experimental de una continua exposición de inóculo bacteriano a una determinada concentración de antibiótico no refleja la situación en la que se produce *in vivo*, donde existe un elevado número de bacterias y los niveles de antibiótico pueden ser fluctuantes. En este caso los parámetros que mejor definen la actividad del antibiótico son: la tasa o velocidad de muerte bacteriana a diferentes concentraciones y la presencia o ausencia de supresión de crecimiento bacteriano después de la exposición del antibiótico, conocido, este último, como efecto postantibiótico (EPA)^{22;51}.

Hoy en día es ampliamente aceptado que los antibacterianos pueden dividirse en dos grupos según su modo de actuación: antibióticos que producen la muerte bacteriana de forma *dependiente del tiempo* de exposición y aquellos en los que la actividad bactericida es *dependiente de la concentración*.

El primer tipo, al que pertenecen beta-lactámicos, vancomicina, clindamicina y macrólidos, ha demostrado en modelos experimentales que la mejor relación entre su

actividad y la muerte bacteriana se consigue cuando se mantiene durante todo el intervalo posológico una concentración de antibiótico por encima de la MIC. Elevaciones de la concentración hasta 4 veces por encima de la MIC no se correlacionan con una mayor tasa de muerte bacteriana. La duración real en la que la concentración plasmática del fármaco debe estar por encima de la MIC todavía no se conoce, de hecho algunos investigadores creen que esta debe mantenerse durante todo el intervalo de dosis, mientras que otros autores creen que es suficiente que se mantenga un 50% del intervalo, aunque esto puede ser diferente según los patógenos^{52;53}.

Respecto a los antibióticos con actividad bactericida dependiente de la concentración (tales como aminoglucósidos, quinolonas y metronidazol) consiguen una mayor tasa de muerte bacteriana cuanto mayor es su concentración en contacto con las bacterias. Los dos parámetros farmacocinético-farmacodinámicos que mejor se correlacionan por tanto con su eficacia son la ratio concentración plasmática máxima (C_{max})/MIC y la ratio AUC/MIC. El mejor régimen de dosificación para estos fármacos será el que consiga mayores picos de concentración. Esto explicaría los buenos resultados obtenidos con los esquemas de dosificación de dosis única diaria para aminoglucósidos, así como los intervalos de dosificación de 12 horas para quinolonas. Otro aspecto que justifica la administración en intervalos prolongados de estos antimicrobianos es que presentan un efecto postantibiótico prolongado frente a bacterias Gram negativas y Gram positivas que permite inhibir el crecimiento bacteriano con concentraciones plasmáticas inferiores a la MIC. Para quinolonas el parámetro que mejor se correlaciona con su eficacia es la ratio 24h AUC/MIC. Diversos estudios⁵² indican que un valor de esta ratio superior a 4 veces la MIC durante 24 horas ($4 \times 24 \times \text{MIC} = 96 \times \text{MIC}$) permite predecir una adecuada respuesta terapéutica. Forrest et al.⁵³ encontraron que valores de 24h AUC/MIC superiores a 125 con ciprofloxacino intravenoso se asociaban con éxito terapéutico en pacientes graves. De igual manera en modelos animales, parece existir una mejor correlación de eficacia con el cociente 24h AUC/MIC que frente al C_{max}/MIC. Valores que exceden en 8-10 veces la MIC consiguen una eficacia terapéutica superior al 90%.

Actualmente se han confirmado las ventajas en un amplio número de infecciones en cuanto a igual eficacia y menor toxicidad del esquema de dosis única diaria de

aminoglucósidos frente al tradicional de dosis múltiples. A pesar de que todavía son necesarios más estudios para confirmar la importancia de utilizar estas características farmacocinéticas y farmacodinámicas en el ajuste del mejor régimen de dosificación de cada antibiótico, los resultados de los estudios más recientes sugieren que el comportamiento de los modelos animales en el campo de la infección es similar a la respuesta obtenida en humanos.

3. ESTUDIOS DE TERAPIA SECUENCIAL CON ANTIBIÓTICOS

3. ESTUDIOS DE TERAPIA SECUENCIAL CON ANTIBIÓTICOS

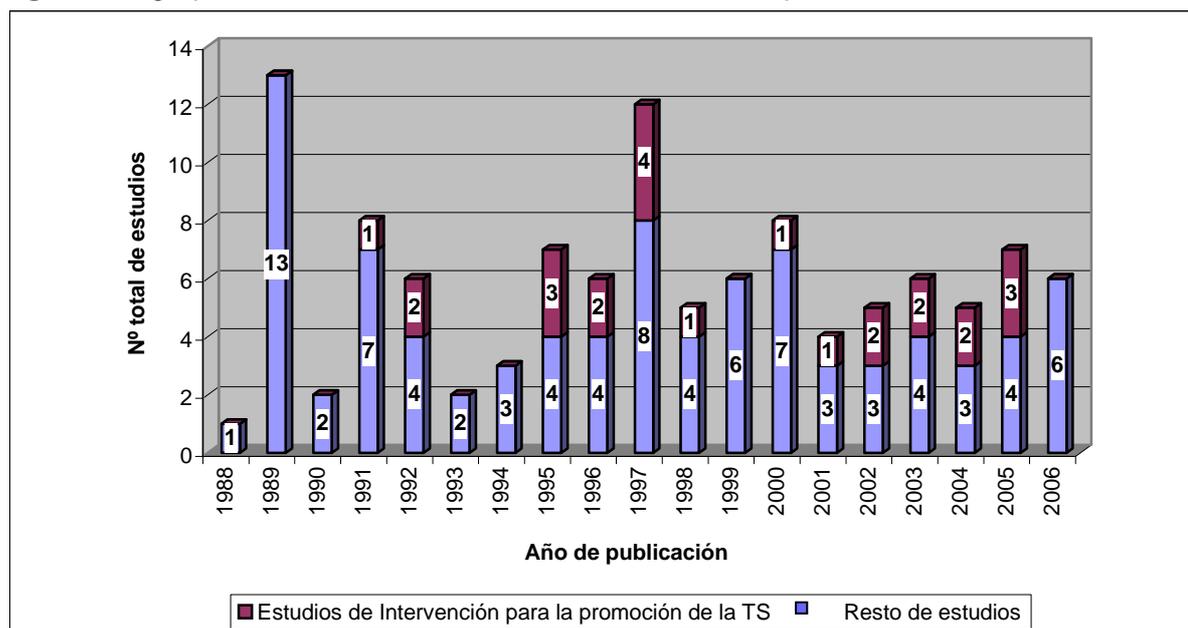
La eficacia de la VO frente a la administración parenteral clásica ha sido evaluada en diferentes estudios. La mayor parte de los trabajos realizados en infecciones moderadas o graves utilizan un periodo inicial de tratamiento intravenoso (más corto a medida que se avanza en el tiempo y en el concepto de TS) seguido de antibiótico oral, aunque algunos de los últimos trabajos hacen referencia a la utilización exclusiva de antibióticos orales en diversas infecciones como neumonía, otitis, sinusitis, cistitis, infecciones de piel y partes blandas, etc.^{51;54}.

La agrupación de los estudios en función del año de publicación puede verse en la tabla 4 y figura 3.

Tabla 4. Agrupación de los estudios en función del año de publicación.

Año de publicación	Estudios de Intervención	Resto de estudios	Nº total de estudios	% del total
1988	--	1	1	0,9 %
1989	--	13	13	11,6 %
1990	--	2	2	1,8 %
1991	1	7	8	7,1 %
1992	2	4	6	5,3 %
1993	--	2	2	1,8 %
1994	--	3	3	2,7 %
1995	3	4	7	6,3 %
1996	2	4	6	5,3 %
1997	4	8	12	10,7%
1998	1	4	5	4,5 %
1999	--	6	6	5,3 %
2000	1	7	8	7,1 %
2001	1	3	4	3,7 %
2002	2	3	5	4,5 %
2003	2	4	6	5,3 %
2004	2	3	5	4,5 %
2005	3	4	7	6,3 %
2006	--	6	6	5,3 %
TOTAL	24	88	112	100 %

Figura 3. Agrupación de los estudios en función del año de publicación

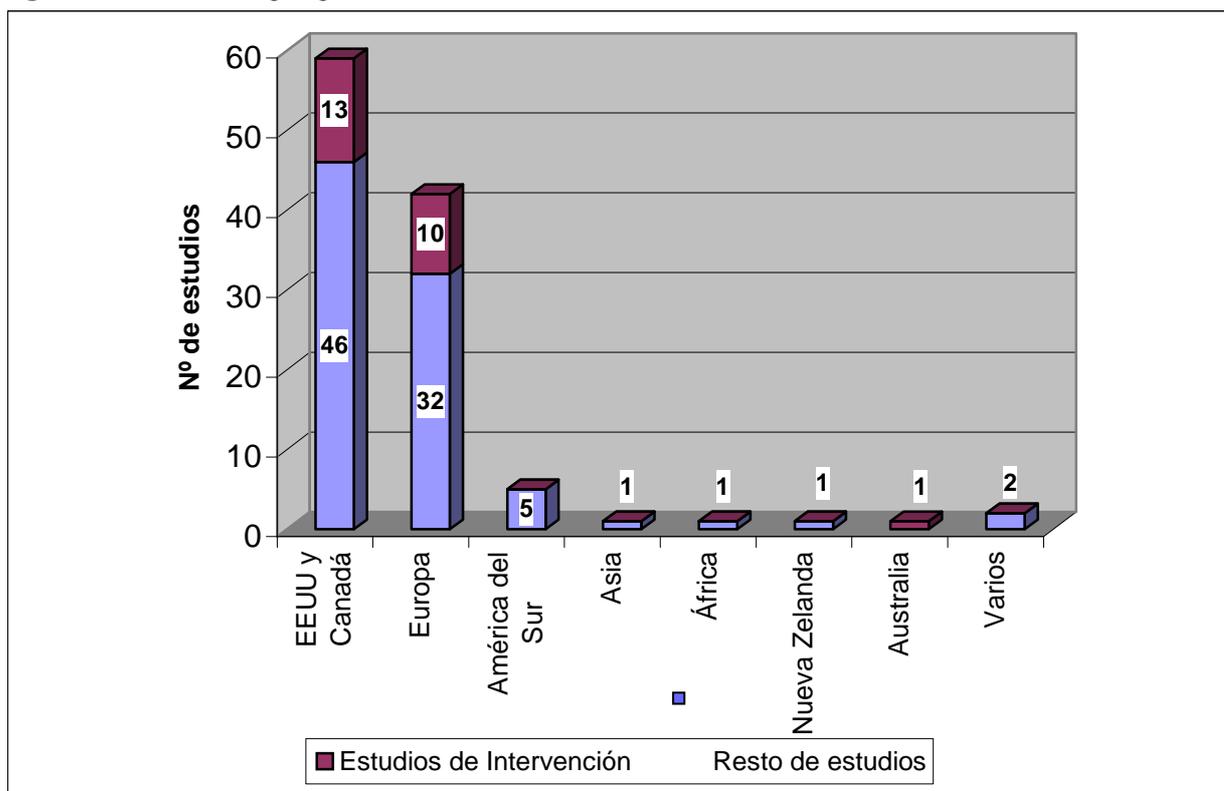


La ubicación geográfica de los estudios puede verse en la tabla 5 y en la figura 4. Puede observarse que un 52,7 % de los estudios se han realizado en EEUU o Canadá, mientras que un 37,5 % se han realizado en Europa. España ha contribuido con un 8,9 % del total de estudios.

Tabla 5. Ubicación geográfica de los estudios.

Ubicación geográfica	Estudios de Intervención	Resto de estudios	Nº total de estudios	% del total
EEUU y Canadá	13	46	59	52,7 %
Europa (España)	10 (6)	32 (4)	42 (10)	37,5 % (8,9 %)
América del Sur	--	5	5	4,4 %
Asia	--	1	1	0,9 %
África	--	1	1	0,9 %
Nueva Zelanda	--	1	1	0,9 %
Australia	1	--	1	0,9 %
Varios	--	2	2	1,8 %
TOTAL	24	88	112	100 %

Figura 4: Ubicación geográfica de los estudios.



Si consideramos los 88 estudios de no-intervención, puede observarse que el tipo de infecciones y antibióticos en los que se ha evaluado esta alternativa de tratamiento es muy amplio (tabla 6).

Tabla 6. Distribución de los estudios en función del tipo de infección y antibióticos.

Patología	Antibióticos en TS				TOTAL	% del total
	Fluoroquinolonas	Beta-lactámicos	Otros	Varios grupos		
Infección tracto respiratorio inferior	15	14	0	15	44	50,0 %
Infecciones heterogéneas	8	2	1	2	13	14,8 %
Infección urinaria complicada	4	1	0	0	5	5,7 %
Infección piel y partes blandas	3	0	1	0	4	4,5 %
Infección intraabdominal	8	0	0	2	10	11,4 %
Otras infecciones	6	2	1	3	12	13,6 %
TOTAL	44	19	3	22	88	100%
% del total	50,0 %	21,6 %	3,4 %	25,0 %	100 %	

La mitad de los estudios se centran en infecciones del tracto respiratorio inferior (50,0%). El resto de estudios abarcan infecciones complicadas del tracto urinario, infecciones intraabdominales, piel y partes blandas, bacteriemia, infección pélvica, intraarticular y osteomielitis. En un porcentaje considerable de estudios (14,8 %) se han incluido varios tipos de infecciones.

La mayor parte de los estudios revisados se centran en la utilización de fluoroquinolonas (50,0 %) y β -lactámicos (21,6 %) comparando la eficacia de los tratamientos secuenciales frente a la terapia IV convencional. En un 25,0 % de los estudios se incluyen varios grupos de antibióticos en TS. Generalmente, el tratamiento es inicialmente IV en ambos grupos para pasar después de 2 a 5 días, de forma aleatoria, a la administración por VO o parenteral, bien con el mismo antibacteriano o con otro diferente.

Si consideramos los 24 estudios de intervención (tabla 7), la inmensa mayoría (un 87,5 %) no se realizaba considerando un tipo concreto de infección, sino que el estudio se centraba en los antibióticos. En un 62,5 % de estudios se intervenía en varios antibióticos, mientras que un 20,9 % de ellos incluyeron intervenciones centradas en fluoroquinolonas.

Tabla 7. Tipo de infección y antibióticos incluidos en los estudios de intervención.

<i>Patología</i>	<i>Antibióticos considerados en la intervención</i>				<i>TOTAL</i>	<i>% del total</i>
	<i>Fluoroquinolonas</i>	<i>Beta-lactámicos</i>	<i>Otros</i>	<i>Varios antibióticos</i>		
Infecciones heterogéneas	4	2	2	13	21	87,5 %
Neumonía adquirida en la comunidad	1	--	--	2	3	12,5 %
TOTAL	5	2	2	15	24	100%
% del total	20,9 %	8,3 %	8,3 %	62,5 %	100 %	

Desde una perspectiva global, el primer estudio que propone las bases para la aplicación de la TS con antibióticos en los hospitales se publica en el año 1988⁵⁵, y el mayor grupo inicial de estudios se publica un año después. Estos estudios contemplan una duración del tratamiento IV excesivamente larga, y no es hasta el año 1991 en el que aparece uno de los primeros trabajos que aplica el concepto actual de TS con un

corto periodo de tratamiento IV⁵⁶. En el año 1992 aparece uno de los trabajos pioneros en el diseño de estrategias para promocionar el uso de la TS dentro del hospital³², centrándose en el desarrollo de un programa en el que son los propios farmacéuticos clínicos quienes intervienen en su promoción, e introduce una aproximación al análisis de costes del resultado del programa. En los trabajos publicados a partir de 1993 se observa que los estudios ya utilizan el concepto actual de TS, caracterizado por un periodo breve de tratamiento IV inicial. A lo largo del año 1997 aparecen diferentes trabajos de farmacoeconomía con TS de antibióticos. En el 2000 aparece por primera vez un estudio en el que se utiliza un programa de prescripción médica informatizada que identifica aquellos pacientes con levofloxacino IV y medicación oral concomitante, que genera un listado que utilizan los farmacéuticos para intervenir⁵⁷. En el año 2002 aparece un estudio sobre levofloxacino que tiene la peculiaridad de ser uno de los pocos estudios publicados en los que el papel del farmacéutico es proactivo, es decir, que la decisión del paso a VO la lleva a cabo directamente, sin consultar con el clínico responsable del paciente, basándose en un protocolo establecido y aprobado por la Comisión de Farmacia y Terapéutica⁵⁸. En los últimos años se publican estudios que destacan por aplicar el concepto de TS a infecciones tradicionalmente tratadas con antibiotioterapia IV por periodos prolongados de tiempo^{59;60}.

En el anexo 1 se pueden consultar en forma de tabla resumida la totalidad de estudios sobre TS que se mencionan en este apartado.

3.1. Descripción de los estudios con ciprofloxacino y levofloxacino

La revisión bibliográfica se comenta basándose en el tipo de infección considerada, fluoroquinolona utilizada, y orden cronológico de publicación, y analizando los resultados más relevantes. Al evaluar los diferentes trabajos se comentan aspectos como el tipo de infección estudiada, la existencia de aleatorización en el estudio, el tamaño y la homogeneidad entre los grupos a comparar, la duración del tratamiento IV y las pautas posológicas utilizadas en el grupo de TS, la eficacia obtenida y los efectos adversos observados, el impacto sobre una reducción en la estancia hospitalaria y la existencia de un análisis económico de las alternativas.

3.1.1. Estudios realizados en infección del tracto respiratorio

Entre los primeros trabajos realizados con fluoroquinolonas en TS en el tratamiento de infecciones del tracto respiratorio, se puede citar el de Khan et al.⁶¹, realizado en 1989, en el cual estudian 122 pacientes con infección respiratoria (nosocomial o comunitaria) moderada o severa, comparando ceftazidima IV frente a ciprofloxacino IV/VO. Los autores concluyen que ambas alternativas presentan igual eficacia clínica con una mayor erradicación bacteriológica para ciprofloxacino. La duración media de ciprofloxacino IV es de 6 días.

También en 1989 se publican tres estudios prospectivos, aleatorios, con ciprofloxacino versus ceftazidima para infecciones del tracto respiratorio inferior (nosocomiales y comunitarias). Menon et al.⁶² estudian 37 pacientes: 17 reciben ciprofloxacino IV durante al menos dos días seguido de administración oral, frente a 20 que reciben ceftazidima IV al menos dos días, seguido de un antibiótico oral apropiado (no indican cual). Los grupos fueron comparables, excepto para la gravedad de la enfermedad de base, mayor en la rama de ceftazidima. Demuestran la misma eficacia y seguridad en ambas alternativas aunque hay que señalar que no indican la duración media de la terapia IV en ambos grupos, aspecto importante si hablamos de un estudio de TS. Haddow et al.⁶³ comparan la eficacia y la seguridad de ciprofloxacino IV/VO (40 pacientes) frente a ceftazidima IV (40 pacientes); la media de días para el grupo de ciprofloxacino estuvo comprendida entre 4,8 ($\pm 1,9$) días en pacientes con bronquiectasias y 7,1 ($\pm 4,1$) días en pacientes afectados de neumonía. La respuesta clínica obtenida es igual para ambos regímenes, con una menor duración del tratamiento intravenoso en el grupo de ciprofloxacino, pero sin conseguir diferencia en la duración total de la terapia. Trenholme et al.⁶⁴ tratan a 23 pacientes que presentaban un diagnóstico de neumonía nosocomial o comunitaria con ciprofloxacino IV/VO frente a 21 con ceftazidima inicial seguida de otro antibiótico oral. El grupo de ceftazidima incluyó pacientes significativamente más graves. También la media de días de ciprofloxacino IV es superior a seis. Los autores concluyen una eficacia significativamente superior en la rama de ciprofloxacino.

En 1996 se publica el trabajo de Johnson et al.⁶⁵, un estudio multicéntrico, controlado y doble ciego, en el que se compara la eficacia de ciprofloxacino IV/VO (50 pacientes)

con ceftriaxona IV/Intramuscular (46 pacientes) en neumonía comunitaria, con 96 pacientes evaluables. La tasa de curación clínica y bacteriológica fue equivalente en ambos grupos, mientras que la incidencia de efectos adversos locales con la administración IV fue significativamente mayor para ciprofloxacino. Por otra parte, aunque la duración media del antibiótico fue comparable entre los grupos, el cambio a terapia oral ocurrió significativamente más tarde con ciprofloxacino (4,9 días IV frente a 4,3 IV con ceftriaxona, $p < 0,05$).

Un interesante trabajo de Rhew et al.⁶⁶ publicado en 1998, fue planteado de forma retrospectiva sobre una muestra consecutiva de 717 pacientes hospitalizados correspondiente al estudio prospectivo publicado por Weingarten et al.⁶⁷, que incluye un grupo heterogéneo de antibióticos, entre los que se encuentra ciprofloxacino. El objetivo era demostrar si la vigilancia hospitalaria en pacientes con neumonía comunitaria de bajo riesgo aportaba algún beneficio para el paciente, o bien si los pacientes en los que se realizara TS podían ser dados de alta inmediatamente después del paso a VO de forma segura para su tratamiento. Se incluyeron 144 pacientes, 102 fueron observados en el hospital y 40 dados de alta después de la conversión a antibiótico oral sin seguimiento al alta. Los pacientes fueron seguidos durante 30 días después del alta. Ningún paciente del grupo de observación requirió intervención médica. Un 5% de los pacientes del grupo de observados y 3% de los que no recibieron un seguimiento al alta volvieron a urgencias por diferentes causas. Los autores concluyen que la vigilancia de los pacientes con neumonía comunitaria de bajo riesgo después del paso a VO tiene un limitado beneficio, y podría ser eliminada como práctica de rutina permitiendo reducir la estancia hospitalaria 1 día por paciente, lo que se traduce en un ahorro de 57.200\$ en los 22 meses de duración de su estudio.

En el año 2001 aparece un interesante estudio realizado en nuestro país por Castro-Guardiola et al.⁶⁸ en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad, que presenta la característica de efectuar dos comparaciones: en el caso de pacientes con neumonía no-severa, compara el tratamiento completo por VO (41 pacientes) con la TS (44 pacientes), mientras que en pacientes con neumonía severa, compara el tratamiento parenteral (55 pacientes) con la TS (48 pacientes). El estudio incluye un grupo heterogéneo de antibióticos entre los que se encuentra ciprofloxacino. Concluye que los pacientes con neumonía no-severa pueden tratarse de forma segura con

antibióticos VO, mientras que aquellos con neumonía severa pueden ser tratados de forma segura con TS precoz. Es uno de los primeros estudios que demuestran la eficacia de un tratamiento completo por VO en pacientes hospitalizados no-severos, sin la necesidad de una primera fase de tratamiento parenteral.

El ensayo de File et al.⁶⁹, de 1997, es el primero publicado comparando levofloxacino IV/VO frente a ceftriaxona seguido de cefuroxima axetilo, ambos en TS, para neumonía comunitaria. El estudio - multicéntrico, prospectivo y aleatorio - incluyó a 456 pacientes. Los autores demuestran que levofloxacino en monoterapia es al menos tan eficaz y seguro como el tratamiento empírico habitual de la neumonía adquirida en la comunidad, presentando documentada eficacia clínica frente a los patógenos respiratorios típicos y atípicos, incluyendo a *S. pneumoniae*. Se obtuvo una significativa mejor respuesta bacteriológica y clínica en la rama tratada con levofloxacino, aunque ambos antibióticos no tienen igual espectro. En la rama de ceftriaxona podía ser añadido un macrólido o doxiciclina si se precisaba para la cobertura de patógenos atípicos. En ambos grupos la duración media de tratamiento IV fue de 3,4 días. Aunque esta duración corresponde a una pauta típica de TS, los autores no evalúan la estancia hospitalaria, únicamente comparan resultados en términos de eficacia y seguridad.

Otro interesante estudio, con un diseño prospectivo, observacional, que aparece publicado en 1999 es el realizado por Ramírez et al.⁷⁰, sobre 200 pacientes consecutivos ingresados con neumonía comunitaria, e incluye un grupo heterogéneo de antibióticos entre los que se encuentran quinolonas de nueva generación, sin especificar cuáles. El objetivo del estudio es determinar qué proporción de pacientes podía ser tratada con una pauta de TS a las 72 horas de inicio del antibiótico y a su vez ser candidatos a un alta precoz. Los autores identifican qué factores podían impedir el alta hospitalaria en determinados pacientes que recibían tratamiento secuencial y evalúan como objetivo adicional el grado de satisfacción del paciente. Obtuvieron un 67% de cambio a antibiótico oral (133 pacientes), con un solo fallo terapéutico. El 44% de los pacientes fueron alta hospitalaria precoz (3,4 días de estancia media). La permanencia en el hospital después del cambio se debió fundamentalmente a motivos diagnósticos. El 95% de los pacientes estuvieron satisfechos de la atención recibida. Una estancia prolongada se correlacionaba con

una mayor gravedad de los pacientes, a la vez que se comprobó que la estratificación de la gravedad de los mismos se superponía al patrón general de distribución para pacientes con neumonía observado por otros autores. En el 44% de los pacientes se redujo en 2 días la estancia hospitalaria. Al extrapolar sus resultados a un total de 500.000 pacientes anuales hospitalizados en EEUU con neumonía comunitaria, calculan un posible ahorro de 440.000 días de hospitalización que traducido a dólares supondría 397.320.000\$ totales (consideraban un coste de 903\$ por día de estancia). Concluyen, por tanto, que un 44% de los pacientes se pueden beneficiar de una pauta de TS y una precoz alta hospitalaria, sin compromiso en su evolución clínica y con un elevado grado de satisfacción para los mismos.

Erard et al.⁷¹, en el 2004, llevaron a cabo un estudio en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad no ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos, para determinar si un tratamiento con levofloxacino totalmente por VO era tan eficaz y seguro como la TS de ceftriaxona IV (con o sin macrólido)/antibiótico oral. Se incluyeron 129 pacientes que se randomizaron con una ratio 2:1 a recibir tratamiento oral (500mg/12h) o TS inicialmente con ceftriaxona IV (2 g /24 h) con o sin claritromicina (500 mg /12 h) seguido de tratamiento con antibiótico oral (un beta-lactámico para la mayoría de los pacientes). La eficacia clínica fue del 91,1% y del 91,9%, la duración de la estancia hospitalaria fue de 8 y 10 días y la mortalidad a 30 días del 1,3% y 8,1% para los grupos levofloxacino y ceftriaxona, respectivamente. Concluyen que el tratamiento por VO con levofloxacino es tan eficaz como la TS estándar en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad.

Zervos M et al.⁷², en el 2004, comparan la eficacia y tolerancia en 212 pacientes con neumonía adquirida en la comunidad moderada-severa de la administración IV de ceftriaxona 1 g/día más azitromicina 500 mg/día, en comparación con levofloxacino intravenoso 500 mg/día, ambos con la posibilidad de paso a VO a azitromicina 500 mg/día o levofloxacino 500 mg/día y respectivamente. Se permitía que, si el médico lo consideraba oportuno, se añadiera cefuroxima oral al régimen de tratamiento con azitromicina oral en pacientes con resistencia pneumocócica documentada a macrólidos. Se obtuvo una eficacia clínica del 91.5% en el caso de los pacientes del grupo ceftriaxona/azitromicina y de un 89.3% en el grupo levofloxacino.

Mención especial requiere el estudio de Carratalà et al.⁵⁴, publicado en el 2005, que llevaron a cabo un estudio en dos hospitales terciarios españoles para evaluar la efectividad y la seguridad del tratamiento ambulatorio de pacientes con neumonía adquirida en la comunidad de bajo riesgo (clases II o III, correspondientes a un PSI - Pneumonia Severity Index- ≤ 90 puntos). Se evaluaron 224 pacientes. Los pacientes desde el servicio de urgencias eran asignados a uno de los siguientes grupos: alta y tratamiento ambulatorio con levofloxacino VO en comparación con hospitalización y levofloxacino en tratamiento intravenoso inicial seguido de VO. La eficacia clínica fue del 83,6% para los ambulatorios y del 80,7% para los hospitalizados. La satisfacción global del paciente fue mayor en el caso de los pacientes ambulatorios (91,2%) que en el caso de los hospitalizados (79,1%). No hubo diferencias en lo que se refiere a calidad de vida, reacciones adversas, complicaciones médicas, readmisiones hospitalarias y mortalidad global, aunque debido al tamaño de muestra relativamente pequeño, el poder para detectar complicaciones graves como la muerte es limitado. Se concluye que en pacientes seleccionados con neumonía adquirida en la comunidad de bajo riesgo el tratamiento ambulatorio con levofloxacino oral es igualmente de efectivo y seguro que la hospitalización tradicional.

Frei et al.⁷³, en el 2006, evalúan de forma retrospectiva el impacto de la adecuación del tratamiento antibiótico a las guías de práctica clínica sobre el tiempo que transcurre hasta realizar TS, la duración de la estancia hospitalaria y la mortalidad. Tienen en cuenta las guías de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas y de la Sociedad Torácica Americana, e incluyen un grupo heterogéneo de antibióticos entre los que se encuentran las fluoroquinolonas. De los 631 pacientes evaluables, 357 (57%) se adecuaron a la guía, y esta adecuación fue asociada a una disminución significativa del retraso al cambio a VO, de la duración de la estancia hospitalaria y de la mortalidad intrahospitalaria.

3.1.2. Estudios realizados en infecciones heterogéneas

Gaut et al.⁷⁴ y Peacock et al.⁷⁵ realizan en 1989 dos estudios con ciprofloxacino frente a ceftazidima en infecciones heterogéneas incluyendo bacteriemia e infecciones del tracto respiratorio inferior, osteoarticular, piel y partes blandas, abdominal y complicada de vías urinarias. En el primero⁷⁴ se incluyen 32 pacientes (la mitad en

cada rama) con una duración media de tratamiento de 16 días (rango 7-25 días). En el trabajo sólo se indica de forma imprecisa la duración de ciprofloxacino IV con un mínimo de 2 días. En los casos en los que coexistía infección por Gram positivos o bacterias anaerobias se añadió beta-lactámico o metronidazol/clindamicina. Las tasas medias de respuesta fueron similares en ambos grupos, así como la incidencia de resistencias o tasa de sobreinfecciones. También la seguridad de ambos antibióticos fue similar. En el estudio de Peacock et al.⁷⁵ (39 pacientes) el 23% de los pacientes tenían bacteriemia asociada a su infección de base. La duración media del tratamiento IV fue 7,4 días para ciprofloxacino y 9,9 días para ceftazidima. Un 63% de los pacientes del grupo de ciprofloxacino reciben 17 días de tratamiento oral frente a 12 días de VO en el 55% de la rama de ceftazidima. Los autores concluyen que ambas alternativas son igualmente seguras y eficaces en el tratamiento de infecciones debidas a organismos Gram positivos y Gram negativos susceptibles al tratamiento.

En el año 1991 aparecen un importante estudio con ciprofloxacino en TS que incluye un análisis de costes. Paladino et al.⁴⁶ compararon la eficacia de ciprofloxacino en administración oral después de tres días de antibioterapia IV convencional frente a un grupo control con antibióticos IV durante todo el tratamiento. Las infecciones tratadas fueron las de piel y partes blandas, bacteriemia, tracto respiratorio inferior, ósea y de articulaciones y de vías urinarias. Los agentes patógenos aislados con mayor frecuencia fueron *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Escherichia coli*. Ambos grupos fueron comparables en características demográficas, tipo de infecciones, así como en la respuesta clínica y bacteriológica. Los autores obtienen un ahorro medio de 293\$ por paciente en el grupo de ciprofloxacino. En el análisis de costes se incluyeron costes de adquisición, material necesario para preparación y administración y medicación necesaria para tratar un fracaso terapéutico o un efecto adverso. No se incluyeron tiempos de personal. No se produce una reducción de la estancia hospitalaria en el grupo de ciprofloxacino debido a la terapia oral.

En 1995 Bassaris et al.⁷⁶ publican un estudio multicéntrico comparando ciprofloxacino con ofloxacino, ambos en TS. El interés del estudio está en que es una amplia serie (474 pacientes) e incluye a pacientes con moderadas a severas infecciones de piel y partes blandas, sepsis, infección del tracto urinario e infecciones respiratorias.

Concluyen que ambas ramas de tratamiento tienen similar perfil de eficacia y seguridad, pero hay que reseñar que la media de tratamiento IV está en 6 días.

En 1997 Ahkee et al.⁷⁷ publican un trabajo interesante por permitir estimar qué porcentaje de pacientes hospitalizados que reciben antibiótico para el tratamiento de una infección o como profilaxis pueden ser candidatos a TS. Incluye un grupo heterogéneo de antibióticos entre los que se encuentra ciprofloxacino. Estudian un total de 665 pacientes (28 de los cuales recibieron ciprofloxacino), durante 6 meses consecutivos, de los que un 46% podían ser candidatos a este tipo de terapia. Un 40% de este grupo cambiaron a terapia oral. De los 262 pacientes que recibieron TS para diversas infecciones, el 65% fueron evaluables para eficacia clínica, obteniéndose un 98% de éxito terapéutico. Los autores concluyen que la TS se correlaciona con una buena evolución clínica y puede ser aplicada a un elevado porcentaje de pacientes hospitalizados.

A lo largo del año 1997 aparecen diferentes trabajos de farmacoeconomía con TS con antibióticos. En enero de 1997 Jensen y Paladino⁴⁷ publican un análisis coste-efectividad realizado sobre 187 pacientes hospitalizados, con infecciones serias, de una red integrada de salud que participaron en ensayos clínicos controlados comparando el régimen de antibioterapia convencional con TS (2-4 días de tratamiento IV) con ciprofloxacino o enoxacino oral. La valoración de costes fue realizada por estratificación en los cuatro niveles de costes recomendados para un análisis farmacoeconómico. Excepto los costes de adquisición que fueron obtenidos de los datos de compra de la institución, los restantes costes fueron obtenidos de la literatura. En este sentido los autores realizan un análisis de sensibilidad variando el coste de adquisición del antibiótico, el coste de la estancia hospitalaria y el porcentaje de éxito de una y otra alternativa terapéutica. Ambas alternativas demostraron ser igualmente eficaces. No hubo diferencias entre ellas en la estancia hospitalaria total (mediana 15 días), y por tanto, tampoco en los costes correspondientes al cuarto nivel (este nivel incluye el coste de estancias). Hasta el nivel tres la TS presentó una mejor relación coste/efectividad que la terapia convencional. El análisis de sensibilidad en costes demostró que esta relación se mantenía favorable a la TS, mientras que la terapia convencional debería ser un 10% más eficaz que la secuencial para cambiar la

decisión económica. El estudio es uno de los primeros que aplica conceptos farmacoeconómicos en TS.

En abril de 1997, Salewski et al.⁷⁸ publican un estudio retrospectivo de minimización de costes realizado sobre los resultados del ensayo clínico de Bassaris et al.⁷⁶. En el análisis de costes sobre 474 pacientes (247 tratados con ofloxacino frente a 227 tratados con ciprofloxacino) en tratamiento secuencial, se incluyeron costes de adquisición de ambos antibióticos en 4 países (Grecia, Israel, Eslovenia y Turquía). Los costes de preparación y administración se estimaron calculando tiempos medios y aplicando el coste por hora del personal proporcionado por la administración de cada hospital. Se incluyeron costes del material adicional utilizado. No se consideró necesario añadir costes de laboratorio puesto que la administración de ambas quinolonas no lo precisaba. Como ambas alternativas no presentaron diferencias en la eficacia terapéutica y en el perfil de efectos adversos, se aplicó un análisis de minimización de costes. Los costes fueron expresados en marcos alemanes y para el cálculo del ahorro medio se utilizaron promedios de costes obtenidos a partir de los valores de los diferentes hospitales. El resultado fue un ahorro medio por paciente de 59,1 marcos alemanes en el grupo de ofloxacino. Si en el análisis de sensibilidad se utilizaba idéntico coste de adquisición para ambos fármacos, el tratamiento con ciprofloxacino era un 8,1% más caro que ofloxacino en costes totales. La duración del tratamiento IV es similar en ambas ramas, mientras que la duración del tratamiento oral es mayor con ciprofloxacino. No obstante, los autores consideran que al margen del diferente coste de adquisición, el ahorro con ofloxacino radica en la administración de una dosis al día frente a dos dosis diarias con ciprofloxacino, lo que se traduce en menores costes de preparación y administración.

Un estudio multicéntrico sobre 540 pacientes, diseñado para demostrar la eficacia de ciprofloxacino en TS frente al tratamiento IV estándar en infecciones severas (neumonía, septicemia o infección de piel y partes blandas), aparece publicado en 1999 por Krumpke et al.⁷⁹. Del total de pacientes estudiados, 395 fueron evaluables para eficacia. Se establecieron 4 ramas de aleatorización, pacientes con monoterapia con ciprofloxacino frente a antibiótico convencional y pacientes con al menos un antibiótico asociado a ciprofloxacino frente a antibioterapia convencional también combinada. La rama con ciprofloxacino recibió 400 mg/ 8 h IV pasando a terapia oral

con 750 mg/12 h cuando era posible. Los pacientes con puntuaciones de gravedad de "APACHE II" entre 21-29 recibían antibióticos en combinación. Los pacientes con monoterapia IV o combinación tuvieron una duración de tratamiento más corta (9-10 días), que los de terapia IV/VO (14-17 días). La respuesta clínica fue superior al 80% en todos los grupos excepto para el de terapia estándar en combinación (69%). La estancia media fue mayor en el grupo que recibió tratamiento exclusivamente IV (22-32 días), frente a 9-16 días en el grupo de tratamientos secuenciales con ciprofloxacino o terapia convencional. Lo más destacable del estudio es que incluye a pacientes con infecciones graves, mayoritariamente neumonías nosocomiales. La dosis de ciprofloxacino IV es elevada. El porcentaje de pacientes que reciben TS es 66% (ciprofloxacino en monoterapia), 37% (monoterapia estándar) y 29% (antibióticos en combinación). No se indica la duración media del tratamiento IV y oral. Aunque los autores reconocen que sus resultados corresponden a un número limitado de pacientes, concluyen una eficacia similar en estas infecciones a la obtenida con antibióticos tradicionales (aztreonam, ceftazidima, imipenen-cilastatina).

3.1.3. Estudios realizados en infección urinaria complicada

En relación con la utilización de la TS con fluoroquinolonas en el tratamiento de infecciones urinarias, el trabajo de Cox⁸⁰, realizado en 1989 sobre pacientes con infección urinaria complicada, compara ceftazidima IV con ciprofloxacino en TS. Incluye 77 pacientes, con una duración media de 4 días de ciprofloxacino IV y 7 días para la VO frente a 9 días IV para el grupo de ceftazidima. El autor concluye una eficacia significativamente mayor en el grupo de ciprofloxacino, con buena tolerancia de ambos regímenes.

Un posterior estudio en 1992, comparativo, aleatorio, realizado por Peters⁸¹ en pacientes con infección complicada del tracto urinario compara la eficacia de ofloxacino frente a ciprofloxacino. La dosis IV de ciprofloxacino 200 mg era inferior a la recomendada e igual a la administrada para ofloxacino. Fueron necesarios al menos 3 días de tratamiento IV, continuando con 400 mg VO en el grupo de ofloxacino y 1000 mg VO en ciprofloxacino hasta completar una media de 9 días. La eficacia clínica es valorada como idéntica en ambos grupos.

También con ciprofloxacino, Mombelli et al.⁸² en 1999 diseñan un estudio multicéntrico sobre 141 pacientes, comparando la administración de 500 mg por VO frente a 200 mg por vía IV administrados en ambos casos cada 12 horas, en el tratamiento de infecciones graves del tracto urinario. No incluyen pacientes con sepsis severa, absceso renal u obstrucción, aunque sí hubo casos con bacteriemia. Los pacientes asignados a la VO en realidad recibieron al menos durante las 72 primeras horas tratamiento IV con ciprofloxacino, es decir se trata de una rama en la que se aplicaba TS. Los autores no encuentran empeoramiento en la fase inicial de tratamiento en ninguna de las ramas, los pacientes estuvieron afebriles en el segundo día de tratamiento y la eficacia fue similar en ambas alternativas.

3.1.4. Estudios realizados en infección de piel y partes blandas

En 1989 Gentry et al.⁸³ realizan un estudio prospectivo, aleatorio y no ciego, comparando ceftazidima IV con ciprofloxacino en TS en 51 pacientes con infecciones cutáneas severas por bacterias Gram negativas, aunque no se indica la duración del tratamiento IV con ciprofloxacino. Se obtiene significativamente mejor respuesta con ciprofloxacino, aunque también una mayor tasa de sobreinfección.

3.1.5. Estudios realizados en infecciones intraabdominales

Leal del Rosal et al.⁸⁴ realizan en 1989 un estudio prospectivo, aleatorio y no ciego, comparando ceftazidima IV con ciprofloxacino en TS en 80 pacientes con infecciones quirúrgicas severas. No se indica la duración del tratamiento IV con ciprofloxacino. La respuesta clínica es comparable para ambas ramas y se consigue una reducción en la estancia hospitalaria en los pacientes tratados con ciprofloxacino de 4,8 días en el grupo de infección abdominal y 5,0 días en el de infección de herida quirúrgica, debido al paso a VO del antibiótico, indicando una reducción en el coste total hospitalario del 11%. Este estudio es uno de los primeros que incluyen un análisis de la repercusión económica de la TS.

En 1996 Solomkin et al.⁸⁵ publican un trabajo prospectivo, multicéntrico, aleatorio y doble ciego, interesante por la calidad de su diseño, que presenta la novedad de

estudiar la aplicación de la TS al tratamiento de la infección intra-abdominal complicada. Plantean la posibilidad de utilizar el paso a la VO con ciprofloxacino IV/VO asociado a metronidazol en el tratamiento de una infección que clásicamente era tratada con antibioterapia IV durante 7-10 días. Los autores diseñan tres ramas iniciales de aleatorización: ciprofloxacino/metronidazol IV, ciprofloxacino/metronidazol IV/VO e imipenem-cilastatina IV, que incluyen 330 pacientes evaluables desde el punto de vista de la eficacia clínica. Obtienen una eficacia similar en todas las ramas, el índice de gravedad de los pacientes es comparable entre los grupos y se correlaciona con el porcentaje de curaciones. De los 155 pacientes seleccionados al azar para recibir terapia oral con fármaco o con placebo, 46 recibieron antibioterapia oral. La duración media de antibiótico IV en este último grupo que recibió antibioterapia oral fue de 5,2 ($\pm 1,7$) días seguido de 3,8 ($\pm 3,2$) días de antibióticos orales, con un éxito terapéutico del 95,6%. La gravedad del grupo de TS fue significativamente menor que la del grupo que no recibió tratamiento oral (8,1 \pm 4,9 frente a 10,9 \pm 8,1; $p < 0,0001$). De los resultados obtenidos se puede observar que la duración media de la terapia IV es mayor que la utilizada en infección respiratoria. Además, en este tipo de pacientes, la tolerancia necesaria para el cambio a VO se correlaciona bastante con una menor gravedad del paciente y consecuentemente, con una previsible mejor evolución. No obstante, los resultados permiten afirmar que esta pauta de TS en infección abdominal, en pacientes capaces de tolerar una ingesta oral, es una eficaz alternativa de tratamiento.

En 1998 y 1999 Solomkin et al.⁸⁶ publican dos trabajos de TS. El primero analiza minuciosamente los resultados del estudio publicado en 1996⁸⁵ en lo que respecta al grupo de pacientes con tratamiento secuencial, y el segundo, en colaboración con Walters y Paladino⁸⁷, aplica un análisis coste/efectividad al mencionado estudio. Respecto al primer trabajo, los resultados de los pacientes tratados en las dos ramas de TS son los previamente comentados. Cuando analizan aquí las variables que permiten predecir el paso a terapia oral, encuentran que la gravedad del paciente, determinada por la escala utilizada ("APACHE II") no es un buena predictora, puesto que si bien este valor es mayor en el grupo de tratamientos no secuenciales, existen pacientes que toleran medicación oral con valores de "APACHE II" altos. Tampoco puede considerarse que se correlacione con el tipo de infección, pues si bien hay más pacientes con apendicitis en el grupo de medicación oral, otros pacientes

diagnosticados de peritonitis, o con uno o más abscesos abdominales toleran también esta vía de administración. Los autores concluyen que la TS es una interesante alternativa para el tratamiento de infecciones abdominales complicadas, y si bien es previsible su mayor utilidad en infecciones menos severas, también es cierto que en peritonitis difusa, considerada inicialmente como infección severa, resultó posible la vía de administración oral de antibiótico. Por otra parte la respuesta al tratamiento en estos pacientes fue buena. Respecto a la duración adecuada del tratamiento, los autores indican que es posible que ésta no esté bien definida, por la dificultad en asegurar el punto final de la infección (ausencia de fiebre, inflamación abdominal, etc.), y lo consideran secundario debido a su bajo coste el que pueda haberse producido una prolongación innecesaria del tratamiento oral. Por otra parte valoran la necesidad de asegurar en estos pacientes la absorción de los agentes antimicrobianos, aspecto ya demostrado en otros procesos infecciosos diferentes a la infección quirúrgica abdominal.

Respecto al trabajo en colaboración con Walters et al.⁸⁷, los autores aplican un análisis de la relación entre el coste y la efectividad sobre los resultados del estudio de Solomkin⁸⁵, introduciendo valores de coste relativos al año 1996, y desde la perspectiva de costes al hospital, no de cargas para el paciente. De los 446 pacientes económicamente evaluables, 176 pasaron de tratamiento IV a VO y de ellos 51 recibieron ciprofloxacino/metronidazol IV/VO. El porcentaje de éxito fue del 98%, y la duración media de tratamiento de 9,1 días con 7.678\$ de coste medio. El grupo de pacientes que recibió placebo por VO (125 pacientes) tuvo una duración media de 10,1 días de tratamiento y un coste medio de 8.774\$. Las dos ramas de tratamiento IV (imipenem o ciprofloxacino/metronidazol), presentaron mayor duración de tratamiento y costes superiores a 12.000\$ de media. Los autores concluyen que en pacientes capaces de recibir terapia oral, el tratamiento secuencial con ciprofloxacino/metronidazol presenta una relación coste/efectividad más favorable que la alternativa IV con los mismos antibióticos o con imipenem.

Con similar diseño al estudio de Solomkin et al.⁸⁵, Cohn et al.⁸⁸ en el 2000 comparan los resultados de una pauta de TS con ciprofloxacino más metronidazol frente al tratamiento IV con piperacilina/tazobactam en el tratamiento de infecciones nosocomiales intraabdominales complicadas. Los pacientes presentaron apendicitis

(33%), otras infecciones intraabdominales (29%) y abscesos (25%). El estudio multicéntrico, aleatorio y doble ciego incluyó a 171 pacientes candidatos a TS entre las dos ramas. La eficacia clínica fue superior en el grupo de ciprofloxacino/metronidazol, con una menor duración de la estancia hospitalaria. La duración del tratamiento VO en ambos grupos (bien con ciprofloxacino/metronidazol VO, o placebo VO en el grupo de piperacilina/tazobactam) fue de 6 y 7 días respectivamente, siendo la duración IV en ambos de 4 días. Hay que destacar en el estudio la corta duración del tratamiento IV en los pacientes candidatos a TS, aspecto importante por el interés en confirmar la buena biodisponibilidad precoz de los antibióticos orales en este tipo de pacientes.

Angeli et al.⁸⁹ han publicado en enero de 2006 un ensayo clínico randomizado realizado en Italia en el que comparan el tratamiento con ciprofloxacino IV con posibilidad de TS, con la administración IV clásica de ceftazidima en el tratamiento de pacientes cirróticos con peritonitis bacteriana espontánea, patología que tradicionalmente se trata por vía IV. Incluyeron un total de 116 pacientes, de los que 61 fueron asignados al grupo ciprofloxacino y 55 al grupo ceftazidima. No encontraron diferencias significativas de eficacia clínica entre ambos grupos (80% y 84%, respectivamente), y a un 82% de los pacientes del grupo ciprofloxacino se les pudo pasar a VO, lo que se tradujo con un 75 % de pacientes que se fueron de alta hospitalaria temprana, antes de finalizar el tratamiento antibiótico, para completarlo de forma ambulatoria. Esta alta precoz supuso un ahorro de 1150\$ por paciente. Concluye diciendo que la TS con ciprofloxacino es más coste-efectiva que el tratamiento con ceftazidima IV en pacientes cirróticos con peritonitis bacteriana espontánea que no esten en tratamiento profiláctico con quinolonas.

Finalmente, Wacha et al.⁹⁰ publican también en el 2006 un ensayo clínico randomizado y doble ciego para evaluar la eficacia de la TS con ciprofloxacino + metronidazol en comparación con un régimen IV de ceftriaxona + metronidazol en el tratamiento de infecciones intra-abdominales complicadas. Los pacientes clínicamente estables del grupo ciprofloxacino + metronidazol pasaban a VO a partir del tercer día de tratamiento. Se incluyeron 475 pacientes evaluables, 235 en el grupo ciprofloxacino + metronidazol y 240 en el grupo ceftriaxona + metronidazol, de los que un 78% y un 81%, respectivamente, cumplieron criterios para cambio a VO. No encuentran

diferencias significativas en eficacia clínica (98,9% y 96,9%, respectivamente) ni en erradicación bacteriológica.

3.1.6. Estudios realizados en otras infecciones

En el año 1989 Crombleholme et al.⁹¹ diseñan un estudio prospectivo, controlado, aleatorio, no ciego, con 70 pacientes para comparar la eficacia de ciprofloxacino en TS frente al régimen convencional de clindamicina más gentamicina. *Neisseria gonorrhoeae* y *Chlamydia trachomatis* fueron erradicadas en todos los casos que recibieron tratamiento con clindamicina más gentamicina. En la rama de ciprofloxacino en TS *Neisseria gonorrhoeae* fue erradicada en todos los casos y *Chlamydia trachomatis* en el 92% de los casos (12 de 13 pacientes). Sin embargo el ciprofloxacino fue significativamente menos eficaz en erradicar aquellos microorganismos obtenidos de endometrio causantes de la mayoría de las vaginosis bacterianas, sugiriendo que puede no ser el antibiótico más indicado para esta infección. Para el paso a VO se requirieron al menos 2 días de tratamiento IV en el grupo de ciprofloxacino y 4 días IV para el grupo de clindamicina. En el análisis de resultados no se indica la duración media de tratamiento IV en ambas ramas.

Thadepalli et al.⁵⁶ en 1991, estudian a 71 pacientes comparando el tratamiento con ciprofloxacino también en TS frente al régimen convencional de clindamicina más gentamicina en el tratamiento de diversas infecciones pélvicas agudas. En ambos grupos la terapia IV se mantuvo 3,7 días para ciprofloxacino y 3,0 días para clindamicina, continuando ambos tratamientos por VO 7,2 y 6,6 días respectivamente. La estancia hospitalaria fue mayor en el grupo de ciprofloxacino 5,3 días frente a 3,0 días para el grupo de clindamicina. Ambas alternativas consiguieron un índice de éxito de un 95%. Lo más significativo de este estudio es que es uno de los primeros que aplica el concepto actual de TS con un periodo corto de tratamiento IV en este tipo de infecciones. Los autores indican la necesidad en todos los casos del ingreso hospitalario de los pacientes para la terapia IV inicial, aunque no determinan si esta terapia debe continuar al menos durante tres días de tratamiento.

Otro estudio de interés con ciprofloxacino, en este caso para bacteriemia por Gram negativos, es el publicado por Amodio-Groton et al.⁹² en 1996. En él se comparan 24

pacientes que reciben tratamiento secuencial con antibiótico IV durante 72 horas (una penicilina más gentamicina) seguido de ciprofloxacino 750 mg cada 12 h VO, frente a antibioterapia IV convencional. Los grupos fueron similares en cuanto a la eficacia clínica y efectos adversos observados, mientras que la duración del tratamiento antibiótico y de la estancia hospitalaria fue significativamente inferior en el grupo de TS ($p < 0,05$) y esto se tradujo en una reducción en costes de 78.000\$. Hay que destacar que los autores utilizan otro control de 50 pacientes con bacteriemia, no incluidos en el estudio por diversas causas, para el análisis de la estancia. Los pacientes fueron comparables respecto a sus características demográficas y origen primario de la infección. Aunque en el trabajo se menciona la eficacia obtenida por Paladino et al.⁴⁶ en el tratamiento de las bacteriemias, los autores destacan que, sin embargo, el suyo es el primer trabajo con quinolonas que demuestra que la TS tiene una excelente relación coste/efectividad e incluye una reducción de la estancia hospitalaria.

Bailey et al.⁹³, también en 1996, estudian la eficacia de un régimen secuencial diferente a lo habitual, en 41 pacientes evaluables con pielonefritis aguda, distribuidos aleatoriamente en 2 grupos: 16 recibieron una dosis única de gentamicina IV seguida de ciprofloxacino VO, y 25 pacientes recibieron la pauta habitual de gentamicina IV en dosis múltiples (con una media de 7 dosis) para continuar con ciprofloxacino VO con idéntica posología a la del otro grupo. La duración total de tratamiento fue de 5 días en todos los casos. La respuesta fue similar en ambos grupos y no se consiguió una disminución significativa de la estancia. El análisis de costes muestra una reducción significativa para el grupo de gentamicina en dosis únicas, pero en él solo se consideran costes de adquisición de medicamentos, de material de administración y de las determinaciones farmacocinéticas.

En España Vallejo et al.⁹⁴ publican en 1997 un estudio de TS con ciprofloxacino 600-900 mg IV divididos en 2-3 dosis al día asociado a amoxicilina-clavulánico 1,2 g cada 8 horas IV, pasando cuando se producía una respuesta clínica favorable, a ciprofloxacino 750 mg cada 12 horas VO más amoxicilina-clavulánico 500-125 mg cada 8 horas VO. El estudio se realizó sobre 66 pacientes con infección y enfermedad hematológica maligna sin neutropenia severa. Los autores indican una tasa de respuesta del 71%, concluyendo que esta combinación antibiótica puede ser efectiva en este tipo de pacientes y permite acortar su estancia hospitalaria (mediana de 6

días), completando el tratamiento con antibiótico oral hasta una mediana de 11 días en su domicilio. No obstante, el estudio no analiza costes, no utiliza grupo control y se realiza sobre un grupo muy particular de pacientes hematológicos con infección (con una cifra de neutrófilos superior a $500 \times 10^6/L$).

3.2. Descripción de los estudios que contemplan una intervención para la promoción de la TS

El primer trabajo publicado de intervención para la promoción de la TS es un estudio multicéntrico (54 hospitales) realizado en 1991 por Grasela et al.⁹⁵. Realizan una intervención farmacéutica para la promoción de la TS con 78 farmacéuticos clínicos implicados. En el estudio se incluyen 766 pacientes que fueron tratados inicialmente con antibioterapia parenteral diversa para cuatro tipos de infecciones severas: del tracto urinario, respiratoria de vías bajas, de piel y partes blandas y ósea o de articulaciones. No se utilizó grupo control, lo que impide determinar el impacto real de la intervención, y en todas ellas el farmacéutico clínico intervino para promover por parte del médico responsable del paciente el paso a la VO con ciprofloxacino cuando esta conversión era posible. Se calculó el ahorro asociado al cambio a la VO, así como el obtenido por una alta hospitalaria precoz. La mediana de antibioterapia parenteral fue 4,0, 6,0, 6,0 y 7,5 días para las cuatro infecciones anteriores respectivamente. En cuanto a ciprofloxacino por VO la mediana de días hasta el alta hospitalaria fue 2,0, 2,0, 2,0 y 4,0 días respectivamente. Los autores estiman 16.732 dosis de antibiótico parenteral evitadas, con un ahorro neto de 187.146\$. Si se añadiera el ahorro asociado por 2.266 días de estancia hospitalaria evitados al pasar ciprofloxacino a VO, el ahorro global se elevaría a 980.246\$. El estudio adolece como se ha comentado de la falta de un grupo control, de manera que las estimaciones de días de tratamiento IV ahorrado se hacen en base a la duración promedio estimada para las diferentes infecciones; además falta la confirmación del éxito terapéutico final de los pacientes ambulatorios que continuaban con ciprofloxacino en su domicilio. El 65% de los pacientes son dados de alta con ciprofloxacino oral, pero en este porcentaje se incluyen todos ellos, independientemente de que les falte uno o varios días para completar el tratamiento; también hay que considerar el hecho de que un 15% de los pacientes que pasaban a VO permanecían ingresados por otras razones. El trabajo,

sin embargo pone de manifiesto las ventajas que pueden conseguirse con los nuevos antibióticos orales de elevada biodisponibilidad.

No obstante, uno de los trabajos pioneros en el diseño de estrategias para promocionar el uso de la TS dentro del hospital aparece un año después, en 1992. El estudio, de Frighetto et al.³², se centra en el desarrollo de un programa en el que también son los propios farmacéuticos clínicos quienes intervienen en promover la utilización de la TS con antibióticos e introduce una aproximación al análisis de costes del resultado del programa. Los autores publican su experiencia durante cuatro años de la implantación en un hospital de 1.000 camas de un programa de TS . Este programa se basaba en la intervención de un farmacéutico al tercer día del inicio de la antibioterapia IV, mediante la incorporación de una hoja informativa en la orden de tratamiento del paciente promoviendo el paso a terapia oral, de forma indiscriminada a todos los pacientes (sin una identificación previa de los pacientes candidatos). La hoja documentaba en el anverso las ventajas de la TS y en el reverso indicaba los perfiles farmacocinéticos de ambas vías de administración y el coste del tratamiento/día del antibiótico IV y VO. Aunque la estimación de costes no puede considerarse muy fina (calculan el ahorro en base al descenso en el uso del antibiótico IV y aumento del oral) puesto que no valora la posibilidad de cambios en el tipo de infección, los protocolos de tratamientos u otros factores posibles de confusión, el trabajo es muy novedoso ya que propone un método muy sencillo, no coercitivo y a la vez muy útil para promover el paso precoz a la VO.

De forma similar, el mismo año se publica el trabajo de Allen et al.⁹⁶, que describe una campaña educativa promovida por farmacéuticos y aprobada por la Comisión de Farmacia y Terapéutica del hospital, que consiste en la colocación de posters en diferentes salas de hospitalización con un payaso dibujado y el mensaje “abierto de par en par”. Al inicio y en mitad de la campaña se envía una postal a los clínicos con el mismo payaso y una frase que indicaba “no seas un payaso en la administración de antibióticos”, junto con una breve introducción del proyecto y los criterios para la conversión de IV a VO. De forma adicional, se incluyeron notas informativas en diversos lugares del hospital y el farmacéutico de sala introducía una pegatina informativa en la carpeta de órdenes de tratamiento. La pegatina se retiraba en el momento en que se producía el cambio de vía de administración. De igual forma se

introdujo información en el boletín informativo de medicamentos del hospital. El personal de farmacia auditó el uso de antibióticos IV antes y después de la campaña. El número de tratamientos IV prolongados innecesariamente descendió de 99 sobre un total de 1.121 antes de la campaña a 36 de 1.508 durante la misma ($p < 0,001$). La reducción anual en coste de antibióticos se estima en 69.839\$. No obstante, para mantener la validez de este tipo de campañas es necesario repetirlas periódicamente para que el impacto inicial obtenido no disminuya en el tiempo.

En el año 1995 se publica un estudio realizado en Washington por Hunter y Dormaier⁹⁷, similar al publicado por Frighetto et al.³² en 1992, que evaluaba el impacto de programas de intervención farmacéutica en la promoción de la TS. En este caso la intervención tiene lugar sobre 10 medicamentos (6 de ellos antiinfecciosos, incluyendo clindamicina, cefuroxima y ciprofloxacino) y se realiza con ayuda de una hoja informativa indicando las ventajas de la TS, la pauta recomendada y el ahorro que se obtiene para cada fármaco en concreto. El encargado de valorar si un paciente cumple criterios para el cambio a VO es el farmacéutico de planta, con la colaboración, cuando es preciso, de un especialista en enfermedades infecciosas. En un periodo de 7 meses, los autores realizan 223 recomendaciones para el cambio a VO, de las que el 80% fueron aceptadas. El ahorro estimado fue de 37.000\$ anuales, próximo al salario correspondiente a un farmacéutico con dedicación a tiempo completo. El artículo incluye además las tablas correspondientes a las pautas recomendadas para el cambio de IV a VO y los criterios de inclusión y exclusión para la secuenciación. En la discusión analizan el impacto de la recomendación que incluye la nota informativa para que el médico reconsidere la necesidad de continuar el medicamento por cualquiera de las vías, puesto que con su introducción una parte de estos tratamientos no son cambiados a VO sino suspendidos.

Este mismo año se publica otro trabajo de intervención farmacéutica realizado en España por Tuset et al.⁹⁸, en el que se evalúan dos acciones emprendidas por el Servicio de Farmacia para promover el cambio de vía de administración en dos antibióticos seleccionados: ciprofloxacino y eritromicina. La primera de ellas consistió en introducir, a través de un aplicación informática del programa de unidosis, breves mensajes en las órdenes médicas recomendando el cambio de vía de administración del antibiótico cuando las condiciones del paciente lo permitieran. La segunda acción

fue la edición de un boletín informativo interno comparando ambas vías de administración, oral e IV. El porcentaje de aceptación de los mensajes fue del 69,7% para ciprofloxacino y del 72,1% para eritromicina. Para ciprofloxacino se observó una disminución significativa del uso de la vía parenteral y un incremento también significativo de la VO, mientras que la duración total del tratamiento antibiótico no se modificó, confirmándose la efectividad de las acciones emprendidas.

También merece ser comentado el trabajo publicado en 1995 por Hendrickson et al.⁴⁸, ya que aunque se trata a un número reducido de pacientes con infección del tracto urinario o respiratorio (40 pacientes, 20 en cada grupo), demuestra la eficacia de la intervención activa del farmacéutico para conseguir un paso precoz a terapia oral y realiza además un cálculo de costes (incluyendo adquisición, preparación, accesorios y coste de la estancia), demostrando un ahorro a favor de la TS.

En 1996 aparece un estudio realizado por Malfair et al.⁹⁹, un grupo de investigadores que destaca por su gran labor como impulsores de la intervención farmacéutica en TS. El trabajo compara, en un estudio retrospectivo, diversos aspectos de la administración de cefuroxima por vía parenteral (a una muestra de 78 pacientes) frente a este mismo antibiótico administrado siguiendo las pautas de TS (a una muestra de 50 pacientes). La intervención realizada por los farmacéuticos para promover el uso de la VO es la introducción de una nota informativa en la historia clínica del paciente indicando las ventajas de la TS con cefuroxima. Los resultados nos muestran que un 22% de los tratamientos fueron secuenciales (podían haberlo sido un 46%) y que el cambio a VO ocurría habitualmente en el quinto día. En el grupo de cefuroxima administrada por vía parenteral la indicación fue principalmente profiláctica, mientras que en el grupo de cefuroxima IV/VO la indicación principal fue infección respiratoria; esto provocó que la duración total de tratamiento fuera significativamente menor en el grupo que no utilizó la TS. Además, aunque el coste de tratamiento fue menor en el grupo de tratamientos secuenciales, la incidencia de efectos adversos gastrointestinales fue significativamente mayor. En definitiva, los autores concluyen un impacto positivo, aunque moderado, de su intervención sobre el incremento de los tratamientos secuenciales, sin deterioro de la respuesta clínica.

El grupo de Weingarten⁶⁷ publica también este año un estudio de intervención en el que evalúan la eficacia y seguridad del paso a la VO y su influencia sobre la posterior alta hospitalaria en 146 pacientes afectados de neumonía comunitaria de bajo riesgo. Los pacientes fueron seleccionados de una muestra de 717 recogida durante 22 meses consecutivos de hospitalización. Los grupos control y estudio se realizaron en meses alternos (un mes se intervenía y al siguiente no) y en la intervención se recomendaba el paso a antibiótico oral en el tercer día de ingreso y el alta hospitalaria al cuarto día. El cumplimiento de la TS fue del 76% en el grupo intervenido y 64% en el control. La duración de la estancia fue similar en ambos grupos (4,0 frente a 4,2 días, $p=0,35$). La incidencia de readmisiones fue baja (4,1%). Los autores estiman un coste del programa de 12.000\$ al año (medido en tiempo utilizado por el personal para el seguimiento). No obstante no estiman el ahorro producido por una disminución de 2,4 días de estancia por paciente con respecto a datos históricos previos, pero es evidente que superaría el coste del programa. En definitiva, el trabajo vuelve a poner de manifiesto las ventajas de la utilización de la TS en aquellos pacientes con neumonía de bajo riesgo y la importancia de identificar a los pacientes susceptibles de ser candidatos a este tipo de terapia, con objeto de evitar una prolongación innecesaria de la estancia hospitalaria y reducir costes.

Przybylski et al.³³ en 1997 publican un estudio de minimización de costes aplicado a un programa de TS realizado durante 12 meses, en el que el farmacéutico intervenía en el tercer día de terapia IV, contactando con el clínico responsable del paciente para potenciar, en aquellos pacientes que fuesen candidatos, el paso a terapia oral. El cambio a antibiótico oral se producía principalmente con cefuroxima axetilo, amoxicilina-ácido clavulánico, ciprofloxacino y cefadrina. De un total de 242 pacientes candidatos, el 82,6% pasaron a TS con un 99% de éxito terapéutico. Los autores analizaron los costes de adquisición del antibiótico, del material necesario para administración y de la estancia hospitalaria. No incluyen costes de personal. Aunque el estudio económico no es muy detallado, obtienen una reducción de estancia con antibiótico oral de 1,5 días en el grupo de tratamiento secuencial ($p<0,003$). Esto se traduce en un ahorro de 1.023\$ por paciente. Los grupos fueron comparables en cuanto al tipo de infección, condiciones de base e incidencia de efectos adversos.

En esta misma línea de investigación se publican dos estudios más el mismo año. El primero de Bailey et al.¹⁰⁰ es realizado simultáneamente en dos hospitales en 102 pacientes candidatos a TS que fueron distribuidos al azar en dos grupos, con y sin intervención farmacéutica, para promover el paso a la VO. La media de días de tratamiento IV se redujo en 1,0 días con la intervención ($p=0,01$), lo que supuso un ahorro de 16\$ por paciente. Los autores no obtienen reducción en la estancia hospitalaria con la intervención y no incluyen costes relacionados con la estancia, aunque en base al número de pacientes sobre los que podrían intervenir en función del tipo de hospital (unos 300 pacientes/año) estiman que el ahorro anual puede llegar a ser de unos 15.000\$.

Zamin et al.¹⁰¹ publican en mayo del mismo año otro estudio de minimización de costes. Los autores aplican un programa educacional, con sesiones escritas y orales promoviendo la TS en pacientes con infección respiratoria o de piel y partes blandas. Estudiaron 27 pacientes previos a la intervención y 30 pacientes post-intervención. Ambos grupos eran comparables respecto a enfermedad de base, gravedad y tipo de infección. Aunque no se obtuvo una reducción significativa del número de días de tratamiento IV con la intervención, sí se consiguió reducir de un 41% a un 26% el número de días de tratamiento IV innecesarios ($p<0,001$), lo que indica que en el grupo de pacientes en los que se intervino, la conversión a terapia oral se aproximaba más al momento óptimo indicado. Esto supuso un ahorro en los costes de 28,8\$ por paciente. En el análisis de costes no se incluyeron los gastos de material auxiliar para preparación y administración.

También en 1997 aparece la publicación de un estudio multicéntrico prospectivo y comparativo realizado en España por Martínez et al.⁴⁹ para evaluar la repercusión en la calidad terapéutica y el impacto económico de un programa de TS con los siguientes antibióticos: amoxicilina/clavulánico, cefuroxima, ciprofloxacino y clindamicina. Se incluyeron los pacientes con tratamiento IV durante 72 horas, y se establecieron dos grupos: control (sin intervención) y estudio (con intervención), introduciendo una hoja informativa alusiva a la TS. En el caso de pacientes candidatos a TS, al cuarto día de tratamiento únicamente el 27,4% del grupo control frente al 46,7% del grupo estudio se realizó la secuenciación. Este aumento de tratamientos secuenciales fue significativo para tres de los antibióticos: clindamicina,

amoxicilina/clavulánico y cefuroxima. Por servicios, medicina interna, cirugía general y ginecología fueron influenciados significativamente por la intervención. Por infecciones, este incremento significativo correspondió a las del aparato respiratorio. El éxito terapéutico fue similar en ambas alternativas de tratamiento. Los efectos adversos en el grupo con pauta no secuencial fueron más frecuentes (20,9% frente al 14,3%). Para aquellos pacientes susceptibles de tratamiento secuencial al cuarto día se ha reducido el coste en 3.596 pesetas/tratamiento. Para el total de pacientes, la reducción de un día IV supuso un ahorro medio de 1.915 pesetas/tratamiento.

En 1998 Laing et al.¹⁰² evalúan el grado de aceptación de su política de TS con la realización de tres estudios consecutivos, el primero sin intervención, el segundo con introducción de las recomendaciones de paso a la VO en la historia del paciente, y un tercero en el que las recomendaciones se introducían en la carpeta de órdenes de tratamiento. El equipo también estaba constituido por farmacéuticos y médicos especialistas en enfermedades infecciosas. Los pacientes presentaron infecciones respiratorias, urinarias o de piel y partes blandas. La duración de la terapia IV fue significativamente menor en el tercer grupo (3,7 días frente a 4,4 y 4,35, $p < 0,05$). No hubo diferencias en la duración de la estancia hospitalaria entre los tres grupos, sin embargo los pacientes que realizaron TS (81 pacientes) sí presentaron una menor estancia hospitalaria frente a los controles (8,9 días frente a 12,6 días, $p < 0,01$). Los autores indican como posible causa de la ausencia de reducción en la estancia entre los tres estudios la posibilidad de que los pacientes permanecieran ingresados por otras razones, aunque no descartan que pudiera ser debido a que el número de pacientes que realizaron TS fuera insuficiente para conseguir disminuir la estancia en el segundo y tercer grupo.

El grupo de Martínez et al.⁴⁴ publica en el 2000 los resultados de otro estudio multicéntrico, prospectivo y controlado realizado también en España para comparar la eficacia clínica, seguridad e impacto económico de una intervención farmacéutica para promover la la TS con clindamicina. Se incluyeron 473 pacientes que recibieron clindamicina IV durante 72 horas, y se establecieron dos grupos: grupo intervención (204 pacientes) en el que se incluyó una nota informativa recomendando la TS y grupo control (269 pacientes). La intervención incrementó significativamente el número de tratamientos secuenciales. No se encontraron diferencias de efectos adversos IV entre

ambos grupos, si bien se observó una tendencia a una menor incidencia con la intervención. Asimismo la intervención logró una reducción media de 1,3 días de tratamiento IV, que se tradujo en un ahorro económico de 5.246 pesetas por tratamiento (IC95%: 2.556-7.935).

En el 2000 Glemaud⁵⁷ describe una experiencia con un programa para identificar, a través del sistema informático de prescripción electrónica asistida, un uso potencialmente inadecuado de costosos fármacos IV, incluyendo levofloxacino. El programa identifica a pacientes que están recibiendo levofloxacino IV y que, simultáneamente, están recibiendo medicaciones VO concomitantes o dieta oral. De forma automática el programa imprime cada mañana un listado de estos pacientes, que se distribuye a diferentes farmacéuticos según la asignación del paciente. Los farmacéuticos documentan diariamente sus intervenciones para promover la TS, y los datos se registran y se compilan al final de cada mes. Durante el periodo comprendido entre enero y septiembre de 1999, los primeros 9 meses del programa, el coste/día por paciente del tratamiento con levofloxacino disminuyó substancialmente, debido fundamentalmente a que el programa ayudó a disminuir el número de días con tratamiento IV inadecuado. El ahorro total acumulado fue de 54.969\$.

Feagan et al.¹⁰³ en el 2001 realizaron un estudio multicéntrico en 19 hospitales canadienses, incluyendo un total de 1743 pacientes con neumonía adquirida en la comunidad, con el objetivo de evaluar la implantación de un programa de TS con levofloxacino. Diez hospitales continuaron con el manejo tradicional de los pacientes, mientras que los nueve hospitales restantes implantaron el programa de TS. No hubo diferencias significativas en cuanto a calidad de vida, complicaciones, readmisiones hospitalarias y mortalidad. Sin embargo, la implantación del programa de TS produjo una reducción de 1,7 días de hospitalización en pacientes con bajo riesgo.

En el año 2002, nuevamente en España, Cobo-Reinoso et al.¹⁰⁴ realizan un amplio estudio para evaluar un programa de control del empleo de antibióticos de tipo educativo basado en la elaboración de recomendaciones por un infectólogo. Evaluaron 101 tratamientos (80 pacientes) y efectuaron 77 recomendaciones, un 31% de las cuales consistieron en cambiar a VO.

Este mismo año hay que destacar el estudio publicado por Kuti et al.⁵⁸ para evaluar un programa de TS con levofloxacino realizado directamente por un farmacéutico. Vale la pena detallarlo de forma más extensa, ya que tiene la peculiaridad de ser uno de los pocos estudios publicados en los que el papel del farmacéutico es proactivo, es decir, que la decisión del paso a VO la lleva a cabo directamente, sin consultar con el clínico responsable del paciente, en base a un protocolo establecido y aprobado por la Comisión de Farmacia y Terapéutica. Se compararon dos meses de funcionamiento de dicho programa proactivo (grupo 2) con dos meses observacionales previos (grupo 1). Se incluyeron 49 y 82 pacientes en los grupos 1 y 2, respectivamente. El porcentaje de pacientes que cumplieron criterios para conversión a VO fue similar entre ambos grupos (61% grupo 1 y 65% grupo 2). En ambos grupos se cumplieron requisitos para ser candidatos a VO el día 2. El día en el que se realizó la conversión pasó de ser el 7º en el grupo 1 al 3º en el grupo 2. La duración de la estancia hospitalaria también se redujo (6,0 días del grupo 2 frente a 9,5 días del grupo 1). También efectuaron un análisis de minimización de costes, en el que se observa que tanto los costes de nivel 1, 2, y 3 (nivel 1: considera sólo el precio de adquisición del antibiótico; nivel 2: nivel 1 + resto de costes asociados al tratamiento antibiótico; nivel 3: nivel 2 + costes derivados de la estancia hospitalaria) se redujeron significativamente en el caso de los pacientes que cumplían criterios para la conversión (77\$ frente a 133\$, 91\$ frente a 151\$, y 13.931\$ frente a 17.198\$, respectivamente). Únicamente a 2 pacientes del grupo 2 se les volvió a pautar el antibiótico por vía IV tras la conversión debido a complicaciones no relacionadas con la infección. La eficacia clínica en los pacientes del grupo 2 que cumplieron requisitos para la conversión fue del 100%.

Von Gunten et al.¹⁰⁵, en 2003, realizan un estudio cuyo objetivo era evaluar la viabilidad y el impacto de la promoción de guías de TS por parte de los farmacéuticos. Se incluyeron los pacientes con tratamiento antibiótico IV ingresados en el Servicio de Medicina Interna, y se realizó un seguimiento durante los 6 meses previos a la intervención y durante 6 meses post-intervención. Se siguieron 29 pacientes en el grupo observacional y 26 pacientes en el grupo intervención. La duración de la estancia hospitalaria se vio aumentada para el grupo intervención (13,3 frente a 9,7 días). También tendieron a necesitar más tiempo para alcanzar los criterios predefinidos para la TS (3,6 días frente a 2,4 días). A partir del momento en que cumplían criterios para TS, en el grupo intervención la conversión se realizó de forma

más temprana (1,5 días frente a 3,2 días). La diferencia de costes no fue estadísticamente significativa, si bien se percibe una tendencia a un ahorro en el grupo intervención (44€ frente a 92€). No se encontró ninguna diferencia entre los 2 grupos para la duración de la terapia IV o el coste del tratamiento antibiótico.

Fischer et al.¹⁰⁶, el mismo año, examinaron el efecto de una intervención informatizada para promover la TS en pacientes candidatos. Este estudio fue realizado en un hospital universitario de tercer nivel con prescripción electrónica asistida. Se incluyeron 5 medicamentos con biodisponibilidad oral del 100%: fluconazol, levofloxacino, metronidazol, ranitidina y amiodarona. La intervención se realizó mediante el programa de prescripción electrónica asistida. Se obtuvo una reducción en la media de dosis diarias definidas intravenosas del 11,1% y un aumento de las dosis diarias definidas orales de un 3,7%. Concluye que los recordatorios informáticos en el momento de la prescripción pueden producir una reducción importante en el uso excesivo de medicaciones por vía IV.

Vogtlander et al.¹⁰⁷ publicaron en el año 2004 en un estudio de intervención para optimizar el tratamiento antibiótico en la práctica clínica diaria en un hospital de referencia de tercer nivel, obtienen un aumento del paso a VO del 46% to 62%, produciéndose una media de 1,6 días antes.

Este mismo año nuestro grupo (Pinteño et al.) publicó un estudio piloto¹⁰⁸ realizado entre los años 2002 y 2003 (para más detalles ver anexo 2) para evaluar el impacto de una intervención farmacéutica en la promoción de la TS con fluoroquinolonas. La intervención farmacéutica produjo, de forma significativa, una disminución de la duración del tratamiento IV de 3,2 días para levofloxacino y de 3,3 días para ciprofloxacino, consiguiendo que el paso a VO se llevara a cabo 2 días antes para levofloxacino y 3 días antes para ciprofloxacino. El porcentaje acumulado de pacientes en tratamiento oral al cuarto día de tratamiento (el día después de la intervención) aumentó de un 20% a un 95% para levofloxacino y de un 48% a un 94% para ciprofloxacino. Se obtuvo una reducción de los costes asociados a la medicación de 89,6€ por paciente con levofloxacino y de 115,7€ por paciente con ciprofloxacino, lo que supuso un 45% y un 43% de ahorro, respectivamente.

McLaughlin et al.¹⁰⁹ en el año 2005 publican un estudio observacional para evaluar el impacto de la implantación por parte del Servicio de Farmacia de guías de TS en un hospital general, que recogían criterios para el tratamiento intravenoso y para el cambio a VO. Recogieron datos relacionados con la infección y con el tratamiento antibiótico durante 4 semanas pre-intervención (grupo 1), 4 semanas post-intervención (grupo 2), y 4 semanas más a los 6 meses de la intervención (grupo 3). Observaron que la vía IV se usó en un 40%, 46% y 36% (grupos 1, 2 y 3, respectivamente) y fue apropiada en un 92% frente a un 100% (grupo 1 vs. 2). En los grupos 2 y 3, el cambio temporal a la VO fue apropiado en un 90% y un 88%, en comparación con un 17% en el grupo 1. Igualmente, entre los grupos 1 y 2 la duración media del tratamiento intravenoso se redujo de 3 a 2 días, la estancia hospitalaria se redujo de 13 a 10 días en los grupos 2 y 3, y el coste por paciente fue de un 13% menos entre los grupos 1 y 2.

Pablos et al.¹¹⁰, también en el 2005, diseñaron un estudio para analizar el impacto económico de la implantación un programa de TS con quinolonas (levofloxacino y ciprofloxacino), estudiando un periodo de 6 meses pre y post-intervención, y obtuvieron que el consumo de quinolonas intravenosas se redujo un 60%, mientras que el consumo oral incrementó un 66%. En Dosis Diaria Definida (DDD)/100 estancias día, el consumo intravenoso se redujo un 53% y el oral se incrementó un 36%. Estiman un ahorro económico de 41.420\$ durante el periodo de estudio.

El mismo año Hagaman et al.¹¹¹, realizaron un estudio para evaluar el grado de adaptación de los clínicos a las guías de la American Thoracic Society sobre neumonía adquirida en la comunidad, pre y post implantación de dichas guías en el hospital, para ver si la adopción de estas guías podrían mejorar el uso de la TS. Observaron que, tras la adopción de la guía, el uso de la TS aumentó de un 60% a un 86%, con una reducción de la estancia hospitalaria de 3,6 días a 2,4 días.

**4. FÁRMACOS INCLUIDOS EN EL ESTUDIO:
CIPROFLOXACINO Y LEVOFLOXACINO**

4. FÁRMACOS INCLUIDOS EN EL ESTUDIO: CIPROFLOXACINO Y LEVOFLOXACINO

En el presente trabajo se han seleccionado medicamentos con biodisponibilidad VO adecuada y en los que el impacto de la TS fuese importante, tanto desde el punto de vista económico (por la diferencia de costes de la VO y parenteral) como desde el punto de vista de la Atención Farmacéutica, por su utilización en nuestro hospital en un número de pacientes cuyo abordaje pudiera realizarse de forma individualizada. En base a estos requerimientos se seleccionaron las fluoroquinolonas disponibles por vía parenteral en la guía farmacoterapéutica del hospital: ciprofloxacino y levofloxacino.

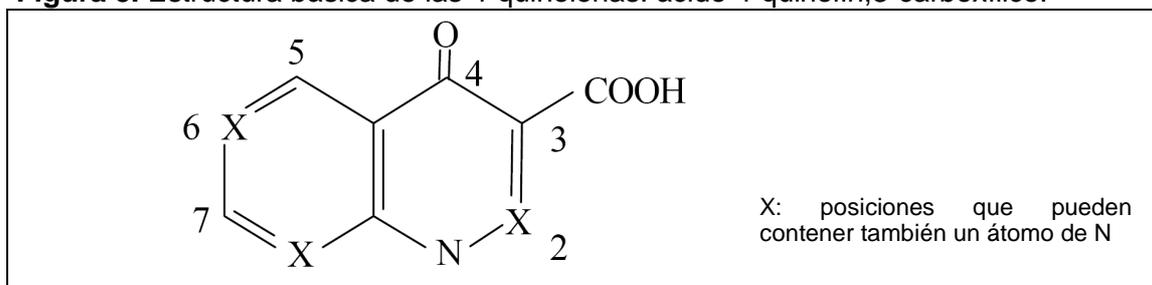
Las presentaciones existentes en nuestro país de ciprofloxacino por VO para adultos son comprimidos de ciprofloxacino clorhidrato de 250 mg, 500 mg y 750 mg, mientras que para su administración IV se presenta predisoluto en bolsas de 200 mg y 400 mg de ciprofloxacino lactato en 100 ml de solución.

En el caso de levofloxacino, tanto para VO como para administración IV, se dispone de especialidades de levofloxacino hidrato de 500 mg, en forma de comprimidos para administración por VO, y en frasco con 100 ml de solución para administración IV.

4.1. Características generales de las quinolonas ^{112;113}.

Con el nombre de quinolonas se conoce a un grupo de compuestos antimicrobianos sintéticos de acción bactericida que derivan de una estructura básica idéntica, el ácido 4-quinolín,3-carboxílico, ó 4-quinolona (figura 5).

Figura 5. Estructura básica de las 4-quinolonas: ácido 4-quinolín,3-carboxílico.

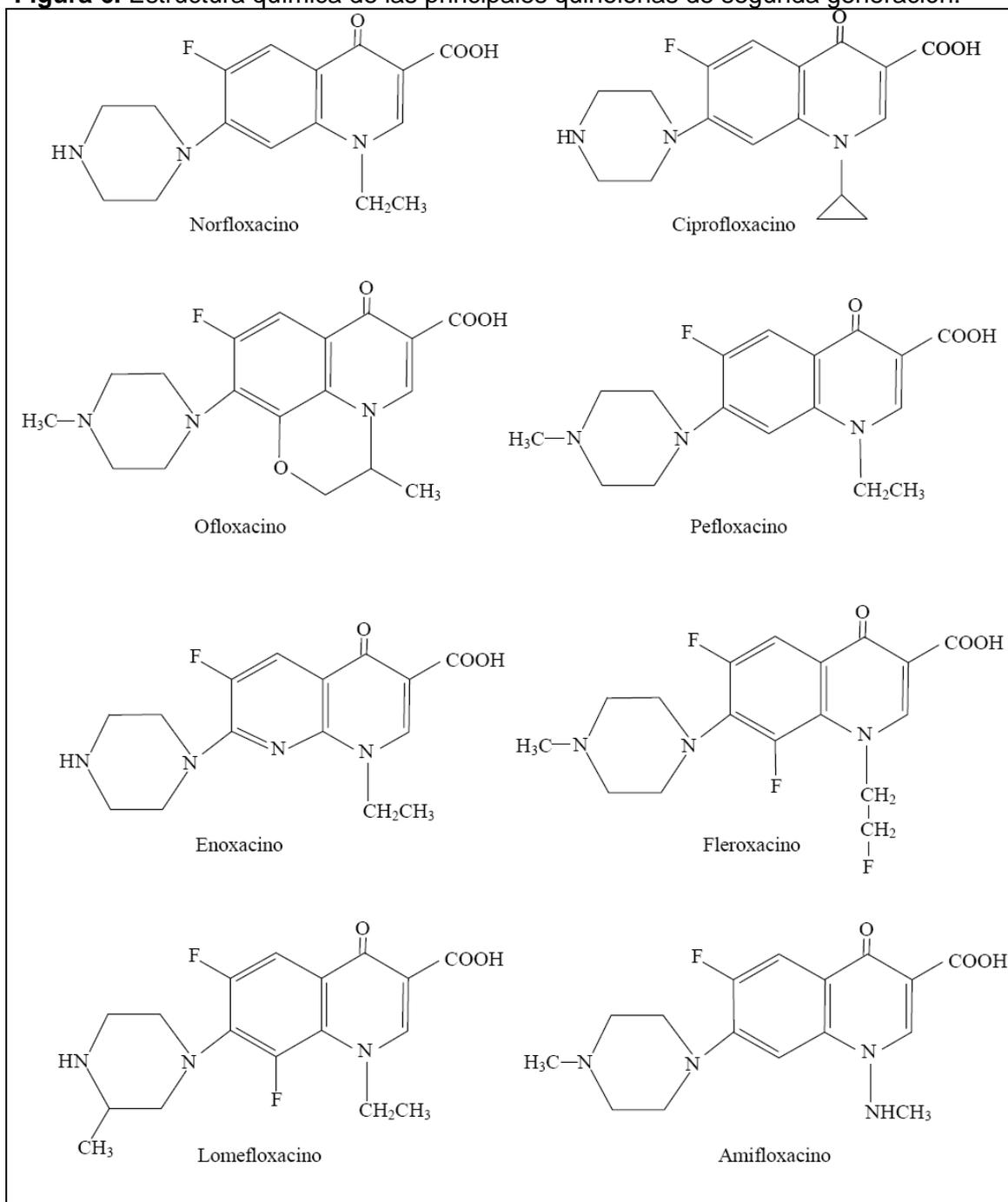


La primera quinolona usada clínicamente fue el ácido nalidíxico, sintetizada en 1962 por Leshner y col. a partir de un compuesto intermedio obtenido durante la purificación

del antimalárico cloroquina. Presenta una actividad moderada frente a microorganismos Gram negativos y se introdujo en clínica en 1964 para la terapéutica de infecciones del tracto urinario. Pero sus propiedades farmacocinéticas desfavorables, la alta incidencia de efectos secundarios y la rápida aparición de resistencias bacterianas llevaron al desarrollo de nuevos compuestos como ácido oxolínico, ácido piromídico, ácido pipemídico, cinoxacino y flumequino. Las quinolonas mencionadas hasta ahora se conocen con el nombre de quinolonas clásicas o quinolonas de primera generación, y fueron empleadas clínicamente hasta finales de los años 70, momento en el que, con el fin de aumentar su potencia y su espectro antibacteriano, se realizaron distintas modificaciones en el anillo básico.

El avance más significativo condujo a la obtención de un nuevo grupo: las quinolonas de segunda generación o fluoroquinolonas. Con la introducción en terapéutica de este nuevo grupo, las quinolonas clásicas fueron desplazadas. Se diferencian de las quinolonas clásicas en dos características comunes a todas ellas: la presencia de un átomo de flúor en posición 6 y un anillo piperacínico o pirrolidínico en la posición 7 del núcleo quinolónico. Estos sustituyentes les confieren algunas propiedades que las diferencian de las quinolonas clásicas, como un espectro de acción más amplio, mejores propiedades farmacocinéticas (mayor penetración intracelular, baja unión a proteínas plasmáticas, larga semivida de eliminación) y menor aparición de resistencias¹⁴. Dentro de este grupo se incluyen (norfloxacino, pefloxacino, enoxacino, ciprofloxacino, ofloxacino, lomefloxacino, fleroxacino, amifloxacino) (figura 6).

Figura 6. Estructura química de las principales quinolonas de segunda generación.

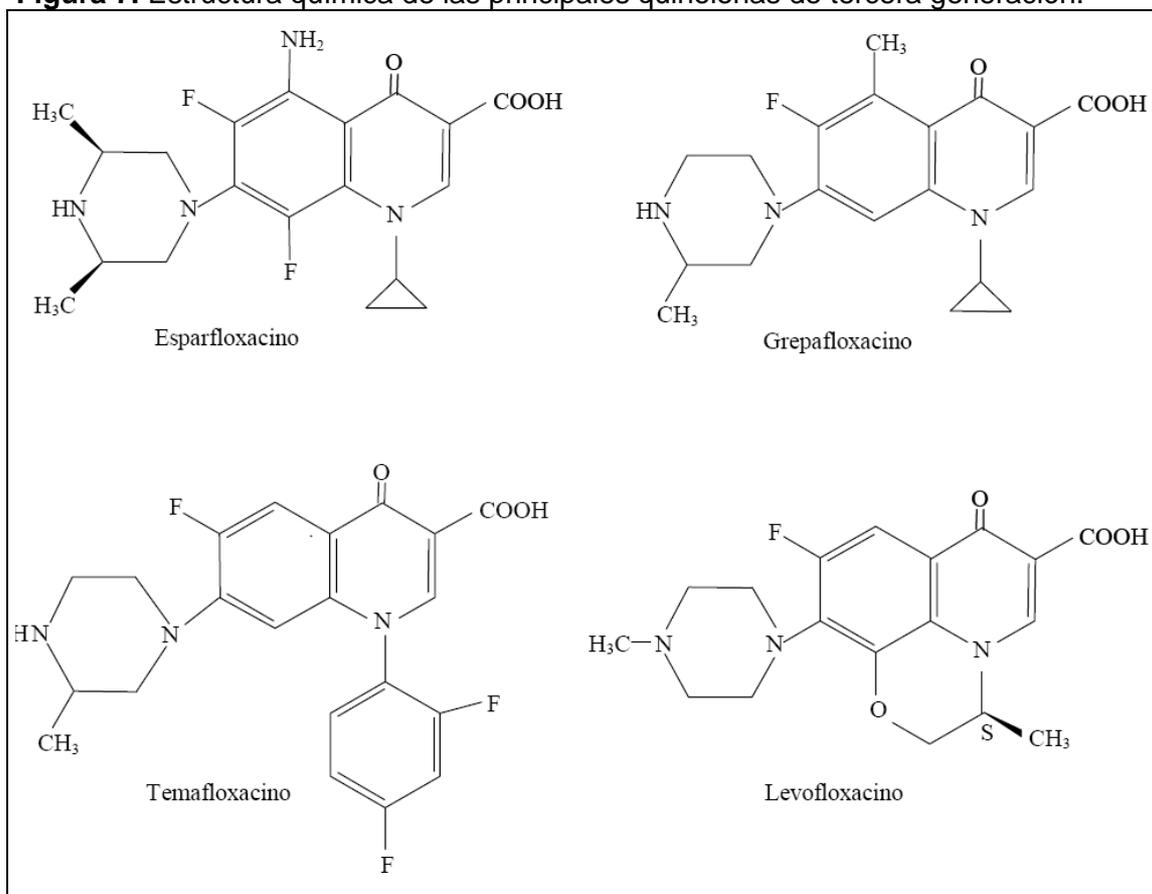


Por sus buenas propiedades, las quinolonas de segunda generación han sido probablemente los antimicrobianos más importantes en la quimioterapia antibacteriana durante las décadas 80 y 90^{115;116}. Se han utilizado ampliamente en clínica por su excelente actividad sobre *Enterobacteriaceae spp*, *Pseudomonas aeruginosa* y otros bacilos Gram negativos aerobios¹¹⁷. No obstante, todas las quinolonas de segunda generación tienen una limitación importante: son poco activas en cocos Gram positivos aerobios y apenas son eficaces sobre bacterias anaerobias. En consecuencia, no se han podido utilizar para el tratamiento de infecciones por *Streptococcus pneumoniae* ni en infecciones por microorganismos anaerobios.

Con el fin de obviar este problema, la investigación que se ha llevado a cabo en los últimos años ha introducido nuevas modificaciones en la molécula de la quinolona. Así, se han obtenido compuestos bi o trifluorados con mayor semivida plasmática y superior potencia antibacteriana in vitro sobre cocos Gram positivos y bacterias anaerobias. Las primeras son las quinolonas de tercera generación, y de cuarta generación las que además presentan actividad anaerobicida. Son muy bien toleradas y parecen destinadas a ocupar un lugar importante en terapéutica antiinfecciosa, fundamentalmente en procesos graves o producidos por bacterias con resistencia a otros antimicrobianos¹¹⁸.

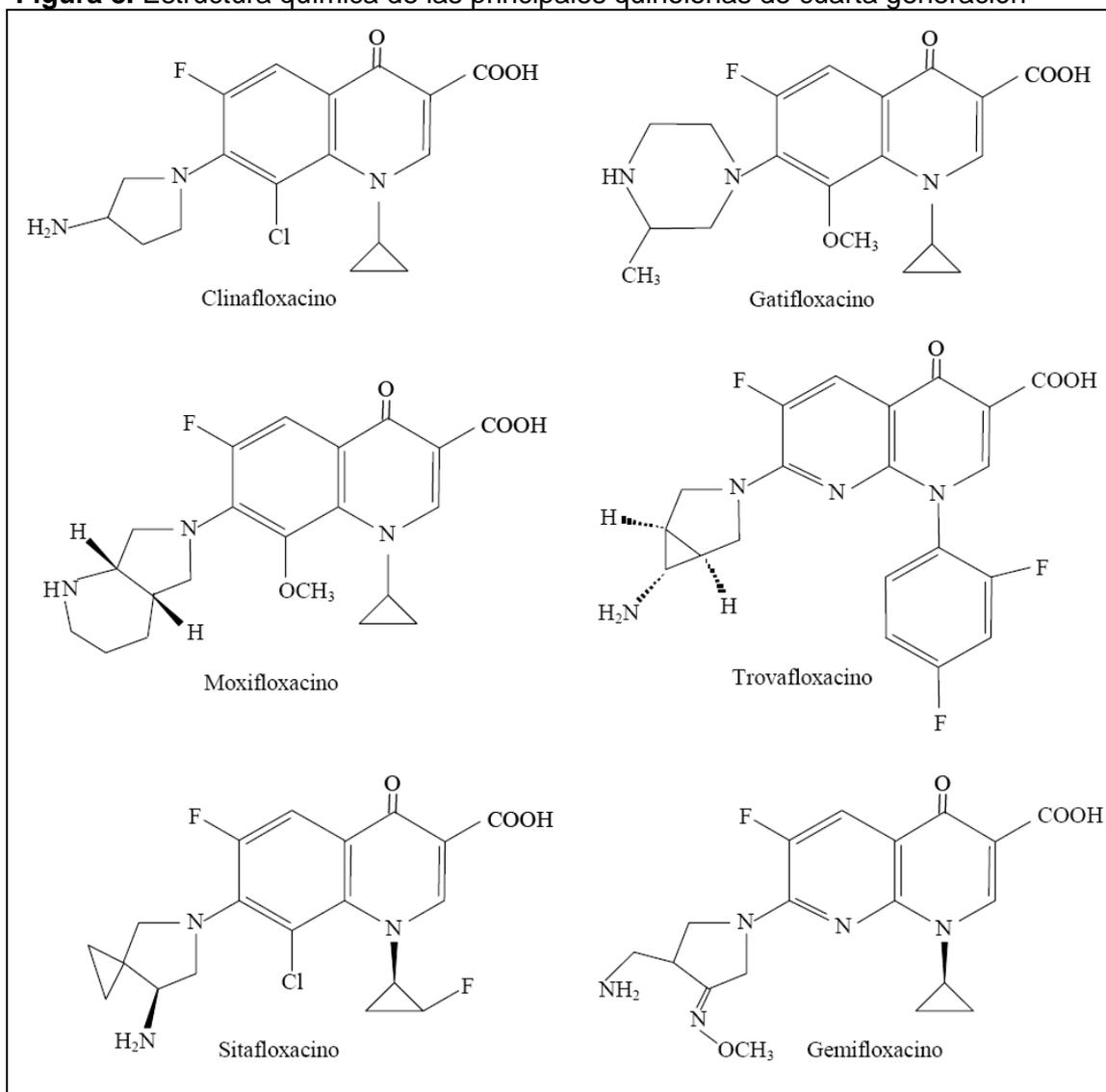
La tercera generación de quinolonas incluye compuestos con mayor complejidad estructural que los predecesores. Presentan mayor potencia frente a gérmenes Gram positivos (incluyendo *Streptococcus pneumoniae*)¹¹⁹ y un espectro más amplio, que incluye patógenos anaerobios¹²⁰ y atípicos¹²¹. Asimismo, presentan algunas ventajas farmacocinéticas respecto a las quinolonas de la segunda generación, como semividas de eliminación más prolongadas y mayor penetración tisular^{122;123}. Se incluyen en este grupo algunos derivados con varios átomos de flúor: esparfloxacino, temafloxacino, y tosufloxacino. También pertenecen a este grupo grepafloxacino y levofloxacino (figura 7).

Figura 7. Estructura química de las principales quinolonas de tercera generación.



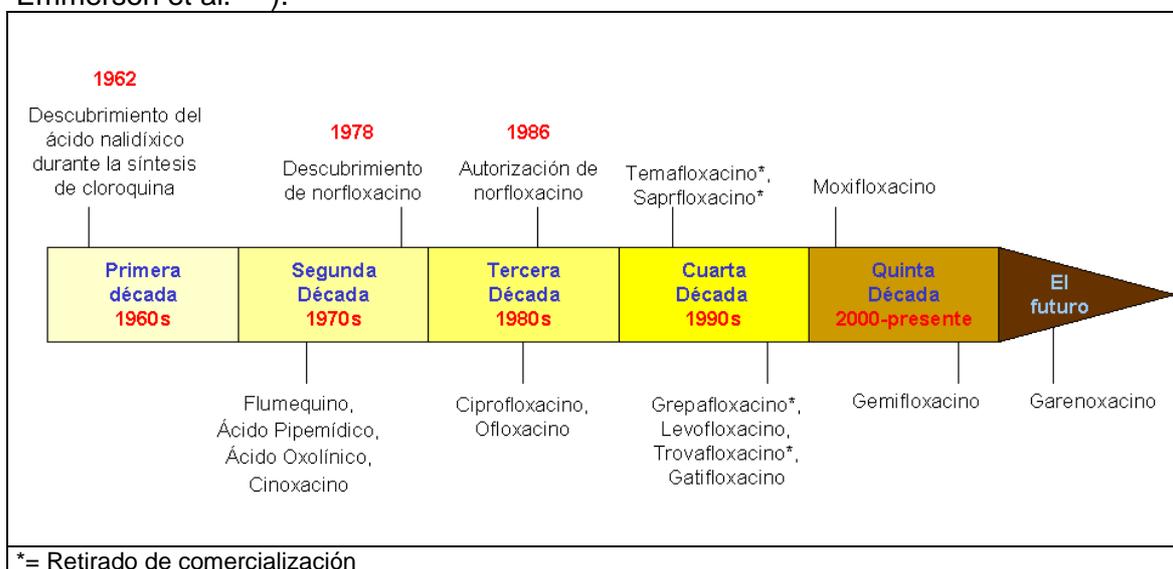
El grupo de las quinolonas de cuarta generación incluye compuestos que presentan una potencia similar a las de tercera generación frente a microorganismos Gram positivos, Gram negativos y atípicos, pero son más potentes y actúan frente a un mayor número de patógenos anaerobios^{120;124-126}. Desde el punto de vista farmacocinético presentan las mismas ventajas que sus predecesoras¹²⁷. Pertenecen a este grupo el clinafloxacin, gatifloxacino, moxifloxacino, trovafloxacino, sitafloxacino y gemifloxacino (figura 8).

Figura 8. Estructura química de las principales quinolonas de cuarta generación



La figura 9 resume las décadas de descubriendo y utilización de las quinolonas.

Figura 9. Décadas de descubrimiento y utilización de las quinolonas (modificado de Emmerson et al.¹¹³).



4.2. Mecanismo de acción y resistencia bacteriana de las quinolonas

Su mecanismo de acción es bastante complejo y todavía no se conoce totalmente, aunque su acción principal es la inhibición de las funciones de la girasa bacteriana, involucrada en el proceso de replicación, recombinación y reparación del DNA de la bacteria. Las quinolonas ejercen su acción antibacteriana tras penetrar en el citoplasma bacteriano mediante un mecanismo de difusión pasiva a través de los canales acuosos transmembrana de las porinas, o de la capa de los lipopolisacáridos¹²⁸. Una vez dentro de la célula, actúan por mecanismos que son complejos y no del todo conocidos, para actuar sobre el cromosoma bacteriano, mediante uniones no covalentes con la girasa bacteriana formando el complejo quinolona-DNA girasa, e inhibiendo así la transcripción. Su acción es usualmente bactericida¹²⁹.

Para ejercer su efecto citotóxico las quinolonas deben penetrar la membrana bacteriana para alcanzar su diana celular, ADN girasa o topoisomerasa IV, y de esta forma inducir la muerte celular. Por ello, en un principio, las resistencias a las quinolonas pueden ser debidas a mutaciones que afecten cualquier paso de este

proceso. Así, aunque se han descrito varios mecanismos de resistencia bacteriana a las quinolonas, éstos pueden agruparse en tres grupos:

- 1.- Resistencias de tipo cromosómico que dan lugar a mutaciones de los cromosomas en segmentos definidos de los genes que se traducen en alteraciones en la DNA girasa (especialmente en la subunidad A) y topoisomerasa IV.
- 2.- Resistencias por alteraciones en la membrana externa bacteriana que disminuyen la penetración intracelular del fármaco. Estas modificaciones se originan por alteraciones de los genes que codifican los canales de las porinas, lo que impide la entrada del quimioterápico en la bacteria.
- 3.- Resistencias basadas en la secreción (eflujo) que provocan la extracción del antibacteriano desde el medio intracelular al extracelular por acción de transportadores activos endógenos.

Así, de forma resumida, se puede afirmar que los mecanismos de resistencia a las fluoroquinolonas incluyen mutaciones en los genes que codifican la DNA girasa y topoisomerasa IV, alteraciones en la permeabilidad de la membrana y un flujo activo de los antimicrobianos desde las células al exterior. Este proceso de secreción puede permitir que las bacterias sobrevivan durante un corto periodo de tiempo para poder desarrollar posteriormente resistencias a las quinolonas vía mutaciones en los lugares clave de los genes de las dianas de estos agentes antibacterianos. Estos mecanismos de resistencia pueden manifestarse solos o en combinación, si bien se cree que in vivo el aumento en los niveles de resistencia a las quinolonas debe ser producto de varios mecanismos simultáneos. Sin embargo, no se han descrito enzimas bacterianas capaces de degradar o inactivar las quinolonas¹¹⁴.

4.3. Efecto postantibiótico de las quinolonas

Efecto postantibiótico (EPA) es el término utilizado para describir la persistencia de la inhibición del crecimiento bacteriano tras una corta exposición del microorganismo a los agentes antimicrobianos. Es un fenómeno asociado a la actividad inhibidora de la mayor parte de las sustancias con acción antimicrobiana y se produce cuando éstas se utilizan a concentraciones iguales o superiores a la CMI¹³⁰. El EPA se demuestra

por seguimientos microbiológicos de la cinética de crecimiento después de la eliminación del antimicrobiano.

La duración del EPA está influida, principalmente, por el tipo de microorganismo y antimicrobiano, así como por la concentración del mismo y la duración de la exposición¹³¹. En general, después de una hora de exposición a concentraciones entre la CMI y diez veces la CMI, la duración del EPA oscila entre una y dos horas. En los casos en que se han observado EPA largos (más de tres horas), éstos se han conseguido con concentraciones de antimicrobiano de 400 a 600 veces la CMI.

Las quinolonas tienden a producir, por lo general, EPA largos sobre las bacterias Gram negativas, con la excepción del ciprofloxacino sobre *Enterobacter aerogenes* y el lomefloxacino sobre *Escherichia coli*, cuyos EPA son siempre menores de 1,5 horas¹³², y de duración intermedia sobre las bacterias Gram positivas.

El estudio del EPA viene reforzado por sus implicaciones clínicas ya que los microorganismos durante la fase EPA pueden tener mayor sensibilidad a bajas concentraciones de antimicrobiano y mayor sensibilidad a la acción antimicrobiana de los leucocitos polimorfonucleares, así como disminuída su actividad hemolítica y producción de toxinas. La duración del EPA influye mucho a la hora de establecer la dosificación de los antimicrobianos. Así, se ha sugerido que el intervalo óptimo de dosificación no debería ser más largo que la suma del tiempo en que la concentración de antibiótico en suero excede la concentración mínima inhibidora (CMI) más la duración del EPA. Consecuentemente, los antimicrobianos con una elevada actividad inhibidora y un EPA largo podrían permitir una dosificación más espaciada sin pérdida de efectividad en el tratamiento, lo cual podría ser óptimo en términos de eficacia, toxicidad y coste económico.

4.4. Actividad de ciprofloxacino y levofloxacino¹³³⁻¹³⁶.

En las tablas 8 y 9 se detalla el espectro antibacteriano *in vitro* y la prevalencia de resistencias para ambas quinolonas. Los datos de resistencias se han contrastado con datos propios del Hospital Son Dureta, en el caso de que se dispusieran.

Tabla 8. Espectro antibacteriano *in vitro* para ciprofloxacino y prevalencia de resistencias.

Microorganismos sensibles			
Gram-positivos aerobios			
Microorganismo	Resistencias	Microorganismo	Resistencias
<i>Staphylococcus aureus</i> meti-S	0-14%	<i>Bacillus anthracis</i>	--
<i>Streptococcus agalactiae</i>	0-17%		
Gram-negativos aerobios			
Microorganismo	Resistencias	Microorganismo	Resistencias
<i>Acinetobacter baumannii</i>	6-93%	<i>Morganella morganii</i> *	1-20%
<i>Acinetobacter spp.</i>	14-70%	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	--
<i>Aeromonas hydrophila</i>	--	<i>Plesiomonas shigelloides</i>	5%
<i>Brucella melitensis</i>	--	<i>Proteus mirabilis</i>	--
<i>Campylobacter jejuni/coli</i>	0-82%	<i>Proteus vulgaris</i> *	0-24%
<i>Citrobacter freundii</i>	0-4%	<i>Providencia spp.</i>	4%
<i>Enterobacter aerogenes</i>	--	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4-17%
<i>Enterobacter cloacae</i> *	0-9%	<i>Salmonella spp.</i>	1-28%
<i>Enterobacter spp.</i>	3-13%	<i>Salmonella typhi</i>	0-2%
<i>Escherichia coli</i> (hospitalaria)*	2-36%	<i>Serratia liquefaciens</i>	--
<i>Escherichia coli</i> (comunitaria)*	2-28%	<i>Serratia marcescens</i>	23%
<i>Haemophilus influenzae</i> *	0-3%	<i>Shigella spp.</i>	--
<i>Klebsiella spp.</i>	2-21%	<i>Vibrio spp.</i>	--
<i>Moraxella catarrhalis</i>	--	<i>Yersinia enterocolitica</i>	--
Anaerobios			
Microorganismo	Resistencias	Microorganismo	Resistencias
<i>Peptococcus spp.</i>	--	<i>Veillonella parvula</i>	--
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	--		
Otros microorganismos			
Microorganismo	Resistencias	Microorganismo	Resistencias
<i>Legionella pneumophila</i>	--		
Microorganismos sensibilidad intermedia			
Gram-positivos aerobios			
Microorganismo	Resistencias	Microorganismo	Resistencias
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2,8%	<i>Streptococcus viridans</i>	5-9%
<i>Streptococcus pyogenes</i>	2,8%		
Otros microorganismos			
Microorganismo	Resistencias	Microorganismo	Resistencias
<i>Chlamydia spp.</i>	--		
Microorganismos resistentes			
Gram-positivos aerobios			
Microorganismo	Resistencias	Microorganismo	Resistencias
<i>Staphylococcus aureus</i> metiR	48-90%	<i>Enterococcus spp.</i>	--
<i>Staphylococcus epidermidis</i> metiR	--		
Gram-negativos aerobios			
Microorganismo	Resistencias	Microorganismo	Resistencias
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	--	<i>Nocardia asteroides</i>	--
<i>Flavobacterium meningosepticum</i>	--		
Anaerobios			
Microorganismo	Resistencias	Microorganismo	Resistencias
<i>Bacteroides fragilis</i>	--	<i>Clostridium difficile</i>	--
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	--		
Otros microorganismos			
Microorganismo	Resistencias	Microorganismo	Resistencias
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	--		

* Modificado en función de datos propios del Hospital Son Dureta

Tabla 9. Espectro antibacteriano *in vitro* para levofloxacino y prevalencia de resistencias.

Microorganismos sensibles			
Gram-positivos aerobios			
Microorganismo	Resistencias	Microorganismo	Resistencias
<i>Enterococcus faecalis</i> ¹	10-35%	<i>Streptococcus agalactiae</i>	--
<i>Staphylococcus aureus</i> ¹ meti-S	--	<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹	--
<i>Staphylococcus coagulasa</i> negativo meti-S y meti-R	0-30%	peni-I/S/R	
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	--	<i>Streptococcus pyogenes</i> ¹	--
Gram-negativos aerobios			
Microorganismo	Resistencias	Microorganismo	Resistencias
<i>Acinetobacter baumannii</i> ¹	40%	<i>Klebsiella pneumoniae</i> ¹	<5-10%
<i>Citrobacter freundii</i> ¹	7%	<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹ β+ / β-	--
<i>Eikenella corrodens</i>	--	<i>Morganella morganii</i> ¹	5%
<i>Enterobacter aerogenes</i>	30%	<i>Pasteurella multocida</i>	--
<i>Enterobacter agglomerans</i>	--	<i>Proteus mirabilis</i> ¹	0-15%
<i>Enterobacter cloacae</i> ¹	7%	<i>Proteus vulgaris</i>	--
<i>Escherichia coli</i> ¹	0-20% ²	<i>Providencia rettgeri</i>	--
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹ ampi-S/R	--	<i>Providencia stuartii</i>	35%
<i>Haemophilus para-influenzae</i> ¹	--	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ¹	10-50%
<i>Klebsiella oxytoca</i>	--	<i>Serratia marcescens</i> ¹	7%
Anaerobios			
Microorganismo	Resistencias	Microorganismo	Resistencias
<i>Bacteroides fragilis</i>	--	<i>Peptostreptococcus</i>	--
<i>Clostridium perfringens</i>	--		
Otros microorganismos			
Microorganismo	Resistencias	Microorganismo	Resistencias
<i>Chlamydia pneumoniae</i> ¹	--	<i>Mycoplasma pneumoniae</i> ¹	--
<i>Chlamydia psittaci</i>	--	<i>Mycoplasma hominis</i>	--
<i>Chlamydia trachomatis</i>	--	<i>Ureaplasma urealyticum</i>	--
<i>Legionella pneumophila</i> ¹	--		
Microorganismos sensibilidad intermedia			
Gram-positivos aerobios			
Microorganismo	Resistencias	Microorganismo	Resistencias
<i>Burkholderia cepacia</i>	--		
Anaerobios			
Microorganismo	Resistencias	Microorganismo	Resistencias
<i>Bacteroides ovatus</i>	--	<i>Bacteroides vulgatus</i>	--
<i>Bacteroides thetaiotamicron</i>	--	<i>Clostridium difficile</i>	--
Microorganismos resistentes			
Gram-positivos aerobios			
Microorganismo	Resistencias	Microorganismo	Resistencias
<i>Staphylococcus aureus</i> metiR	--	<i>Staphylococcus coagulase</i> negative metiR	--

¹ La eficacia clínica se ha demostrado en ensayos clínicos

² (20% en España y Portugal)

Entre las bacterias Gram negativas aerobias, presentan actividad *in vitro* frente a las enterobacterias como *Escherichia coli* y *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Providencia*, *Salmonella*, *Serratia*, *Shigella* y *Yersinia* spp. También son activos frente a *Pseudomonas aeruginosa*, pero menos frente a otras *Pseudomonas* spp. *Haemophilus ducreyi*, *Haemophyllus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* (*Branhamella*

catarrhalis) y *Neisseria gonorrhoeae* son todas muy sensibles, incluidas las cepas productoras de β -lactamasas; *N. meningitidis* también es sensible. Otras bacterias aerobias Gram negativas que han demostrado sensibilidad son: *Acinetobacter* spp, *Campylobacter* spp, *Gardenerella vaginalis*, *Helicobacter pylori*, *Legionella* spp, *Pasteurella multocida*, y *Vibrio* spp. Se ha informado de actividad variable frente a *Brucella melitensis*.

Entre las bacterias aerobias Gram positivas, son activos frente a estafilococos, tanto sobre las cepas productoras de penicilinasas como las no productoras de penicilinasas, y frente a algunas cepas resistentes a la meticilina. Los estreptococos, en particular *Streptococcus pneumoniae*, y los enterococos, son menos sensibles. Otras bacterias Gram positivas sensibles *in vitro* son: *Bacillus anthracis* y *Corynebacterium* spp. El porcentaje de aislamientos clínicos de Gram positivos sensibles a levofloxacino es superior a los de ciprofloxacino.

La mayoría de las bacterias anaerobias, incluidas *Bacteroides fragilis* y *Clostridium difficile*, son resistentes, aunque algunos *Clostridium* spp pueden ser sensibles.

Tienen cierta actividad frente a micobacterias, micoplasmas, rickettsias, y el protozoo *Plasmodium falciparum*. La sensibilidad de *Chlamydia trachomatis* es moderada, y *Nocardia asteroides* y *Ureaplasma urealyticum* suelen considerarse resistentes. La espiroqueta *Treponema pallidum* y los hongos también son resistentes.

4.5. Indicaciones terapéuticas autorizadas en España para ciprofloxacino y levofloxacino

Ciprofloxacino está indicado en el tratamiento de las infecciones causadas por gérmenes sensibles (ver tabla 8):

1. Infecciones de vías respiratorias:

Bronconeumonía y neumonía lobar por aerobios Gram negativos

Bronquitis aguda y reagudización de la bronquitis crónica

Exacerbación pulmonar aguda asociada a *P. Aeruginosa* en fibrosis quística

Bronquiectasias

Empiema

2. Infecciones del tracto genito-urinario:

Uretritis complicadas y no complicadas

Cistitis aguda no complicada en mujeres

Anexitis

Pielonefritis

Prostatitis bacteriana crónica

Epididimitis

Uretritis o cervicitis gonocócica no complicada

3. Infecciones gastrointestinales:

Fiebre tifoidea y diarrea infecciosa

4. Infecciones osteoarticulares:

Osteomielitis por bacterias Gram negativas

Artritis séptica

5. Infecciones de la piel y partes blandas:

Ulceras y quemaduras infectadas por bacterias Gram negativas

6. Infecciones sistémicas graves causadas por Gram-negativos:

Septicemia y bacteriemia

Infecciones en inmunodeprimidos con tumores hematológicos o sólidos

Pacientes en la Unidad de Cuidados Intensivos con problemas específicos, como quemaduras infectadas

7. Infecciones de las vías biliares:

Colangitis

Colecistitis

Empiema de la vesícula biliar

8. Infecciones intra-abdominales:

Peritonitis

Abscesos intra-abdominales

9. Infecciones pélvicas:

Salpingitis

Endometritis

Enfermedad inflamatoria pélvica

10. Infecciones otorrinolaringológicas:

Otitis media

Sinusitis aguda

Mastoiditis

11. Carbunco

Tratamiento casos clínicos sospechados o confirmados de carbunco intestinal o pulmonar en adultos y niños

Levofloxacino está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones cuando son debidas a microorganismos sensibles (ver tabla 9):

1. Infecciones de vías respiratorias:

Neumonía adquirida en la comunidad

2. Infecciones del tracto genito-urinario:

Infecciones complicadas del tracto urinario incluyendo pielonefritis

Prostatitis bacteriana crónica

3. Infecciones de la piel y partes blandas.

4.6. Características farmacocinéticas de ciprofloxacino y levofloxacino

4.6.1. Farmacocinética de Ciprofloxacino

Las propiedades farmacocinéticas de este antibiótico han sido revisadas en múltiples trabajos y figuran perfectamente recogidas en revisiones como las de Davis et al.¹³⁷ ó Nightingale¹³⁸, y en bases de datos como el Martindale¹³³ o el DrugDex de Micromedex¹³⁹. Los parámetros farmacocinéticos se recogen en la tabla 10.

Tabla 10. Parámetros farmacocinéticos de ciprofloxacino.

Régimen	Cmax (mg/L)	Tmax (h)	AUC (mg/L*h)	Cl (L/h)	Vd (L/Kg)	t _{1/2} β (h)	F (% de dosis)
VO							
500 mg	1,5-2,9	1-2	7,0-12,7	25-86	2,1-5,0	3-5	70-75
750 mg	2,0-3,9	1-2	8,8-19,2	25-86	2,1-5,0	3-5	70-75
IV							
200 mg	2,8-3,8	--	3,0-7,7	25-86	2,1-5,0	3-5	--
400 mg	3,4-6,7	--	8,1-14,2	25-86	2,1-5,0	3-5	--
<i>AUC: área bajo la curva de concentración frente al tiempo; Cl: aclaramiento del fármaco; Cmax: concentración plasmática máxima; F: Biodisponibilidad oral ; IV: intravenosa; nd: no se dispone de datos; VO: oral; Tmax: tiempo para alcanzar la Cmax; t_{1/2}β: semivida de eliminación; Vd: volumen de distribución.</i>							

Absorción

El ciprofloxacino oral se absorbe bien y rápidamente a través del tracto gastrointestinal. La biodisponibilidad absoluta de este antibiótico por VO es aproximadamente de un 70%. La administración con alimentos prolonga el tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima (Cmax), aunque no de forma relevante. Una dosis estándar de 500 mg de ciprofloxacino por VO proporciona niveles de antibiótico en sangre similares a 400 mg administrados por vía IV. La Cmax se alcanza entre 1 a 2 horas después de la administración. Se sabe poco acerca del mecanismo de absorción de las quinolonas. La lipofilia parece regir el desarrollo temporal de la absorción. Estudios en voluntarios sanos sugieren una absorción pasiva. La absorción no parece estar afectada por la edad, la presencia de fibrosis quística, gastroparesia diabética¹⁴⁰ o fiebre¹⁴¹, sin embargo hay que tener en cuenta ciertas situaciones clínicas de los pacientes. En pacientes postquirúrgicos críticos, sometidos a cirugía abdominal, la absorción de ciprofloxacino administrado por vía

nasogástrica puede estar disminuida en las 36 horas siguientes a la intervención¹⁴². Un aspecto importante a tener en cuenta que afecta a la biodisponibilidad oral de este antibiótico es la interacción con cationes divalentes¹⁴³ (sales de calcio, hierro, cinc, antiácidos conteniendo cationes calcio, magnesio o aluminio), o preparados de nutrición enteral¹⁴⁴. La quelación de ciprofloxacino por cationes metálicos puede reducir su absorción hasta cifras de un 99% con el consiguiente fallo terapéutico. Por lo tanto se recomienda evitar la administración conjunta de estos preparados, o en todo caso administrar ciprofloxacino 2 horas antes o 6 horas después de su administración. Otros aspectos como la interacción con metilxantinas, fenitoina, digoxina, warfarina o ciclosporina, implican a la inhibición que produce ciprofloxacino sobre el isoenzima P450 responsable del metabolismo de los fármacos mencionados provocando un incremento de los mismos en plasma, con el consiguiente riesgo de toxicidad.

MacGowan et al.¹⁴⁵ en un artículo en el que revisan diversas consideraciones farmacocinéticas y farmacodinámicas a tener en cuenta en TS, recuerdan en lo que se refiere a la farmacodinamia de las quinolonas, la importancia de obtener una adecuada relación AUC/MIC del patógeno a considerar. La administración de dosis orales crecientes de 200 mg, 500 mg y 750 mg cada 12 horas de ciprofloxacino ha demostrado que 500 mg VO era equivalente en su actividad bactericida a 400 mg IV cada 12 horas, mientras que la administración de 750 mg VO se correspondía con 600 mg IV cada 12 horas. Para conseguir una cobertura similar con la administración oral es fundamental, por tanto, además de utilizar una dosis equivalente a la IV, hay que confirmar que la situación clínica concreta del paciente no altera la biodisponibilidad del 70% asumida para ciprofloxacino.

Distribución

Ciprofloxacino consigue una buena penetración en tejidos y fluidos biológicos con concentraciones 6 veces superiores a la del plasma en orina, bilis, riñón, vesícula biliar e hígado. Presenta también buena penetración en tejido pulmonar, mucosa bronquial y empiema pleural. Sin embargo la concentración en humor acuoso o tejido prostático es inferior a la plasmática. El porcentaje de unión a proteínas plasmáticas de las

quinolonas fluoradas, con excepción del ácido nalidíxico, está comprendido entre el 15 y el 30%.

Eliminación

La semivida de eliminación de ciprofloxacino está comprendida entre 3 y 5 horas aproximadamente. El aclaramiento renal excede al aclaramiento de creatinina, siendo unos 2/3 del plasmático, lo que indica que el mecanismo de secreción tubular es importante. La tercera parte restante se elimina por vía biliar. El porcentaje de ciprofloxacino eliminado por vía renal sin metabolizar está entre un 25-35%. La recomendación posológica según el tipo de infección o ajustada en casos de insuficiencia renal se recoge también en la mencionada revisión¹³⁷.

4.6.2. Farmacocinética de Levofloxacino

Las propiedades farmacocinéticas de levofloxacino también han sido revisadas en múltiples trabajos, como los de Croom et al.¹⁴⁶, Furnalut et al.¹⁴⁷, Chien et al.¹⁴⁸ o Fish¹⁴⁹, o en bases de datos como el Martindale¹³³ o el DrugDex de Micromedex¹⁵⁰. Sus propiedades farmacocinéticas se resumen en la tabla 11.

Tabla 11. Principales parámetros farmacocinéticos de levofloxacino (adaptado de Croom et al.¹⁴⁶).

Régimen	Cmax (mg/L)	Tmax (h)	AUC (mg/L*h)	Cl (L/h)	Vd (L)	t _{1/2} (h)	Ae (% dosis)	F (% dosis)
Dosis Única								
500 mg VO	4,5–6,2	0,8–1,6	41,9–47,7	10,5–11,9	88	6,8–7,4	64–102	99–100
500 mg IV	6,3–7,6	--	55,3	9,4–10,4	88,8–91,2	6,4–7,1	60	--
750 mg VO	7,13	1,9	82	9,4	96	7,9	75	99–100
750 mg IV	11,3	--	90,9	8,0	81,2	7,5	nd	--
Dosis múltiples (una vez al día durante una semana)								
500 mg VO	5,7	1,1	47,5	10,5	102	7,6	67	99–100
500 mg IV	6,4–8,2	--	54,6	8,4–9,5	76,0–90,6	6,9–7,0	63	--
750 mg VO	8,6	1,4	91	8,6	100	8,8	79	99–100
750 mg IV	12,4	--	103	nd	nd	nd	nd	--

Ae: fracción escrotada de forma inalterada; **AUC:** área bajo la curva de concentración frente al tiempo; **Cl:** aclaramiento del fármaco; **Cmax:** concentración plasmática máxima; **F:** biodisponibilidad oral; **IV:** intravenosa; **nd:** no se dispone de datos; **VO:** oral; **Tmax:** tiempo para alcanzar la Cmax; **t_{1/2}:** semivida de eliminación; **Vd:** volumen de distribución.

Absorción

Levofloxacino se absorbe rápidamente tras su administración oral, alcanzando la C_{max} al cabo de 1-2 horas. La biodisponibilidad absoluta de la formulación oral es aproximadamente del 99% y, puesto que tras la administración IV y VO de dosis iguales se obtiene un perfil de concentraciones plasmáticas y grado de exposición similar, ambas vías de administración pueden considerarse intercambiables¹⁴⁸. Tras la administración de 500 mg en infusión IV de 60 minutos, se obtiene una C_{max} y un AUC de 6.3 mg/L y de 55.3 mgxh/L y tras la administración de 750mg en infusión IV de 90 minutos, se obtiene una C_{max} y un AUC de 11.3 mg/L y de 90.9 mgxh/L. Sigue una farmacocinética lineal en un rango de dosis individuales de 50-1000mg y de dosis múltiples de 500-1000mg diarios. En pacientes con infecciones bacterianas adquiridas en la comunidad que recibieron 500 mg intravenosos/día durante tres días, se observó unas C_{max} y AUC de un 10 a un 30% mayores que las observadas para voluntarios sanos que recibieron las mismas dosis.

El estado de equilibrio estacionario se alcanza en las primeras 48 horas en regímenes de administración de 500 y 750 mg una vez al día. La administración oral de levofloxacino junto con las comidas retrasa la absorción 1 hora y disminuye la C_{max} aproximadamente un 14%, pero no afecta la biodisponibilidad global del fármaco.

Al igual que ocurre con otras fluoroquinolonas (como se ha visto con ciprofloxacino), levofloxacino presenta importantes interacciones con otros fármacos que hay que tener en cuenta. La administración concomitante de levofloxacino con fármacos que contienen en su molécula cationes di o tri-valentes (tal es el caso de antiácidos que contienen aluminio o magnesio, sucralfato, y suplementos de hierro y zinc) puede reducir la absorción de levofloxacino debido a la formación de quelatos no-absorbibles^{149;151}. Estos fármacos no deben administrarse en las dos horas anteriores o posteriores a la administración de levofloxacino.

Distribución

Levofloxacino se une a las proteínas plasmáticas, principalmente albúmina, en un 24-38%, independientemente de la concentración del fármaco, y presenta un volumen de distribución de 76-102 L tras una o múltiples dosis de 500 o 750 mg. Se distribuye extensamente a través de múltiples tejidos y líquidos corporales. Al igual que otras fluoroquinolonas, levofloxacino se acumula en células fagocíticas, alcanzando concentraciones intracelulares 6 a 10 veces superiores que las extracelulares.

Las concentraciones máximas de levofloxacino en la mucosa bronquial y el fluido del revestimiento epitelial tras la administración oral de 500 mg fueron 8,3 µg/g y 10,8 µg/ml respectivamente. Estas concentraciones se alcanzaron aproximadamente una hora después de la administración. En el tejido pulmonar, tras la administración oral de 500 mg, las concentraciones máximas de levofloxacino fueron aproximadamente de 11,3 µg/g y se alcanzaron entre 4 y 6 horas después de la administración. La concentración en los pulmones excedió de manera considerable la del plasma. En el líquido de vesículas cutáneas, a las 2-4 horas tras la administración después de 3 días de tratamiento con 500 mg una o dos veces al día, se alcanzaron unas concentraciones máximas de aproximadamente 4,0 y 6,7 µg/ml, respectivamente. La penetración de levofloxacino en el líquido cerebro espinal es baja. Tras la administración oral de 500 mg una vez al día durante tres días, las concentraciones medias en tejido prostático fueron 8,7 mcg/g, 8,2 mcg/g, y 2,0 mcg/g a las 2 horas, 6 horas y 24 horas respectivamente; la relación entre concentración media próstata/plasma fue 1,84. Las concentraciones medias en orina tras 8-12 horas de una dosis oral única de 150 mg, 300 mg o 500 mg de levofloxacino fueron 44 mg/L, 91 mg/L y 200 mg/L, respectivamente.

Así mismo, también se alcanzan elevadas concentraciones de levofloxacino (superiores a las plasmáticas) en tejidos ginecológicos, semen, mucosa del sinus maxilar, amígdalas y glándulas salivales.

Metabolismo y eliminación

Levofloxacino se elimina principalmente por excreción renal, recuperando un 64-102% de la dosis de fármaco inalterada en la orina en las 48 horas siguientes a una dosis oral de 500mg, aunque también se observan fenómenos de filtración glomerular y secreción tubular.

El metabolismo hepático es mínimo, obteniéndose dos metabolitos: desmetil-levofloxacino y levofloxacino-N-óxido, cuya excreción urinaria es inferior al 5% de la dosis administrada. El efecto de la insuficiencia renal en la farmacocinética de levofloxacino no ha sido estudiado.

Aunque en voluntarios sanos no se ha observado una interacción significativa entre levofloxacino y teofilina, otras quinolonas reducen el metabolismo hepático de la teofilina por inhibición del citocromo P450, por lo que se deberían monitorizar los niveles de teofilina en caso de administración concomitante. Además, existe un caso documentado de un paciente con enfisema en el que la administración concomitante de levofloxacino con teofilina y claritromicina redujo el aclaramiento de teofilina un 40%¹⁵².

La semivida de eliminación tras dosis única y múltiples dosis orales o intravenosas de 500 – 750 mg es de aproximadamente 6-9 horas, tras la administración tanto VO como IV. En voluntarios sanos, el aclaramiento corporal total es de 8-12L/h y el aclaramiento renal es de 6-8 L/h. En pacientes con insuficiencia renal ($Cl_{cr} < 50 \text{ ml/min}$) el aclaramiento de levofloxacino se ve reducido y su semivida prolongada, requiriéndose ajustes posológicos para evitar la acumulación. Ni la hemodiálisis ni la diálisis peritoneal ambulatoria continua eliminan levofloxacino de forma eficaz; sin embargo, la hemofiltración veno-venosa ha demostrado su utilidad en pacientes críticos.

5. HIPÓTESIS

5. HIPÓTESIS

La hipótesis del presente estudio es que la promoción explícita de la TS con fluoroquinolonas en pacientes candidatos, mediante una intervención directa contactando personalmente con el médico prescriptor, antes del tercer día desde el inicio del tratamiento parenteral, promueve el paso precoz de la vía IV a la VO y permite, por tanto, incrementar el porcentaje de tratamientos secuenciales al tercer día de tratamiento, manteniendo una eficacia clínica similar a la terapia antibiótica convencional, y disminuir los costes asociados al ingreso.

Por otra parte en aquellos pacientes no candidatos a TS al tercer día, pero que se convierten en candidatos posteriormente, nuestra hipótesis es que la intervención directa el día en el que se cumplen criterios para TS, permite que la mayoría de pacientes estén en tratamiento oral al día siguiente de ser candidatos.

6. OBJETIVOS

6. OBJETIVOS

Los objetivos planteados para el presente trabajo son:

1. Aumentar el porcentaje de pacientes candidatos a TS que realizan precozmente el **paso de la vía parenteral a la oral al tercer día** de tratamiento con fluorquinolonas a un **70%**, mediante una intervención directa por parte del farmacéutico al médico prescriptor.
2. Determinar si los **resultados clínicos** en los pacientes en los que se realiza la promoción del uso de la VO con fluoroquinolonas difieren de los que se tratan según los hábitos de prescripción habitual.
3. Valorar el **impacto asistencial** de la promoción de la TS en un hospital de referencia de tercer nivel.
4. Valorar el **impacto económico** de la promoción de la TS en un hospital de referencia de tercer nivel.
5. Valorar el grado de **aceptación de la intervención farmacéutica**.

7. MÉTODOS

7. MÉTODOS

7.1. Ámbito

El estudio se realizó en el Hospital Universitari Son Dureta, hospital público de referencia de nivel 3 de las Illes Balears, con un total de 813 camas. En el año 2006 atendió una media de 372 urgencias/día, registró 235.557 estancias, 29.259 altas y 19.840 intervenciones quirúrgicas, con un índice de ocupación del 84%.

7.2. Población de estudio

Los pacientes se seleccionaron desde el Área de Dispensación de Medicamentos en Dosis Unitarias (DMDU) del Servicio de Farmacia Hospitalaria durante el proceso de transcripción de la orden médica (en el caso de los servicios clínicos que continúan con prescripción médica manual) o durante la validación de las órdenes médicas (en el caso de los servicios clínicos que cuentan con prescripción médica informatizada). El sistema de DMDU está implantado en 600 camas del hospital, de las que 150 (25%) contaban con prescripción médica informatizada y en el resto (75%) de las camas se prescribió de forma manual en una Hoja de Prescripción preimpresa que se envía diariamente por el Servicio de Farmacia, en la que constan los medicamentos, las órdenes de enfermería y observaciones generales al tratamiento o cuidado del paciente.

Se han incluido en el estudio todos los pacientes ingresados en el hospital durante el periodo de estudio que iniciaron terapia antibiótica parenteral con alguna de las fluoroquinolonas disponibles en el hospital: levofloxacino y ciprofloxacino.

Debido a la dificultad de detección, se han excluido del estudio aquellos pacientes que han realizado tratamiento exclusivamente en las áreas sin DMDU (Urgencias, Cuidados Intensivos o Reanimación), así como los pacientes del área materno-infantil.

7.3. Estrategia de trabajo

Consiste en evaluar si un programa estructurado de intervención farmacéutica sobre la promoción directa al médico prescriptor de la TS con fluoroquinolonas en pacientes candidatos, entre el segundo y el tercer día de tratamiento antibiótico, promovería el paso precoz de la vía IV a la VO y permitiría, por tanto, incrementar el porcentaje de tratamientos secuenciales al tercer día de tratamiento a un 70%, manteniendo una eficacia clínica similar a la terapia antibiótica convencional, disminuyendo los costes asociados al ingreso, y minimizando las complicaciones de la vía parenteral. Además, la ampliación de la intervención farmacéutica no sólo a los pacientes candidatos al tercer día de tratamiento, sino a todos los pacientes que cumplen criterios de secuenciación a lo largo del tratamiento, permitiría que la mayoría de pacientes estuvieran en tratamiento oral al día siguiente de ser candidatos.

7.4. Tamaño muestral

La variable utilizada para el cálculo ha sido el porcentaje de pacientes candidatos a TS en tratamiento por VO al tercer día de tratamiento. El objetivo principal es conseguir que este porcentaje se aumente a un 70%.

En el estudio piloto que realizamos (se adjunta en anexo 2) la intervención en los pacientes candidatos a TS mediante el envío de una nota informativa entre el tercer y cuarto día de tratamiento intravenoso consiguió que el porcentaje de pacientes con tratamiento oral el día previo a la intervención, es decir al tercer día de tratamiento, fuera de un 40,8% de media para ambos antibióticos (36% para levofloxacino y 47% para ciprofloxacino).

El presente estudio se plantea como un estudio de diferencia. Considerando que el efecto producido por la intervención del estudio piloto se ha mantenido en el tiempo, la situación de partida previa a la realización del presente estudio sería que aproximadamente un 41% de pacientes candidatos estarían con tratamiento oral al tercer día. Es decir, que se requeriría que la intervención aumentara el porcentaje de

pacientes candidatos con VO al tercer día de tratamiento un 29% en términos absolutos.

Se trata de un estudio en que el resultado se mide por proporciones, es dicotómico y las dos muestras son independientes. La pregunta a la que se debe dar respuesta para el cálculo del tamaño muestral es "*¿Cuántos pacientes necesito para detectar una diferencia del 29% en el porcentaje de pacientes en tratamiento por VO al tercer día, asumiendo tener un 80% de probabilidad de detectar dicha diferencia (si ésta existe) y que aceptamos tener un error de tipo I (α) = 0.01?*".

Mediante la utilización del programa "Sample Size de SISA (Simple Interactive Statistical Análisis)" disponible en internet en la siguiente dirección <http://home.clara.net/sisa/samsize.htm>, el tamaño muestral sería de 68 pacientes por antibiótico y fase de estudio.

Teniendo en cuenta que, según la bibliografía, aproximadamente un 40% de pacientes no son candidatos a TS, y estimando unas pérdidas de un 10%, necesitamos un total de 130 pacientes evaluables por fase de estudio y medicamento.

En base al cálculo del tamaño muestral se prevé incluir un total de 520 pacientes.

7.5. Duración del estudio

La fase I (observacional o control) se inició en septiembre de 2004 y la fase II (intervención o estudio) se inició un año después, en septiembre de 2005, para una mayor homogeneidad, al ser los periodos de estudio equivalentes. La inclusión de los pacientes fue consecutiva durante ambas fases y hasta completar el número de pacientes requeridos en cada una de ellas.

7.6. Método de estudio

Tal y como se ha expuesto anteriormente, las prescripciones se revisaban a diario desde el Servicio de Farmacia y se recogían los pacientes que iniciaban tratamiento parenteral con fluoroquinolonas.

Se utiliza un diseño de estudio experimental, abierto y comparativo entre dos fases: fase I (observacional o control) y fase II (estudio o intervención):

- **FASE I (observacional o control):** Se inicia en septiembre de 2004 y comprende el conjunto de pacientes en los que no tiene lugar la intervención farmacéutica. Se recogen los datos relativos a todos los pacientes de forma retrospectiva, mediante revisión de las historias clínicas una vez que el paciente ha sido dado de alta, con el fin de no interferir en la práctica habitual de los facultativos del hospital.

- **FASE II (estudio o intervención):** Se inicia en septiembre de 2005, y se realiza un programa estructurado de intervención farmacéutica en aquellos pacientes que cumplen criterios para ser candidatos a dicha intervención.

Del total de pacientes incluidos en el estudio (los que inician tratamiento con fluoroquinolona IV), se ha considerado **paciente candidato a realizar TS** a aquél que cumple todos los siguientes criterios:

➤ Criterios de inclusión:

1. Estabilidad clínica, evaluada de acuerdo con los siguientes criterios: temperatura corporal volviendo a la normalidad (<37,5°C), mejoría o resolución en los síntomas relacionados con la infección, y fórmula y recuento de leucocitos volviendo a la normalidad.
2. Tratamiento farmacológico indicativo de buena tolerancia oral: terapia concomitante VO, no prescripción de antieméticos ni antidiarreicos, toma de alimentos y/o nutrientes por VO.

➤ Criterios de exclusión:

1. Patología subsidiaria de tratamiento IV prolongado (meningitis, osteomielitis, endocarditis...).
2. Indicación clínica para continuar con el antibiótico intravenoso.
3. Anormalidad en la capacidad de absorción gastrointestinal.

4. Absorción oral comprometida debido a alguna de las siguientes causas: náuseas, vómitos o diarreas graves, aspiración naso-gástrica, síndrome de malabsorción, alteraciones de la motilidad intestinal, síndrome de intestino corto, o cualquier otra patología o circunstancia que se considere que pueda afectar a la absorción oral.
5. Ausencia de respuesta previa a la medicación oral.

Se ha considerado **paciente candidato a Intervención Farmacéutica** a aquel paciente candidato a realizar TS con más de 48h de tratamiento IV, en el que el facultativo responsable no haya procedido al cambio del tratamiento a VO. En caso de pacientes que cumplen criterios para TS con posterioridad al tercer día de tratamiento, se ha considerado paciente candidato a Intervención Farmacéutica a aquel paciente en el que, el mismo día en que cumple criterios para candidato a TS, el facultativo responsable no haya procedido al cambio del tratamiento a VO.

La intervención farmacéutica directa consistió en contactar personalmente con el médico responsable del paciente, informándole de la TS, farmacocinética de las fluoroquinolonas, ventajas de la VO, criterios de indicación de la TS, régimen posológico recomendado para la misma, coste de la VO frente a la parenteral y recomendaciones específicas de administración de cada fluoroquinolona.

En el caso de los pacientes candidatos a TS al segundo día de tratamiento, la intervención se realiza entre el segundo y el tercer día. En el caso de los pacientes que son candidatos a TS después del segundo día, la intervención se realiza durante el turno de mañana del mismo día en que son candidatos, con el fin de que, en el caso en el que se acepte la recomendación, el cambio de vía de administración se produzca el mismo día, y no se demore al pase de visita correspondiente al día siguiente.

La equivalencia de dosis que se utilizará se puede ver en la tabla 12 y han sido consensuadas por la Comisión de Farmacia y Terapéutica del hospital. No obstante se trata de una recomendación, siendo decisión del clínico responsable del paciente la dosis oral a administrar en cada caso concreto.

Tabla 12. Equivalencia de dosis recomendadas al pasar de la vía IV a la VO.

Quinolona	Dosis por vía parenteral	Dosis por vía oral
Levofloxacino	500 mg / 24h	500 mg / 24h
Ciprofloxacino	200 mg / 12h	500 mg / 12h
	400 mg / 12h	750 mg / 12h

El estudio se ha diseñado sin proceder a la distribución aleatoria de grupos debido a que se realiza un seguimiento de todos los casos posibles de inclusión en el estudio (muestreo de casos consecutivos)¹⁵³.

Se ha estructurado una distribución secuencial de los grupos control y estudio para evitar el sesgo de contaminación en los resultados que se podría asociar a un control simultáneo, debido a la imposibilidad de “cegar” la intervención, de modo que la intervención farmacéutica al médico prescriptor en un paciente candidato podría influir en la prescripción del mismo médico para otro paciente del grupo control. La distribución secuencial de las fases permite realizar de forma homogénea la intervención en todos los pacientes. Así mismo se ha optado por realizar la fase estudio durante los mismos meses (pero un año después) que la fase control, para mayor homogeneidad, dada la variación estacional de la patología infecciosa.

Se ha considerado el inicio del programa al tercer día de la terapia IV debido a la existencia en el hospital de protocolos terapéuticos que indican 48 horas de tratamiento intravenoso al inicio de la terapia con fluoroquinolonas, tal y como se recoge también en la literatura^{34;35;154-156}.

Se ha seguido a cada paciente desde el inicio del tratamiento con fluoroquinolona parenteral hasta la finalización del tratamiento antibiótico. En caso de alta del paciente con tratamiento antibiótico, se tiene en cuenta el tratamiento prescrito al alta y su duración.

Así mismo, tras el alta del paciente se realiza un seguimiento posterior de los pacientes durante un mes para detectar posibles reingresos o recidivas relacionados con la patología y la terapia antibiótica recibida.

7.7. Recogida de datos

Una vez incluido un paciente, independientemente de la fase de estudio, se cumplimentan los diferentes apartados del cuestionario de recogida de datos:

1. Datos de identificación del paciente: nombre y apellidos, edad, sexo, nº de episodio, nº de historia clínica, servicio clínico y cama de hospitalización, fecha de ingreso y fecha de alta.
2. Datos relativos a su patología: motivo de ingreso, motivo del tratamiento con fluoroquinolona (si es diferente del motivo de ingreso), gravedad de la infección y comorbilidades.
3. Datos relativos al tratamiento antibiótico: fluoroquinolona prescrita, pauta y duración de la terapia IV y VO, coste total por paciente, antibióticos asociados (si los hay), efectos adversos (si aparecen), historia antibiótica con fluoroquinolona oral previa al tratamiento intravenoso (si la hay).
4. Datos relativos a la TS: evolución clínica diaria del paciente, cambio a antibiótico oral antes del tercer día de tratamiento (o, en caso de que no fuera candidato al tercer día, en el día en el que sea candidato), si ocurre, y causas en el caso de que no se produzca, paso posterior de fluoroquinolona oral a parenteral, si ocurre, y motivo de ello, evolución clínica final, sobreinfección o recaída, si éstas se producen. En el caso de la fase II se recoge además si se realiza intervención farmacéutica y si se acepta dicha intervención.
5. Datos del alta hospitalaria: tratamiento antibiótico prescrito al alta, si procede (pauta y duración de la terapia oral),
6. Datos de reingresos hospitalarios: reingresos durante el primer mes posterior al alta hospitalaria por causas relacionadas con la que motivo el tratamiento con fluoroquinolona en el primer ingreso.

La detección de los pacientes que inician tratamiento con una fluoroquinolona IV se lleva a cabo mediante la aplicación informática de prescripción disponible en el hospital (PrescriWin[®], Baxter). Los datos clínicos del ingreso de los pacientes se obtienen de la historia clínica. Los datos demográficos del paciente y el tratamiento al alta se obtienen a través de la aplicación informática HP-Doctor[®]. El coste de

medicamentos se obtiene del programa de gestión del Servicio de Farmacia (GestockWin[®], Baxter).

Con objeto de catalogar la comorbilidad de los pacientes, se ha utilizado el índice de comorbilidad de Charlson¹⁵⁷ (anexo 3). Éste ha sido utilizado ampliamente como variable de ajuste en distintos modelos pronósticos, y su consistencia y validez han sido respaldadas por numerosos estudios¹⁵⁸.

Por otra parte, para valorar la severidad de la infección se ha utilizado una escala de gravedad elaborada combinando variables tales como la localización de la infección, parámetros físicos y hematológicos relacionados con la infección así como ciertas condiciones de base del paciente. Estas variables estaban incluidas en conocidas escalas como el APACHE¹⁵⁹, Mannheim Peritonitis Score¹⁶⁰, Stoner Score¹⁶¹, Acute Physiologic Score¹⁶² y Peritonitis Index Score¹⁶³. Una escala combinada de estas características ya ha sido probada por Cooke et al.¹⁶⁴ como una herramienta útil para aplicar en pacientes ingresados en plantas de hospitalización. La gravedad de la infección se calcula para cada paciente asignando valores a las variables recogidas en el anexo 4 y se ha cumplimentado con los parámetros correspondientes obtenidos en las primeras 24 horas de inicio del tratamiento antibiótico. Se les asigna un peso a los valores anormales de las variables. Cuanto más alto es el valor de puntuación obtenido para un paciente, tanto mayor es considerada su gravedad. La escala de gravedad utilizada debe de contener atributos fácilmente disponibles en pacientes ingresados en unidades de hospitalización. Estos sistemas permiten comparar pacientes con sepsis en diferentes centros. Meakins et al.¹⁶² indican la necesidad de considerar en los estudios de infección además de la estratificación en los términos epidemiológicos clásicos, la importancia de catalogar la gravedad de la enfermedad.

En este sentido un buen sistema de clasificación con puntuación debe cumplir los siguientes criterios:

- 1) ser consistente con los conceptos de patofisiología y microbiológicos
- 2) ser simple y fácil de recordar
- 3) relativamente fácil de usar
- 4) con posibilidad de ampliar o comprimir para análisis estadístico
- 5) estar validado por la literatura.

La escala de gravedad utilizada (anexo 4) se ha elaborado seleccionando una media de 10 variables de las incluidas en el APACHE II, Stoner Score y Acute Physiologic Score, todas ellas consistentemente probadas en su correlación entre mayor puntuación y mayor probabilidad de muerte.

7.8. Variables del estudio.

El estudio posee numerosas variables descriptivas, una variable independiente, y una serie de variables dependientes de resultado en relación con los objetivos expuestos.

Variables descriptivas

1. Variables de identificación del paciente: nombre y apellidos, edad, sexo, nº de episodio, nº de historia clínica, servicio clínico y cama de hospitalización, fecha de ingreso y fecha de alta.
2. Variables relativas a su patología: motivo de ingreso, motivo del tratamiento con fluoroquinolona (si es diferente del motivo de ingreso), gravedad de la infección y comorbilidades.
3. Variables relativas al tratamiento antibiótico: fluoroquinolona prescrita, dosis e intervalo posológico intravenosos, antibióticos asociados, historia antibiótica con fluoroquinolona oral previa al tratamiento intravenoso.
4. Variables relativas a la TS: criterios para candidato a TS, día en que se cumplen estos criterios.

Variable independiente

La variable independiente es la intervención farmacéutica realizada.

VARIABLES DEPENDIENTES

Las variables dependientes para cada uno de los objetivos descritos se detallan a continuación:

Objetivo	Variables
1. Aumentar el porcentaje de pacientes candidatos a TS con fluorquinolonas en tratamiento VO al tercer día a un 70%.	- Porcentaje de pacientes con VO al tercer día de tratamiento.
2. Determinar si los resultados clínicos en los pacientes en los que se realiza la promoción del uso de la VO con fluoroquinolonas difieren de los que se tratan según los hábitos de prescripción habitual.	- Resultado clínico: curación/mejoría, fracaso o recurrencia. - Reingresos debidos a la patología tratada durante el mes siguiente al alta hospitalaria.
3. Valorar el impacto asistencial de la promoción de la TS en un hospital.	- Porcentaje de pacientes que realizan TS. - Duración del tratamiento IV. - Duración del tratamiento VO. - Día de cambio de tratamiento IV a VO. - Duración total del tratamiento antibiótico hospitalario. - Duración de la estancia hospitalaria. - Porcentaje de pacientes con tratamiento al alta. - Duración del tratamiento al alta.
4. Valorar el impacto económico de la promoción de la TS en un hospital.	- Coste del tratamiento antibiótico por paciente.
5. Valorar el grado de aceptación de la intervención farmacéutica.	- Porcentaje de aceptación de la intervención farmacéutica. - Día de cambio de tratamiento IV a VO tras la realización de la intervención farmacéutica.

7.9. Evaluación de resultados

Una vez cumplimentado el formulario de recogida de datos de un paciente, se procede a su registro informático en excel para el análisis posterior de resultados.

Para evaluar la evolución clínica de la infección, ésta fue asignada a una de las siguientes categorías:

1. *Éxito*: curación o ausencia de datos clínicos y/o bacteriológicos de infección.
2. *Fracaso*: fallo primario del tratamiento con persistencia de signos y síntomas de infección. También se considera como fracaso el cambio de antibiótico o la muerte del paciente durante el proceso infeccioso aunque ésta se produzca por causas ajenas a la infección, debido a la imposibilidad de valorar la eficacia clínica total del tratamiento.
3. *Recurrencia*: reaparición de síntomas y signos de infección después de completar la antibioterapia con buena respuesta. Para un análisis dicotómico la recurrencia se ha considerado como fracaso.

En el caso del análisis de costes, éste se ha realizado desde la perspectiva del hospital, teniendo en cuenta los costes del tratamiento antibiótico que ambas alternativas supusieron al hospital, no al paciente. Se ha considerado el coste directo de adquisición de los antibióticos (según precio oficial de venta de laboratorio proveedor) y no se han tenido en cuenta otros costes directos como son el coste del material necesario para la preparación y administración de las dosis, el material y la medicación necesaria para tratar un efecto adverso, y los costes de personal relacionados con la administración del antibiótico y con el tratamiento de los efectos adversos. Estos costes se han considerado despreciables en relación al coste del medicamento, y en el caso de los costes relativos a los efectos adversos, al no haber un registro del consumo de recursos individualizado, hubiera requerido una estimación del consumo medio atribuido a cada episodio.

El coste correspondiente a la estancia hospitalaria tampoco se ha incluido en el análisis. Ciertos autores^{47,165} indican que la estancia total es relativamente insensible al efecto de los antibacterianos y consideran para el cálculo de la estancia hospitalaria en los pacientes la duración de la estancia relacionada con antibióticos, es decir, considerando exclusivamente el número de días de tratamiento antibiótico y efectos adversos derivados del mismo, y cualquier día adicional de otro antibiótico secundario que se necesite para tratar un fracaso terapéutico. Cuando el estudio se centra en un grupo determinado de pacientes y en una patología concreta, es más correcto evaluar

la estancia total en términos de costes si se pretende conseguir un ahorro con la estrategia^{70;92;166;167}. En nuestro caso se ha considerado que tanto la diversidad de infecciones analizadas como la intervención exclusivamente en la promoción del paso a VO, y no en conseguir una alta precoz del paciente, hace impropio estimar conjuntamente el efecto de la TS sobre la estancia.

7.10. Análisis estadístico

La estadística descriptiva de las variables estudiadas se realiza según su carácter: las variables cuantitativas se expresan como media y su intervalo de confianza al 95%, y las variables cualitativas como proporción o porcentaje y su intervalo de confianza al 95%. En el caso de variables cuantitativas con una distribución claramente asimétrica de los valores, éstas se expresan como mediana y percentiles 5 y 95. Las variables cualitativas se distribuyen de acuerdo con una distribución binomial o de Poisson, pero dado que para todas aquellas categorías con probabilidad superior al 1% se cumple que $n \cdot p > 5$ (n = número de observaciones ; p = probabilidad de suceso), también se puede asumir la distribución normal de los valores obtenidos.

Comparación de resultados

Variables cuantitativas:

El análisis de la variable de resultado en función de variables cuantitativas numéricas, se realiza de modo distinto según se pueda asumir o no la distribución normal de las variables.

- Variable normal: Para la comparación entre dos grupos se ha utilizado el análisis de medias mediante el cálculo de la t de Student de la diferencia de medias. El procedimiento Prueba T para muestras independientes compara las medias de dos grupos de casos. Para esta prueba, idealmente los sujetos deben asignarse aleatoriamente a dos grupos, de forma que cualquier

diferencia en la respuesta sea debida al tratamiento (o falta de tratamiento) y no a otros factores.

- Variable no normal: Se ha utilizado para el análisis el test de la U de Mann-Whitney. La prueba U de Mann-Whitney es la más conocida de las pruebas no paramétricas para comparar la homogeneidad de dos medias en el caso de dos muestras independientes. Contrasta si dos poblaciones muestreadas son equivalentes en su posición. Las observaciones de ambos grupos se combinan y clasifican, asignándose el rango promedio en caso de producirse empates. El número de empates debe ser pequeño en relación con el número total de observaciones. Si la posición de las poblaciones es idéntica, los rangos deberían mezclarse aleatoriamente entre las dos muestras.

Variables cualitativas:

Las variables cualitativas fueron analizadas en tablas de contingencia NxM (dimensión de una matriz: N es el número de filas de la matriz y M el número de columnas) en las que se determinan el valor de Chi-cuadrado y, en los casos en que se ha considerado necesario, las correcciones de Yates (para todas las tablas 2x2) y la determinación del test exacto de Fisher si el valor observado para una de las casillas es bajo.

La prueba de Chi-cuadrado (tablas de contingencia) contrasta la hipótesis de que las variables de fila y de columna son independientes, sin indicar la magnitud o dirección de la relación. Para las tablas 2 x 2, se calcula la prueba exacta de Fisher cuando una tabla (que no resulte de perder columnas o filas en una tabla mayor) presente una casilla con una frecuencia esperada menor que 5. Para las restantes tablas 2 x 2 se calcula el Chi-cuadrado corregido de Yates.

El análisis estadístico se ha realizado utilizando el programa *SPSS 13.0 for Windows* (SPSS Inc., Chicago. IL).

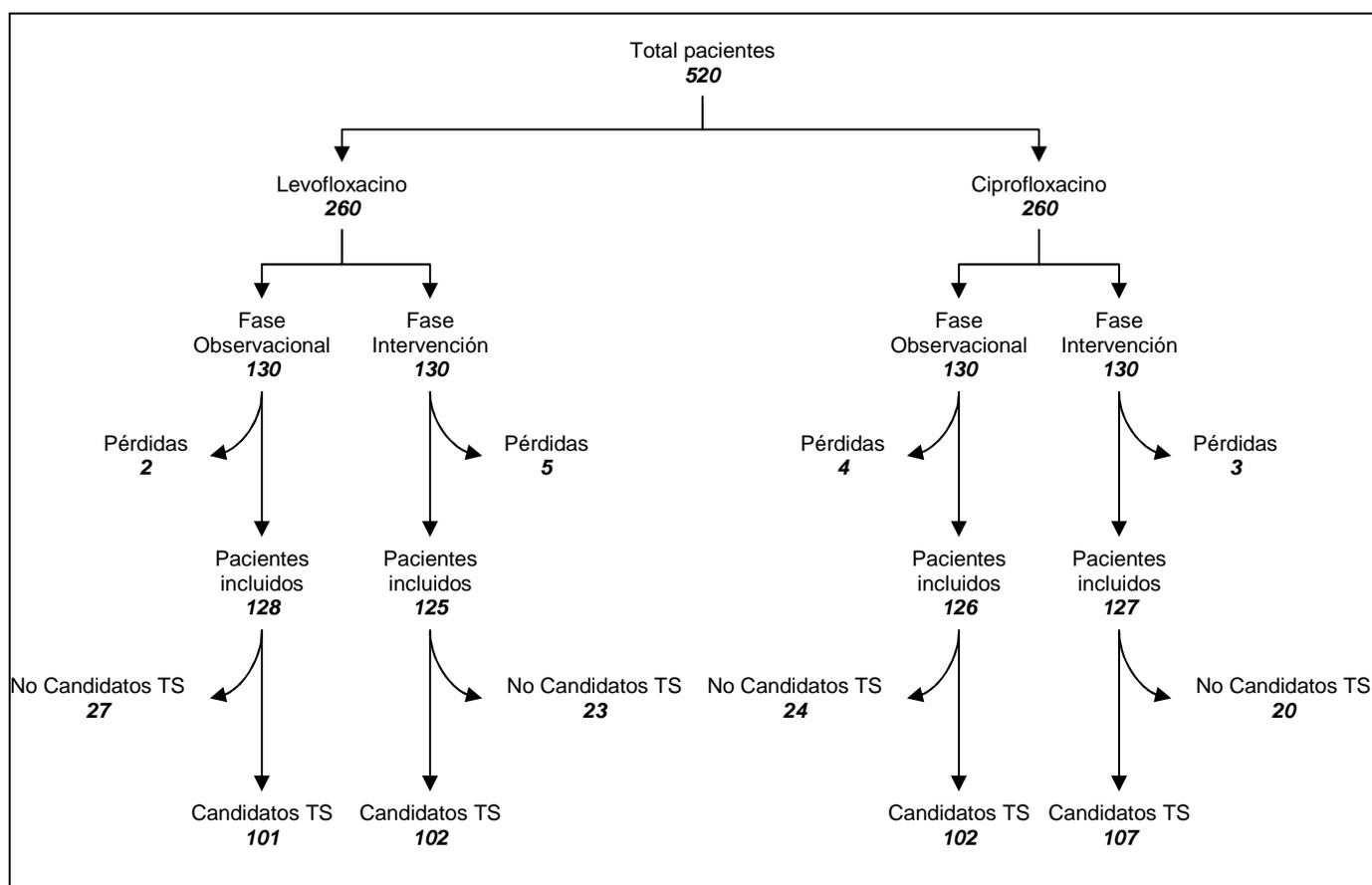
8. RESULTADOS

8. RESULTADOS

8.1. Distribución de los pacientes por antibiótico y fase de estudio

En el estudio se han seguido un total de 520 pacientes, que correspondieron a 130 pacientes para cada uno de los dos antibióticos y fase de estudio. El flujo de pacientes por antibiótico y fase de estudio puede verse en la figura 10.

Figura 10. Flujo de pacientes por antibiótico y fase de estudio.

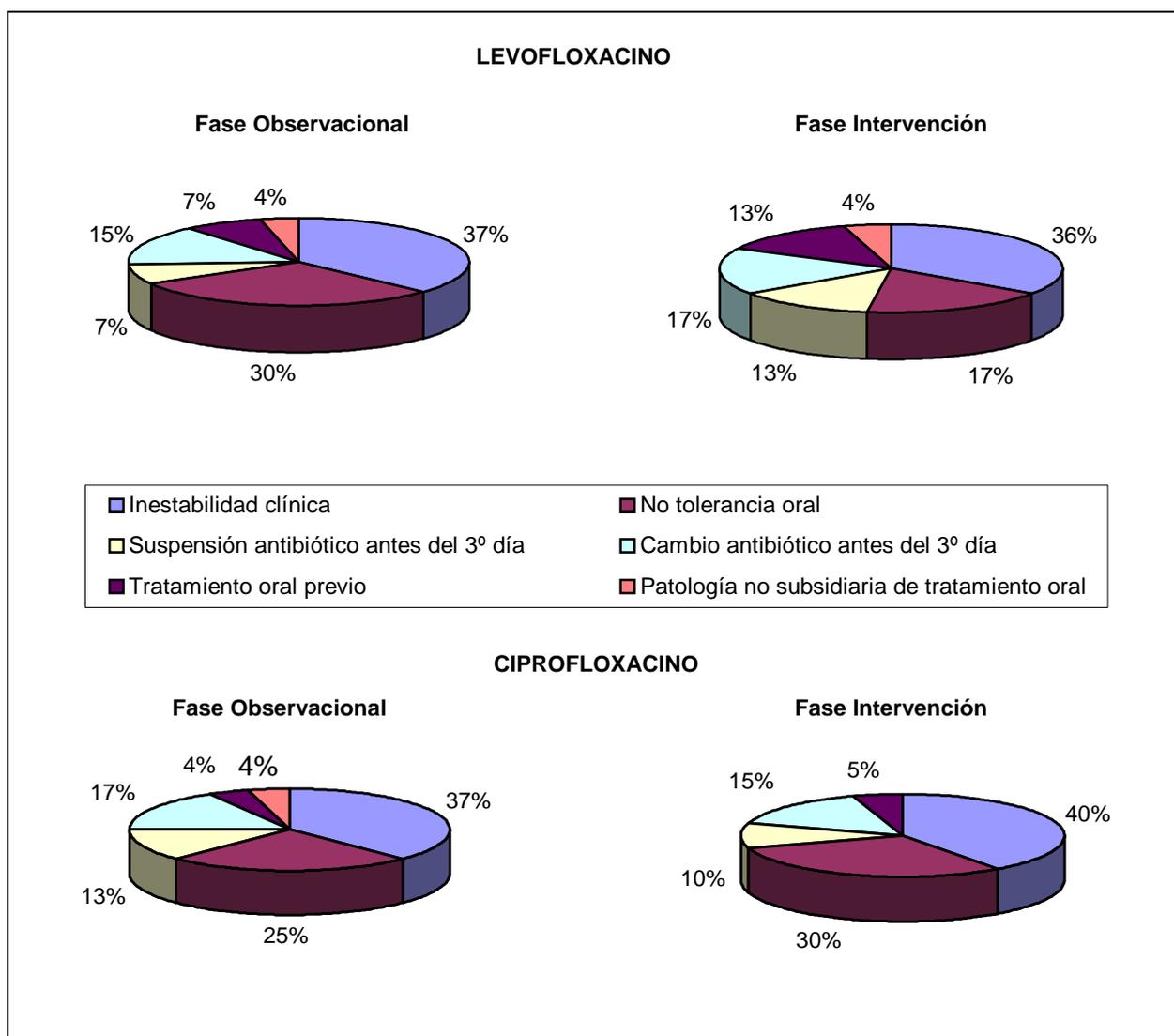


De los 520 pacientes seguidos, en 2 (1,5%) y 5 (3,8%) pacientes con levofloxacino y en 4 (3,1%) y 3 (2,3%) pacientes con ciprofloxacino, en las fases observacional e intervención, respectivamente, no se pudo completar el formulario de recogida de datos por lo que se consideraron pérdidas del estudio y se excluyeron del análisis.

De los 128 y 125 pacientes incluidos en el estudio con levofloxacin, en las fases observacional e intervención, respectivamente, 101 (78,9%) y 102 (81,6%) pacientes se consideraron candidatos a TS. En el caso de ciprofloxacino, se incluyeron en el estudio 126 y 127 pacientes en las fases observacional e intervención, respectivamente, de los que se consideraron candidatos a TS 102 (80,9%) y 107 (84,2%).

Para las fases observacional e intervención, 27 y 23 pacientes en el caso de levofloxacin, y 24 y 20 pacientes en el caso de ciprofloxacino se consideraron que no eran candidatos a TS. La distribución de los pacientes en función de las causas de no candidato a TS se representa en la figura 11.

Figura 11. Distribución de los pacientes no-candidatos a TS en función de la causa.



Respecto a los motivos por los que los pacientes no se han considerado candidatos a TS, se han distribuido de forma homogénea entre los grupos. La inestabilidad clínica se presenta en primer lugar, seguida de la no tolerancia oral, y ambas representan entre un 50%-70% de los motivos de no-secuenciación en función del antibiótico y fase de estudio.

8.2. Análisis descriptivo del total de pacientes incluidos en el estudio

La homogeneidad de los pacientes, se ha evaluado en función de diferentes variables como son edad, sexo, comorbilidades, servicio clínico de adscripción, motivo de ingreso, y tipo y gravedad de la infección. Las dos fases de estudio, para ambos antibióticos, han resultado homogéneas respecto a éstas variables, por lo que pueden considerarse comparables entre sí.

8.2.1. Distribución demográfica de los pacientes.

La media de edad de los pacientes por antibiótico y fase de estudio es homogénea, no presentando diferencias estadísticamente significativas, y puede verse en la tabla 13.

Tabla 13. Edad media del total de pacientes por antibiótico y fase de estudio.

Variable	Fase de estudio	Antibiótico							
		Levofloxacino				Ciprofloxacino			
		n	Media (SD)	IC 95%	p	n	Media (SD)	IC 95%	p
Edad en años	Fase Observacional	128	65,0 (16,6)	62,1 - 67,9	Ns	126	62,9 (16,9)	59,9 - 65,9	Ns
	Fase Intervención	125	66,1 (17,8)	62,9 - 69,3		127	63,4 (15,6)	63,4 - 68,9	

Ns: no-significación estadística ; SD: desviación estándar

La distribución por sexo en ambos grupos también es homogénea, y se recoge en la tabla 14.

Tabla 14. Distribución del total de pacientes por sexo y fase de estudio.

Variable	Fase de estudio	Antibiótico							
		Levofloxacino				Ciprofloxacino			
		n	Hombre (%)	Mujer (%)	p	n	Hombre (%)	Mujer (%)	p
Sexo	Fase Observacional	128	88 (68,7%)	40 (31,3%)	Ns	126	85 (67,5%)	41 (32,5%)	Ns
	Fase Intervención	125	85 (68,0%)	40 (32,0%)		127	79 (62,2%)	48 (37,8%)	

Ns: no-significación estadística

8.2.2. Distribución de los pacientes por servicio clínico

En el caso de levofloxacino, el mayor número de pacientes pertenecían al Servicio de Neumología, seguido de los Servicios de Medicina Interna y Medicina Interna Infecciosas. La distribución de los pacientes con levofloxacino por servicios y fase de estudio aparece reflejada en la tabla 15.

Tabla 15. Distribución de los pacientes con levofloxacino por servicio y fase de estudio.

Servicio Clínico	Fase Observacional (n=128)		Fase Intervención (n=125)	
	Nº pacientes	%	Nº pacientes	%
Neumología	62	48,82	48	38,40
Medicina Interna	18	14,17	26	20,80
Medicina Infecciosas	14	11,02	18	14,40
Oncología	7	5,51	10	8,00
Cardiología	6	4,72	5	4,00
Aparato Digestivo	4	3,15	4	3,20
Otros servicios	17	13,28	14	11,20

En el caso de ciprofloxacino, el mayor número de pacientes pertenecían a los Servicios de Urología, Neumología, Medicina Interna y Aparato Digestivo. La distribución de los pacientes con ciprofloxacino por servicios y fase de estudio se refleja en la tabla 16.

Tabla 16. Distribución de los pacientes con ciprofloxacino por servicio y fase de estudio.

Servicio Clínico	Fase Observacional (n=126)		Fase Intervención (n=127)	
	Nº pacientes	%	Nº pacientes	%
Urología	24	19,05	20	15,75
Neumología	21	16,67	18	14,17
Medicina Interna	20	15,87	21	16,54
Aparato Digestivo	14	11,11	16	12,60
Medicina Infecciosas	9	7,14	6	4,72
Traumatología	7	5,56	9	7,09
Otros Servicios	31	24,60	37	29,13

Se puede observar que la distribución de casos es homogénea entre ambas fases de estudio para los servicios que incluyen el mayor número de pacientes.

8.2.3. Distribución de los pacientes según motivo de ingreso

Respecto al motivo de ingreso, clasificado según la CIE-9 MC, en el caso de levofloxacino las patologías más frecuentes han sido las enfermedades del aparato respiratorio y las neoplasias. La distribución de los casos de acuerdo con el diagnóstico principal del motivo de ingreso se recoge en la tabla 17.

Tabla 17. Distribución de los pacientes con levofloxacino según motivo de ingreso.

Motivo de Ingreso	Fase Observacional (n=128)		Fase Intervención (n=125)	
	Nº pacientes	%	Nº pacientes	%
Enfermedades del Aparato Respiratorio	97	75,78	83	66,4
Neoplasias	10	7,81	10	8,00
Enfermedades del Aparato Circulatorio	4	3,12	9	7,20
Enfermedades del Aparato Genitourinario	4	3,12	4	3,20
Enfermedades del Aparato Digestivo	4	3,12	4	3,20
Enfermedades de la Piel y partes blandas	3	2,34	6	4,80
Otros diagnósticos	6	4,69	9	7,20

En el caso de ciprofloxacino, las patologías principales que han originado el ingreso del paciente han sido las enfermedades de los aparatos genitourinario, respiratorio, y digestivo, y las neoplasias. La distribución de los casos de acuerdo con el diagnóstico principal del motivo de ingreso puede verse en la tabla 18.

Tabla 18. Distribución de los pacientes con ciprofloxacino según motivo de ingreso.

Motivo de Ingreso	Fase Observacional (n=126)		Fase Intervención (n=127)	
	Nº pacientes	%	Nº pacientes	%
Enfermedades del Aparato Genitourinario	32	25,40	33	25,98
Enfermedades del Aparato Respiratorio	30	23,81	29	22,83
Enfermedades del Aparato Digestivo	21	16,67	24	18,90
Neoplasias	14	11,11	12	9,45
Enfermedades del Aparato Circulatorio	5	3,97	6	4,72
Enfermedades de la Piel y partes blandas	3	2,38	3	2,36
Otros diagnósticos	21	16,67	20	15,75

Se puede observar que las patologías diagnósticas principales presentan una distribución homogénea de los casos en ambas fases de estudio.

8.2.4. Distribución de los pacientes según comorbilidades

Las comorbilidades de los pacientes por antibiótico y fase de estudio, medida por el Índice de Comorbilidad de Charlson, ha resultado homogénea, y puede verse en las tablas 19 y 20.

Tabla 19. Índice de comorbilidad de Charlson para los pacientes con levofloxacino.

Variable	Fase Observacional (n=128)				Fase Intervención (n=125)				p
	Media (SD)	IC 95%	Mediana	p5 – p95	Media (SD)	IC 95%	Mediana	p5 – p95	
Charlson	2,67 (1,86)	2,34-3,00	2	0 - 6	3,09 (2,24)	2,69-3,48	2	0 - 8	Ns

Ns: no-significación estadística ; p5: percentil 5 ; p95: percentil 95 ; SD: desviación estándar

Tabla 20. Índice de comorbilidad de Charlson para los pacientes con ciprofloxacino.

Variable	Fase Observacional (n=126)				Fase Intervención (n=127)				p
	Media (SD)	IC 95%	Mediana	p5 – p95	Media (SD)	IC 95%	Mediana	p5 – p95	
Charlson	2,29 (1,81)	1,96-2,61	2	0 - 6	2,13 (1,68)	1,83-2,42	2	0 – 5,6	Ns

Ns: No-significación estadística ; p5: percentil 5 ; p95: percentil 95 ; SD: desviación estándar

8.2.5. Distribución de los pacientes según tipo y gravedad de la infección

La distribución de los casos por fase de estudio de acuerdo con la localización de la infección para levofloxacino y ciprofloxacino se recoge en las tablas 21 y 22, respectivamente.

Tabla 21. Distribución de los pacientes con levofloxacino según tipo de infección.

Tipo de Infección	Fase Observacional (n=128)		Fase Intervención (n=125)	
	Nº pacientes	%	Nº pacientes	%
Infección del tracto respiratorio inferior	56	41,41	53	42,40
Neumonía	49	38,28	38	30,40
Infección cutánea/ piel y partes blandas	5	3,91	9	7,20
Infección urinaria	3	2,34	6	4,80
Otras localizaciones	14	10,94	19	15,20

Tabla 22. Distribución de los pacientes con ciprofloxacino según tipo de infección.

Tipo de Infección	Fase Observacional (n=126)		Fase Intervención (n=127)	
	Nº pacientes	%	Nº pacientes	%
Infección urinaria	35	27,78	37	29,13
Infección del tracto respiratorio inferior	22	17,46	25	19,68
Infección del tracto digestivo (no quirúrgica)	17	13,49	10	7,87
Neumonía	12	9,52	11	8,66
Infección herida quirúrgica	6	4,76	3	2,36
No especificada	12	9,52	17	13,39
Otras localizaciones	22	17,46	24	18,90

La escala utilizada para establecer la gravedad de la infección (anexo 4), ha sido propuesta por otros autores^{49;164}, e incluye variables fácilmente evaluables en unidades de hospitalización, habiendo resultado útil para agrupar a pacientes con características similares de complejidad y tipo de infección. Se observa una distribución homogénea sin diferencias estadísticamente significativas. Los valores medios correspondientes a cada antibiótico y fase de estudio aparecen en las tablas 23 y 24.

Tabla 23. Índice de Gravedad de la infección para los pacientes con levofloxacin.

Variable	Fase Observacional (n=128)				Fase Intervención (n=125)				p
	Media (SD)	IC 95%	Mediana	p5 – p95	Media (SD)	IC 95%	Mediana	p5 – p95	
Índice de Gravedad	5,30 (2,76)	4,81-5,78	5	2 - 11	5,39 (2,94)	4,87-5,91	5	2 - 11	Ns

Ns: no significación estadística ; p5: percentil 5 ; p95: percentil 95 ; SD: desviación estándar

Tabla 24. Índice de Gravedad de la infección para los pacientes con ciprofloxacino.

Variable	Fase Observacional (n=126)				Fase Intervención (n=127)				p
	Media (SD)	IC 95%	Mediana	p5 – p95	Media (SD)	IC 95%	Mediana	p5 – p95	
Índice de Gravedad	4,66 (2,64)	4,19-5,12	4	2 - 10	4,48 (2,69)	4,01-4,95	4	4,4 – 9,6	Ns

Ns: no significación estadística ; p5: percentil 5 ; p95: percentil 95 ; SD: desviación estándar

Los pacientes se han agrupado en cuatro niveles de acuerdo con la puntuación de gravedad de la infección tal como refleja la tabla 25. Se observa que existe una distribución homogénea de los casos estudiados en ambos grupos respecto a la gravedad de su infección.

Tabla 25. Distribución del total de pacientes por niveles de gravedad de la infección.

Nivel de Gravedad (puntuación)	Levofloxacin				Ciprofloxacino			
	Fase Observacional (n=128)		Fase Intervención (n=125)		Fase Observacional (n=126)		Fase Intervención (n=127)	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Nivel 1 (0-4)	58	45,3%	58	46,4%	76	60,3%	71	55,9%
Nivel 2 (5-9)	57	44,5%	54	43,2%	41	32,5%	50	39,4%
Nivel 3 (10-14)	13	10,2%	12	9,6%	9	7,2%	5	3,9%
Nivel 4 (≥15)	0	0%	1	0,8%	0	0%	1	0,8%

8.3. Análisis descriptivo de los pacientes candidatos a TS

Al igual que con el total de pacientes incluidos, en el caso de los pacientes candidatos a TS la homogeneidad se ha evaluado en función de las siguientes variables: edad, sexo, comorbilidades, servicio clínico de adscripción, motivo de ingreso, y tipo y gravedad de la infección. Las dos fases de estudio, para ambos antibióticos, también han resultado homogéneas respecto a estas variables.

8.3.1. Distribución demográfica de los pacientes candidatos a TS.

La media de edad de los pacientes candidatos a TS por antibiótico y fase de estudio es homogénea, y puede verse en la tabla 26.

Tabla 26. Edad media de los pacientes candidatos a TS.

Variable	Fase de estudio	Antibiótico							
		Levofloxacino				Ciprofloxacino			
		n	Media (SD)	IC 95%	p	n	Media (SD)	IC 95%	p
Edad en años	Fase Observacional	101	65,4 (15,9)	62,2-68,5	Ns	102	63,0 (16,7)	59,7-62,3	Ns
	Fase Intervención	102	66,9 (16,9)	63,6-70,3		107	66,3 (15,5)	63,3-69,3	

Ns: no significación estadística ; SD: desviación estándar

La distribución por sexo en ambos grupos también es homogénea, y se recoge en la tabla 27.

Tabla 27. Distribución de los pacientes candidatos a TS por sexo y fase de estudio.

Variable	Fase de estudio	Antibiótico							
		Levofloxacino				Ciprofloxacino			
		n	Hombre (%)	Mujer (%)	p	n	Hombre (%)	Mujer (%)	p
Sexo	Fase Observacional	101	67 (66,3%)	34 (33,7%)	Ns	102	69 (67,6%)	33 (32,4%)	Ns
	Fase Intervención	102	72 (70,6%)	30 (29,4%)		107	65 (60,7%)	42 (39,3%)	

Ns: no significación estadística

8.3.2. Distribución de los pacientes candidatos a TS por servicio clínico

En el caso de levofloxacino, y al igual que en el total de pacientes el mayor número de pacientes candidatos a TS pertenecían al Servicio de Neumología, seguido de los Servicios de Medicina Interna y Medicina Interna Infecciosas. La distribución de los pacientes candidatos a TS por servicios y fase de estudio aparece reflejada en la tabla 28.

Tabla 28. Distribución de los pacientes candidatos a TS con levofloxacino por servicio y fase de estudio.

Servicio Clínico	Fase Observacional (n=101)		Fase Intervención (n=102)	
	Nº pacientes	%	Nº pacientes	%
Neumología	57	56,44	46	45,10
Medicina Interna	14	13,86	17	16,67
Medicina Infecciosas	10	9,90	14	13,72
Oncología	3	2,97	9	8,82
Cardiología	4	3,96	3	2,94
Aparato Digestivo	4	3,96	4	3,92
Otros servicios	9	8,91	9	8,82

En el caso de ciprofloxacino, también se mantuvo que el mayor número de pacientes pertenecían a los Servicios de Urología, Neumología, Medicina Interna y Aparato Digestivo. La distribución de los pacientes candidatos a TS por servicios y fase de estudio se refleja en la tabla 29.

Tabla 29. Distribución de los pacientes candidatos a TS con ciprofloxacino por servicio y fase de estudio.

Servicio Clínico	Fase Observacional (n=102)		Fase Intervención (n=107)	
	Nº pacientes	%	Nº pacientes	%
Urología	21	20,59	19	16,82
Neumología	21	20,59	16	14,95
Medicina Interna	16	15,69	18	16,82
Aparato Digestivo	10	9,80	14	13,08
Medicina Infecciosas	7	6,86	5	4,67
Traumatología	7	6,86	6	5,61
Otros Servicios	20	19,61	29	27,10

Se puede observar que la distribución de pacientes candidatos a TS es homogénea entre ambas fases de estudio para los servicios que incluyen el mayor número de pacientes.

8.3.3. Distribución de los pacientes candidatos a TS según motivo de ingreso

Respecto al motivo de ingreso, clasificado según la CIE-9 MC, en el caso de levofloxacino las patologías más frecuentes de los pacientes candidatos a TS han sido las enfermedades del aparato respiratorio. La distribución de los casos de acuerdo con el diagnóstico principal del motivo de ingreso se recoge en la tabla 30.

Tabla 30. Distribución de los pacientes candidatos a TS con levofloxacino según motivo de ingreso.

Motivo de Ingreso	Fase Observacional (n=101)		Fase Intervención (n=102)	
	Nº pacientes	%	Nº pacientes	%
Enfermedades del Aparato Respiratorio	85	84,16	75	73,53
Neoplasias	2	1,98	5	4,90
Enfermedades del Aparato Circulatorio	3	2,97	7	6,86
Enfermedades del Aparato Genitourinario	2	1,98	3	2,94
Enfermedades del Aparato Digestivo	4	3,96	3	2,94
Enfermedades de la Piel y partes blandas	1	0,99	4	3,92
Otros diagnósticos	6	4,69	9	7,20

En el caso de ciprofloxacino, las patologías principales que han originado el ingreso del paciente han sido las enfermedades de los aparatos genitourinario, respiratorio, y digestivo, y las neoplasias. La distribución de los casos de acuerdo con el diagnóstico principal del motivo de ingreso puede verse en la tabla 31.

Tabla 31. Distribución de los pacientes candidatos a TS con ciprofloxacino según motivo de ingreso.

Motivo de Ingreso	Fase Observacional (n=102)		Fase Intervención (n=107)	
	Nº pacientes	%	Nº pacientes	%
Enfermedades del Aparato Genitourinario	27	26,47	29	27,10
Enfermedades del Aparato Respiratorio	27	26,47	26	24,30
Enfermedades del Aparato Digestivo	17	16,67	19	17,76
Neoplasias	12	11,76	7	6,54
Enfermedades del Aparato Circulatorio	1	0,98	8	7,47
Enfermedades de la Piel y partes blandas	2	1,96	3	2,80
Otros diagnósticos	16	15,69	15	14,02

Se puede observar que en el caso de los pacientes candidatos a TS las patologías diagnósticas principales siguen presentando una distribución homogénea de los casos en ambas fases de estudio.

8.3.4. Distribución de los pacientes candidatos a TS según comorbilidades

Las comorbilidades de los pacientes por antibiótico y fase de estudio, medida por el Índice de Comorbilidad de Charlson, ha resultado también homogénea, y puede verse en las tablas 32 y 33.

Tabla 32. Índice de comorbilidad de Charlson para los pacientes candidatos a TS con levofloxacino.

Variable	Fase Observacional (n=101)				Fase Intervención (n=102)				p
	Media (SD)	IC 95%	Mediana	p5 – p95	Media (SD)	IC 95%	Mediana	p5 – p95	
Charlson	2,67 (1,91)	2,29-3,05	2	0 – 6	3,04 (2,25)	2,29-3,05	2	0 – 8	Ns

Ns: no significación estadística ; p5: percentil 5 ; p95: percentil 95 ; SD: desviación estándar

Tabla 33. Índice de comorbilidad de Charlson para los pacientes candidatos a TS con ciprofloxacino.

Variable	Fase Observacional (n=102)				Fase Intervención (n=107)				p
	Media (SD)	IC 95%	Mediana	p5 – p95	Media (SD)	IC 95%	Mediana	p5 – p95	
Charlson	2,30 (1,85)	1,94-2,67	2	0 – 6	2,10 (1,70)	1,78-2,43	2	0 – 5,6	Ns

Ns: no significación estadística ; p5: percentil 5 ; p95: percentil 95 ; SD: desviación estándar

8.3.5. Distribución de los pacientes candidatos a TS según tipo y gravedad de la infección

La distribución de los pacientes candidatos a TS por fase de estudio de acuerdo con la localización de la infección para levofloxacino y ciprofloxacino se recoge en las tablas 34 y 35, respectivamente.

Tabla 34. Distribución de los pacientes candidatos a TS con levofloxacino según tipo de infección.

Tipo de Infección	Fase Observacional (n=101)		Fase Intervención (n=102)	
	Nº pacientes	%	Nº pacientes	%
Infección del tracto respiratorio inferior	46	45,54	47	46,08
Neumonía	40	39,60	33	32,35
Infección cutánea/ piel y partes blandas	3	2,97	6	5,88
Infección urinaria	2	1,98	3	2,94
Otras localizaciones	10	9,90	13	12,74

Tabla 35. Distribución de los pacientes candidatos a TS con ciprofloxacino según tipo de infección.

Tipo de Infección	Fase Observacional (n=102)		Fase Intervención (n=107)	
	Nº pacientes	%	Nº pacientes	%
Infección urinaria	30	29,41	33	30,84
Infección del tracto respiratorio inferior	17	16,67	22	20,56
Infección del tracto digestivo (no quirúrgica)	12	11,76	9	8,41
Neumonía	9	8,82	8	7,47
Infección quirúrgica	6	5,88	2	1,87
No especificada	10	9,80	15	14,02
Otras localizaciones	18	17,65	18	16,82

En lo que se refiere a la gravedad de la infección, obtenida mediante la escala utilizada (anexo 4), también ha resultado homogénea. Los valores medios correspondientes a cada antibiótico y fase de estudio aparecen en las tablas 36 y 37.

Tabla 36. Índice de Gravedad de la infección para los pacientes candidatos a TS con levofloxacino.

Variable	Fase Observacional (n=101)				Fase Intervención (n=102)				p
	Media (SD)	IC 95%	Mediana	p5 – p95	Media (SD)	IC 95%	Mediana	p5 – p95	
Índice de Gravedad	5,04 (2,59)	4,53-5,55	5	2 – 10	4,95 (2,76)	4,41-5,49	4	2 - 10,85	Ns

Ns: no significación estadística ; p5: percentil 5 ; p95: percentil 95 ; SD: desviación estándar

Tabla 37. Índice de Gravedad de la infección para los pacientes candidatos a TS con ciprofloxacino.

Variable	Fase Observacional (n=102)				Fase Intervención (n=107)				p
	Media (SD)	IC 95%	Mediana	p5 – p95	Media (SD)	IC 95%	Mediana	p5 – p95	
Índice de Gravedad	4,44 (2,53)	3,94-4,94	4	2 – 9,85	4,11 (2,31)	3,67-4,55	4	1 – 9	Ns

Ns: no significación estadística ; p5: percentil 5 ; p95: percentil 95 ; SD: desviación estándar

Se observa que también existe una distribución homogénea de los casos estudiados en ambos grupos respecto a la gravedad de su infección, tal y como refleja la tabla 38.

Tabla 38. Distribución de los pacientes candidatos a TS por niveles de gravedad de la infección.

Nivel de Gravedad (puntuación)	Levofloxacino				Ciprofloxacino			
	Fase Observacional (n=101)		Fase Intervención (n=102)		Fase Observacional (n=102)		Fase Intervención (n=107)	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Nivel 1 (0-4)	48	47,5%	53	51,9%	64	62,7%	65	60,7%
Nivel 2 (5-9)	46	45,5%	43	42,2%	33	32,4%	40	37,4%
Nivel 3 (10-14)	7	7,0%	5	4,9%	5	4,9%	2	1,9%
Nivel 4 (≥ 15)	0	0%	1	1,0%	0	0%	0	0%

8.3.6. Antibióticos asociados

En el estudio se ha recogido el grado de asociación antibiótica, puesto que la eficacia terapéutica obtenida en determinados casos, debido a que en la práctica hospitalaria es habitual utilizar dos o más antibióticos asociados para el tratamiento de determinadas infecciones, puede no deberse únicamente al antibiótico de estudio y estar condicionada a la presencia de otro antibiótico asociado al tratamiento.

En el caso de los pacientes candidatos a TS en tratamiento con levofloxacino, en un 25,7% y 27,4% de los tratamientos en las fases observacional e intervención, respectivamente, se ha asociado otro antibiótico. Para ciprofloxacino, estos porcentajes han sido del 35,3% y 30,8% (tabla 39).

Tabla 39. Asociación de otros antibióticos a la quinolona de estudio.

Variable	Levofloxacino				p	Ciprofloxacino				p
	Fase Observacional (n=101)		Fase Intervención (n=102)			Fase Observacional (n=102)		Fase Intervención (n=107)		
	N	%	N	%		N	%	N	%	
Asociación de otros antibióticos	26	25,7 %	28	27,4 %	Ns	36	35,3 %	33	30,8 %	Ns

Ns: no significación estadística

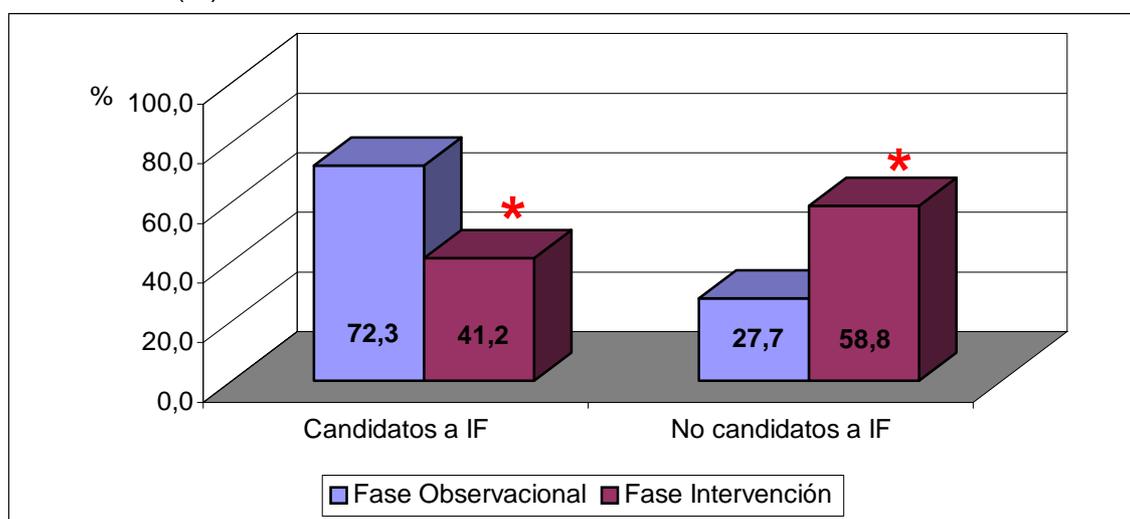
Se observa que la asociación antibiótica se ha producido de forma homogénea en las fases observacional y control para ambos antibióticos.

8.3.7. Pacientes candidatos a Intervención Farmacéutica

8.3.7.1. Levofloxacino

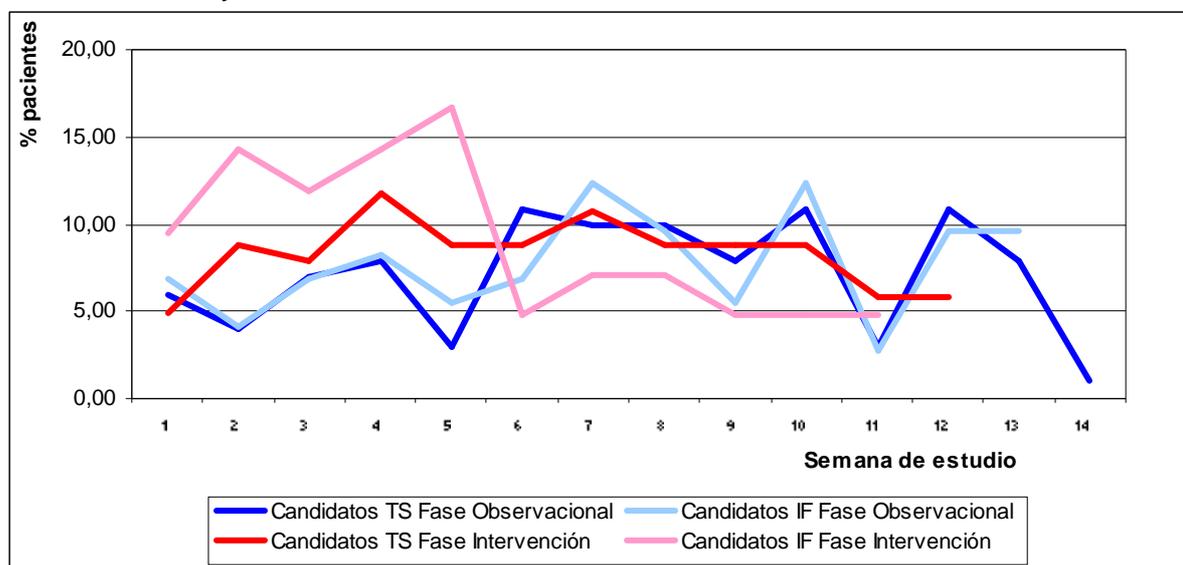
Durante la fase observacional, de los 101 pacientes candidatos a TS, 73 (72,3%) pacientes se hubieran considerado candidatos a intervención farmacéutica, mientras que durante la fase de intervención, de los 102 pacientes candidatos a TS, 42 (41,2%) pacientes cumplieron criterios para intervención farmacéutica ($p < 0,001$) (figura 12); estos datos indican una disminución significativa de los pacientes con levofloxacino parenteral candidatos a intervención farmacéutica a lo largo del estudio, probablemente como consecuencia de la propia intervención (figura 13).

Figura 12. Pacientes en tratamiento con levofloxacino candidatos a intervención farmacéutica (IF).



*: $p < 0,001$

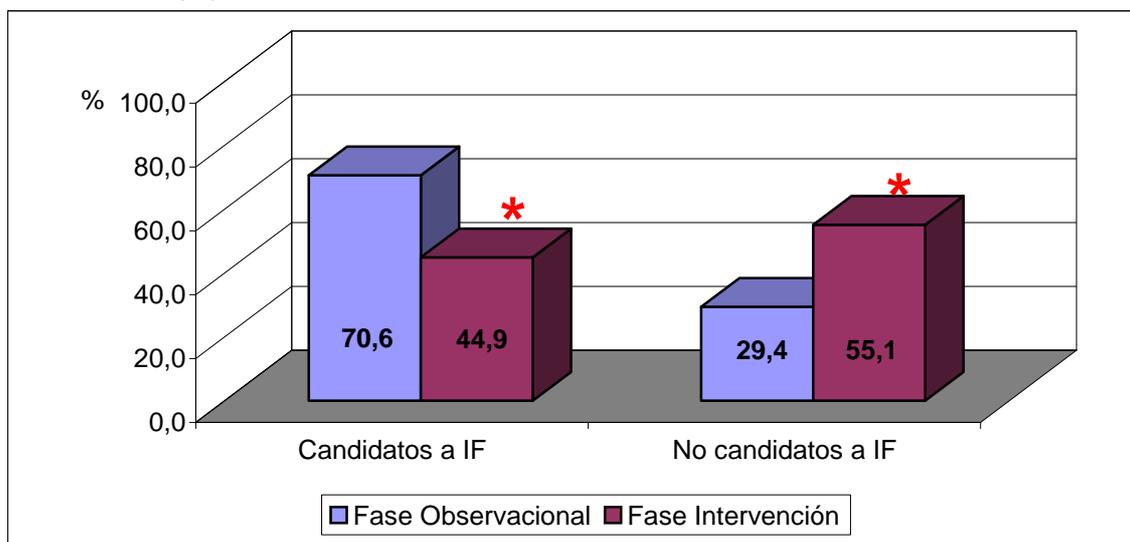
Figura 13. Distribución temporal de los pacientes en tratamiento con levofloxacin candidatos a TS y candidatos a IF.



8.3.7.2. Ciprofloxacino

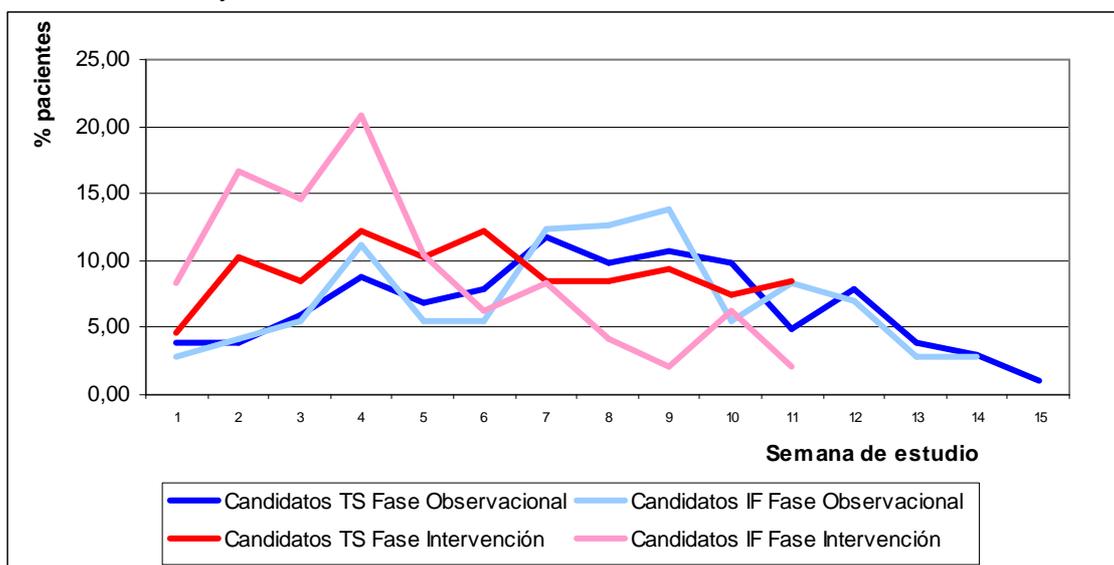
Durante la fase observacional, de los 102 pacientes candidatos a TS, 72 (70,6%) pacientes se hubieran considerado candidatos a intervención farmacéutica, mientras que durante la fase de intervención, de los 107 pacientes candidatos a TS, 48 (44,9%) pacientes cumplieron criterios para intervención farmacéutica ($p < 0,001$) (figura 14); al igual que ocurría con levofloxacin, estos datos, al igual que con levofloxacin, indican una disminución significativa de los pacientes con ciprofloxacino parenteral candidatos a intervención farmacéutica a lo largo del estudio, poniendo de manifiesto también el efecto de la intervención (figura 15).

Figura 14. Pacientes en tratamiento con ciprofloxacino candidatos a intervención farmacéutica (IF).



*: $p < 0,001$

Figura 15. Distribución temporal de los pacientes en tratamiento con ciprofloxacino candidatos a TS y candidatos a IF.



8.4. Análisis de los resultados de la intervención farmacéutica

8.4.1. Distribución de pacientes candidatos a TS en función del día de cambio a VO.

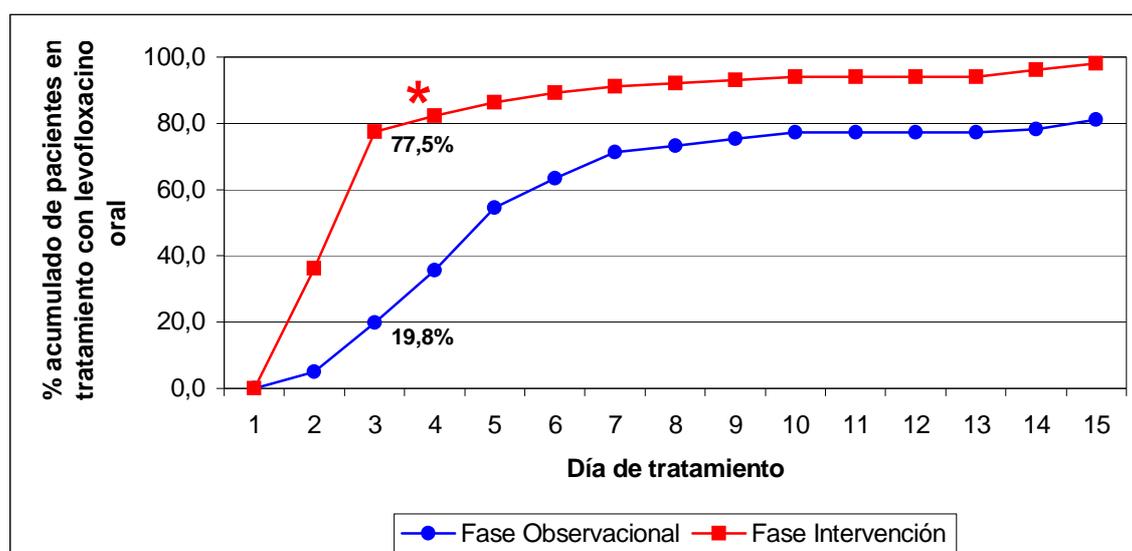
8.4.1.1. Levofloxacinó

La distribución de los pacientes candidatos a TS que pasan a VO en función del día de cambio de vía desde el inicio del tratamiento antibiótico puede verse en la tabla 40 y la figura 16.

Tabla 40. Distribución de los pacientes candidatos a TS con levofloxacinó según el día de cambio de vía.

Día de paso a VO	Fase Observacional (n=101)			Fase Intervención (n=102)		
	Nº pacientes	Pacientes acumulado	% acumulado	Nº pacientes	Pacientes acumulado	% acumulado
2º	5	5	4,9 %	37	37	36,3 %
3º	15	20	19,8 %	42	79	77,5 %
4º	16	36	35,6 %	5	84	82,4 %
5º	19	55	54,4 %	4	88	86,3 %
6º	9	64	63,4 %	3	91	89,2 %
7º	8	72	71,3 %	2	93	91,2 %
>7º	10	82	81,2 %	7	100	98,0 %

Figura 16. Porcentaje acumulado de pacientes candidatos a TS con conversión a levofloxacinó oral desde día de inicio de tratamiento.



*: $p < 0,001$

Se observa que el porcentaje de pacientes candidatos a TS al tercer día de tratamiento pasa del 19,8% al 77,5%, por encima del 70% propuesto en el apartado de objetivos ($p < 0,001$).

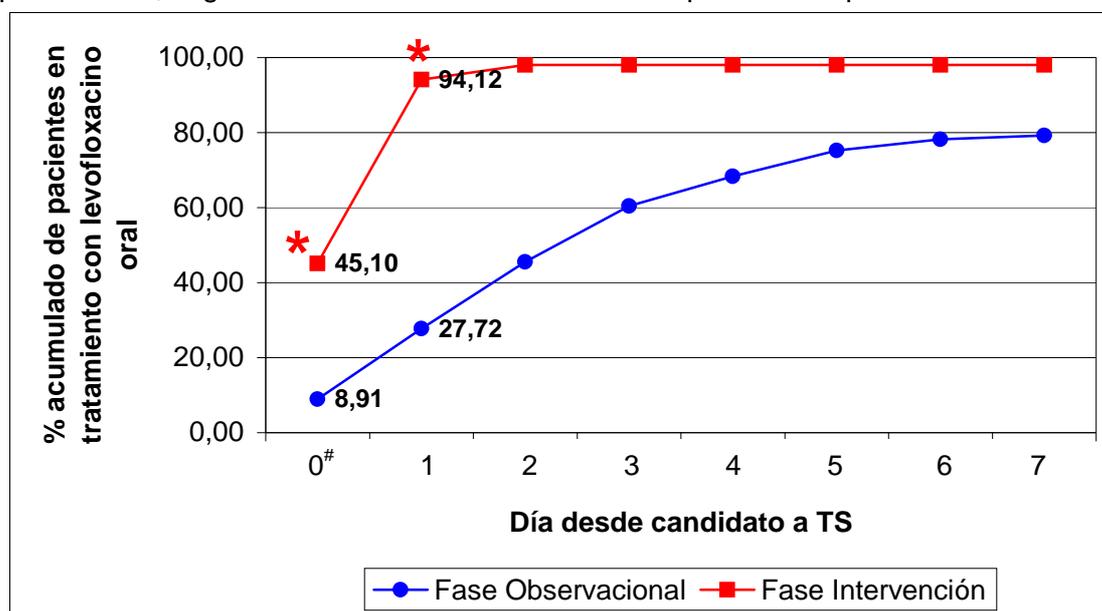
En el grupo de pacientes candidatos a TS, además de los candidatos a TS antes del tercer día de tratamiento, se han incluido también los candidatos a TS con posterioridad, de manera que se incluyen todos los pacientes que a lo largo del estudio cumplían criterios para el cambio de vía. Por ello, para una mejor valoración de los resultados, si tenemos en cuenta el día de paso a VO, no desde el día de inicio de tratamiento, sino desde el día en el que el paciente cumple criterios para realizar la TS, se puede observar que la intervención ha aumentado un 36% el porcentaje de pacientes con VO el mismo día en que cumplen criterios para realizar TS, situándose en un 45,1% de los pacientes ($p < 0,001$). Al día siguiente de cumplirse estos criterios, el porcentaje de pacientes con VO alcanzado con la intervención ha sido de un 94,1%, lo que representa un 66% de incremento ($p < 0,001$) (tabla 41 y figura 17).

Tabla 41. Distribución de pacientes candidatos a TS con levofloxacino según el día de cambio de vía tras cumplir criterios para TS.

Día de paso a VO desde candidato	Fase Observacional (n=101)			Fase Intervención (n=102)		
	Nº pacientes	Pacientes acumulado	% acumulado	Nº pacientes	Pacientes acumulado	% acumulado
0*	9	9	8,9 %	46	46	45,1 %
1	19	28	27,7 %	50	96	94,1 %
2	18	46	45,5 %	4	100	98,0 %
3	15	61	60,4 %			
4	8	69	68,3 %			
5	7	76	75,2 %			
>5	6	82	81,2 %			

* El día "0" es el mismo día en que el paciente cumple criterios para realizar TS

Figura 17. Porcentaje acumulado de pacientes candidatos a TS con levofloxacino que pasan a VO, según el día de cambio de vía tras cumplir criterios para TS.



El día "0" es el mismo día en que el paciente cumple criterios para realizar TS

*: $p < 0,001$

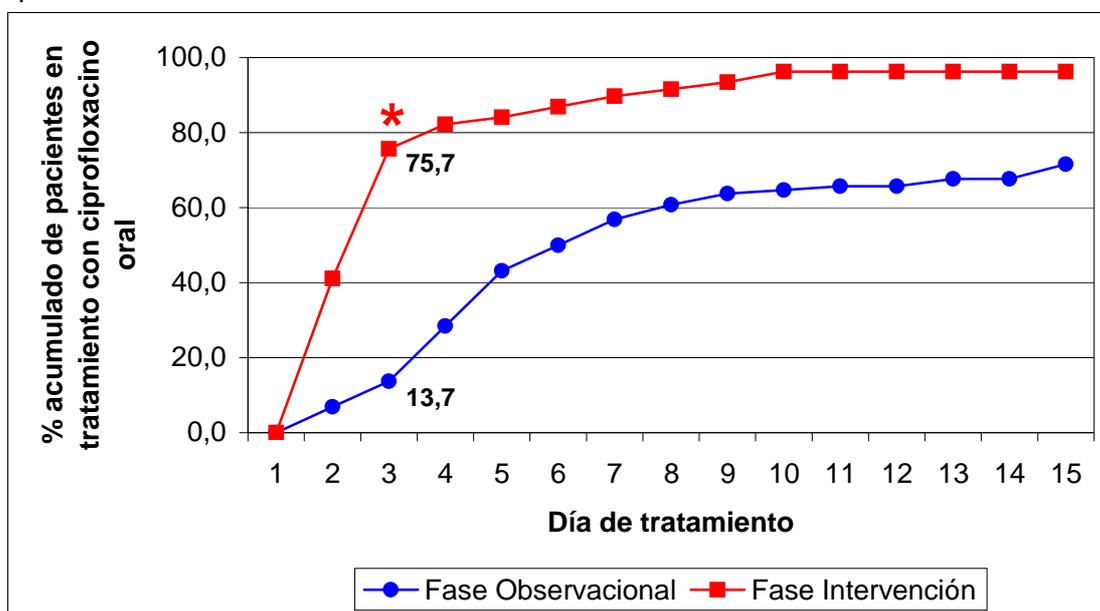
8.4.1.2. Ciprofloxacino

La distribución de los pacientes candidatos a TS que pasan a VO en función del día de paso a VO desde el inicio del tratamiento antibiótico puede verse en la tabla 42 y la figura 18.

Tabla 42. Distribución de los pacientes candidatos a TS con ciprofloxacino según el día de cambio de vía.

Día de paso a VO desde inicio tratamiento	Fase Observacional (n=102)			Fase Intervención (n=107)		
	Nº pacientes	Pacientes acumulado	% acumulado	Nº pacientes	Pacientes acumulado	% acumulado
2	7	7	6,86	44	44	41,12
3	7	14	13,73	37	81	75,70
4	15	29	28,43	7	88	82,24
5	15	44	43,14	2	90	84,11
6	7	51	50,00	3	93	86,92
7	7	58	56,86	3	96	89,72
>7	18	76	74,51	8	104	97,20

Figura 18. Porcentaje acumulado de pacientes candidatos a TS con conversión a ciprofloxacino oral desde día de inicio de tratamiento.



*: $p < 0,001$

Se observa resultados similares a los obtenidos con levofloxacino. En este caso con la intervención el porcentaje de pacientes candidatos a TS al tercer día de tratamiento ha aumentado del 13,7% al 75,7%, lo que supone un 62% de incremento ($p < 0,001$).

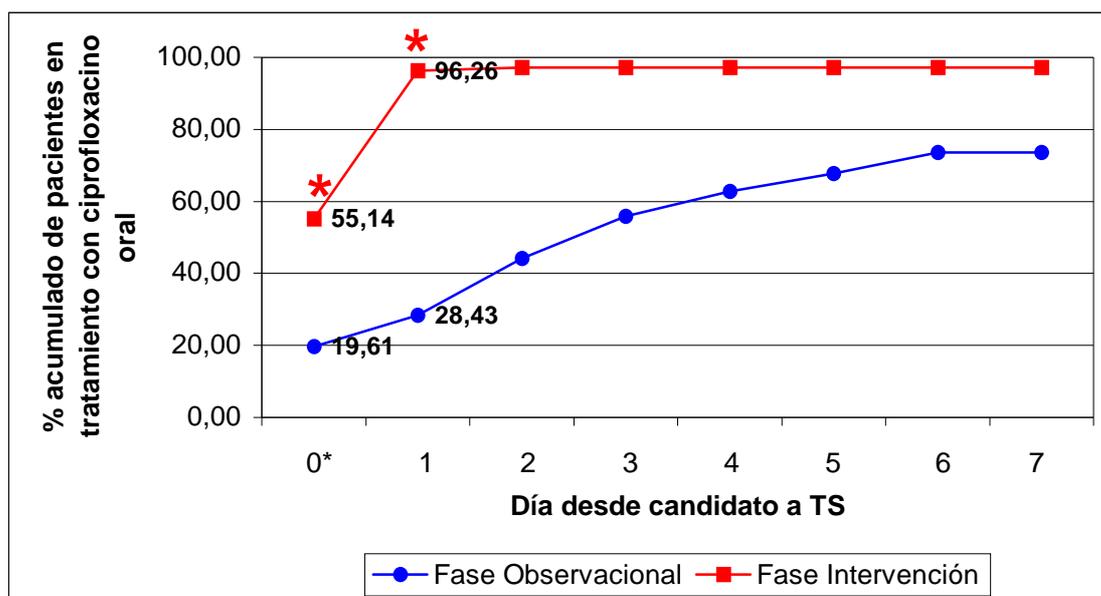
Si tenemos en cuenta el día de paso a VO desde el día en el que el paciente cumple criterios para realizar la TS, al igual que con levofloxacino, se puede observar que la intervención ha aumentado un 35% el porcentaje de pacientes con VO el mismo día en que cumplen criterios para realizar TS, situándose en un 55,1% de los pacientes ($p < 0,001$). Al día siguiente de cumplirse estos criterios, el porcentaje de pacientes con VO alcanzado con la intervención ha sido de un 96,2%, lo que representa un 67,8% de incremento respecto a la fase observacional ($p < 0,001$) (tabla 43 y figura 19).

Tabla 43. Distribución de los pacientes candidatos a TS con ciprofloxacino según el día de cambio de vía tras cumplir criterios para ser candidatos.

Día de paso a VO desde candidato	Fase Observacional (n=102)			Fase Intervención (n=107)		
	Nº pacientes	Pacientes acumulado	% acumulado	Nº pacientes	Pacientes acumulado	% acumulado
0*	15	20	19,61	59	59	55,14
1	9	29	28,43	44	103	96,26
2	16	45	44,12	1	104	97,20
3	12	57	55,88	0	104	97,20
4	7	64	62,75	0	104	97,20
5	5	69	67,65	0	104	97,20
>5	12	81	79,41	0	104	97,20

* El día "0" es el mismo día en que el paciente cumple criterios para realizar TS

Figura 19. Porcentaje acumulado de los pacientes candidatos a TS con ciprofloxacino que pasan a VO, según el día de cambio de vía tras cumplir criterios para ser candidatos.



* El día "0" es el mismo día en que el paciente cumple criterios para realizar TS

*: p<0,001

8.4.2. Resultados clínicos

El análisis de la eficacia del tratamiento se ha comprobado mediante la valoración del éxito del tratamiento comparando la respuesta obtenida en las fases observacional e intervención para cada una de las quinolonas. También se ha analizado el porcentaje de fallecimientos entre ambas fases de estudio. Tal y como se estableció en el apartado de métodos cualquier fallecimiento fue considerado como fracaso terapéutico.

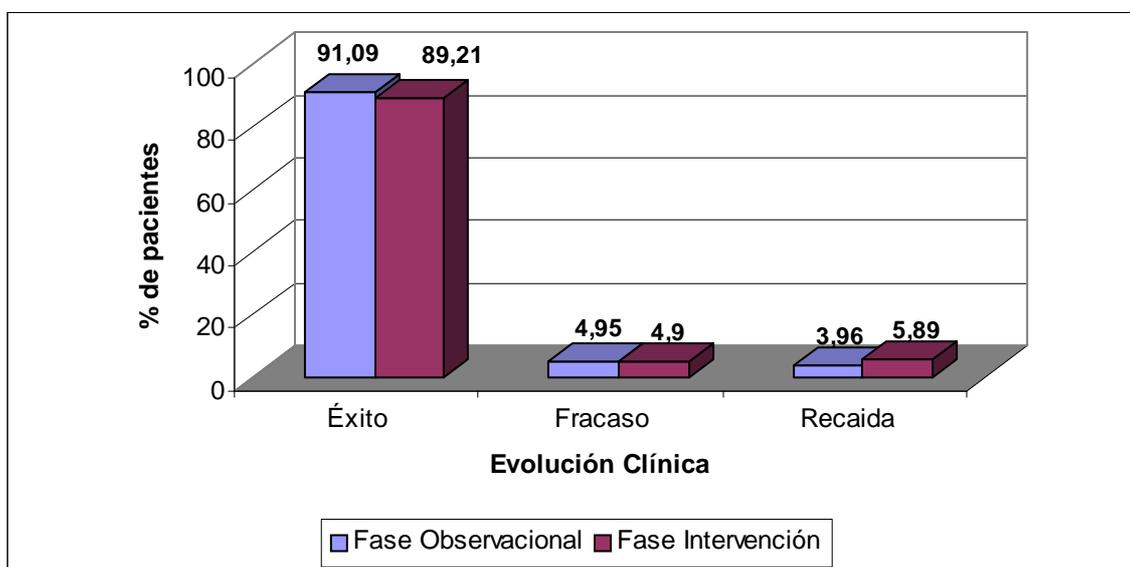
8.4.2.1. Levofloxacino

La evolución de los pacientes por grupo según las tres categorías previamente establecidas en el estudio (éxito, fracaso y recaída) se recoge en la tabla 44 y en la figura 20. No se ha encontrado diferencias entre ambas fases respecto al éxito terapéutico obtenido ($p=1,000$).

Tabla 44. Éxito terapéutico en los pacientes candidatos a TS en tratamiento con levofloxacino.

Evolución	Fase Observacional (n=101)		Fase Intervención (n=102)	
	N	%	N	%
Éxito	92	91,09 %	91	89,21 %
Fracaso	5	4,95 %	5	4,90 %
Recaída	4	3,96%	6	5,89 %

Figura 20. Evolución de los pacientes candidatos a TS en tratamiento con levofloxacino.



El porcentaje de fallecimientos durante el ingreso hospitalario entre ambas fases de estudio queda reflejado en la tabla 45. Puede observarse que la incidencia de *éxitus* es baja y similar en ambas fases.

Tabla 45. *Éxitus* en los pacientes candidatos a TS en tratamiento con levofloxacino.

Variable	Fase Observacional (n=101)		Fase Intervención (n=102)		p
	N	%	N	%	
<i>Éxitus</i>	1	0,99 %	2	1,96 %	Ns

Ns: no significación estadística

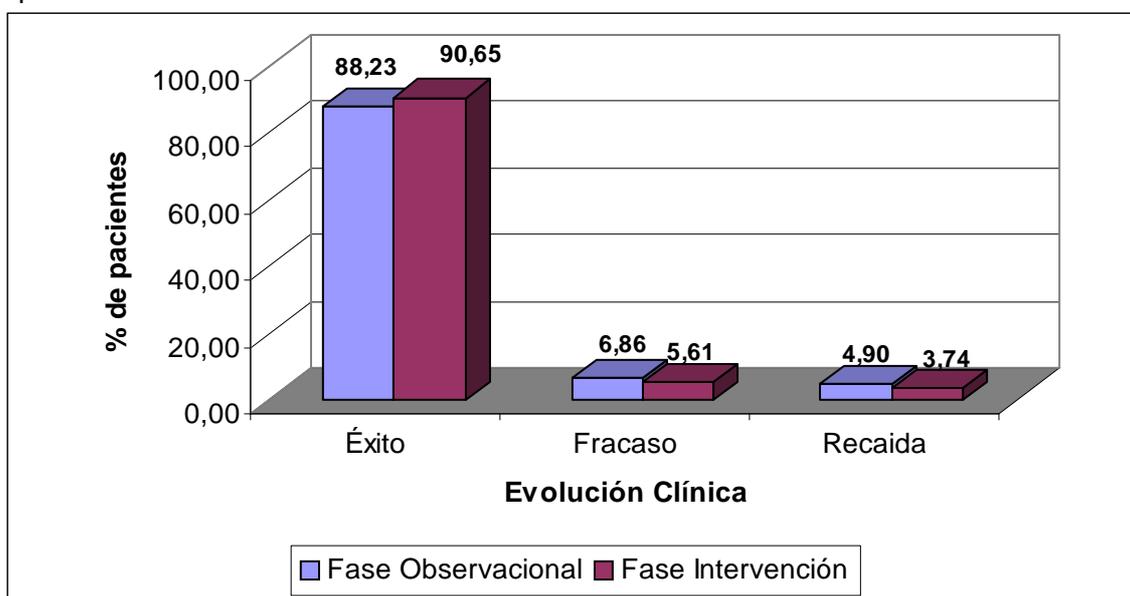
8.4.2.2. Ciprofloxacino

La evolución de los pacientes por grupo según las tres categorías previamente establecidas en el estudio (*éxito*, *fracaso* y *recaída*) se recoge en la tabla 46 y en la figura 21. En el caso de ciprofloxacino, al igual que ocurría con levofloxacino, tampoco se ha encontrado diferencia entre ambas fases respecto al *éxito* terapéutico obtenido ($p=1,000$).

Tabla 46. Éxito terapéutico en los pacientes candidatos a TS en tratamiento con ciprofloxacino.

Evolución	Fase Observacional (n=102)		Fase Intervención (n=107)	
	N	%	N	%
Éxito	90	88,23 %	97	90,65 %
Fracaso	7	6,86 %	6	5,61%
Recaída	5	4,90 %	4	3,74 %

Figura 21. Evolución de los pacientes candidatos a TS en tratamiento con ciprofloxacino.



El porcentaje de fallecimientos durante el ingreso hospitalario entre ambas fases de estudio queda reflejado en la tabla 47. Puede observarse que la incidencia de éxitus es baja y similar en ambas fases.

Tabla 47. Éxitus en los pacientes candidatos a TS en tratamiento con ciprofloxacino.

Variable	Fase Observacional (n=102)		Fase Intervención (n=107)		p
	N	%	N	%	
Éxitus	2	1,96 %	1	0,93 %	Ns

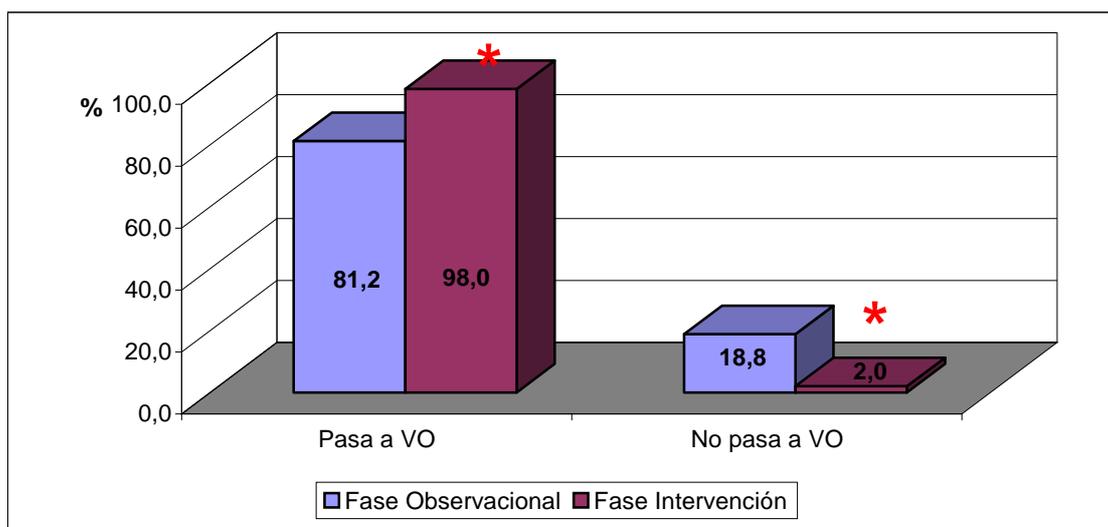
Ns: no significación estadística

8.4.3. Cumplimiento de la TS.

8.4.3.1. Levofloxacin

De los pacientes candidatos a TS en tratamiento con levofloxacin, en la fase observacional, 82 (81,2%) pacientes continuaron tratamiento por VO y los 19 (18,8%) pacientes restantes no llegaron a recibir medicación VO aún siendo candidatos. En la fase intervención los pacientes candidatos que continuaron tratamiento por VO fueron 100 (98,0%), mientras que únicamente 2 (2,0%) pacientes no llegaron a realizar la conversión a VO (figura 22).

Figura 22. Cumplimiento de la TS en pacientes candidatos a TS en tratamiento con levofloxacin.



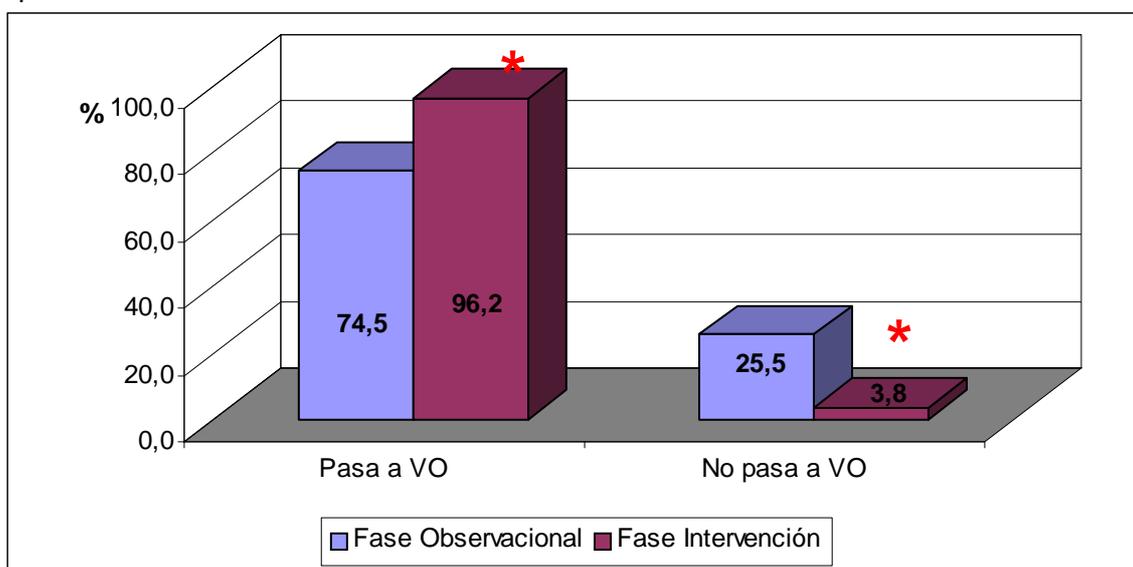
*: $p < 0,001$

Se observa que el porcentaje de tratamientos secuenciales se ha incrementado de forma significativa respecto al control ($p < 0,001$).

8.4.3.2. Ciprofloxacino

De los pacientes candidatos a TS en tratamiento con ciprofloxacino, en la fase observacional, 76 (74,5%) pacientes continuaron tratamiento por VO mientras que en la fase intervención fueron 104 (96,2%) (figura 23).

Figura 23. Cumplimiento de la TS en pacientes candidatos a TS en tratamiento con ciprofloxacino.



***: p<0,001**

Al igual que ocurre con levofloxacino, se observa que el porcentaje de tratamientos secuenciales se ha incrementado de forma significativa ($p<0,001$).

8.4.4. Día de paso a VO.

El día de paso a VO desde el inicio de tratamiento con levofloxacin y ciprofloxacino, para aquellos pacientes candidatos a TS que realizan conversión de vía, se recoge en las tablas 48 y 49, respectivamente.

Tabla 48. Día de paso a VO en los pacientes con levofloxacin candidatos a TS que realizan conversión de vía.

Variable	Fase Observacional (n=82)				Fase Intervención (n=100)				p
	Media (SD)	IC 95%	Mediana	p5 – p95	Media (SD)	IC 95%	Mediana	p5 – p95	
Día de paso a VO	5,33 (2,80)	4,71 – 5,94	5,00	2,00 – 13,40	3,45 (2,24)	3,00 – 3,89	3,00	2,00 – 9,95	<0,001

p5: percentil 5 ; p95: percentil 95 ; SD: desviación estándar

Tabla 49. Día de paso a VO en los pacientes con ciprofloxacino candidatos a TS que realizan conversión de vía.

Variable	Fase Observacional (n=76)				Fase Intervención (n=104)				p
	Media (SD)	IC 95%	Mediana	p5 – p95	Media (SD)	IC 95%	Mediana	p5 – p95	
Día de paso a VO	6,38 (4,14)	5,43 – 7,33	5,00	2,00 – 15,60	3,43 (2,37)	2,97 – 3,89	3,00	2,00 – 9,00	<0,001

p5: percentil 5 ; p95: percentil 95 ; SD: desviación estándar

Se observa que en el caso de levofloxacin la intervención consigue de forma estadísticamente significativa reducir el paso a VO del día 5,33 al día 3,45 ($p < 0,001$), logrando que se realice una media de 1,88 días antes. En el caso de ciprofloxacino, el paso a VO se ha reducido de forma estadísticamente significativa del día 6,38 al día 3,43 ($p < 0,001$), realizándose una media de 2,95 días antes.

8.4.5. Duración del tratamiento antibiótico IV, VO y total

8.4.5.1. Levofloxacin

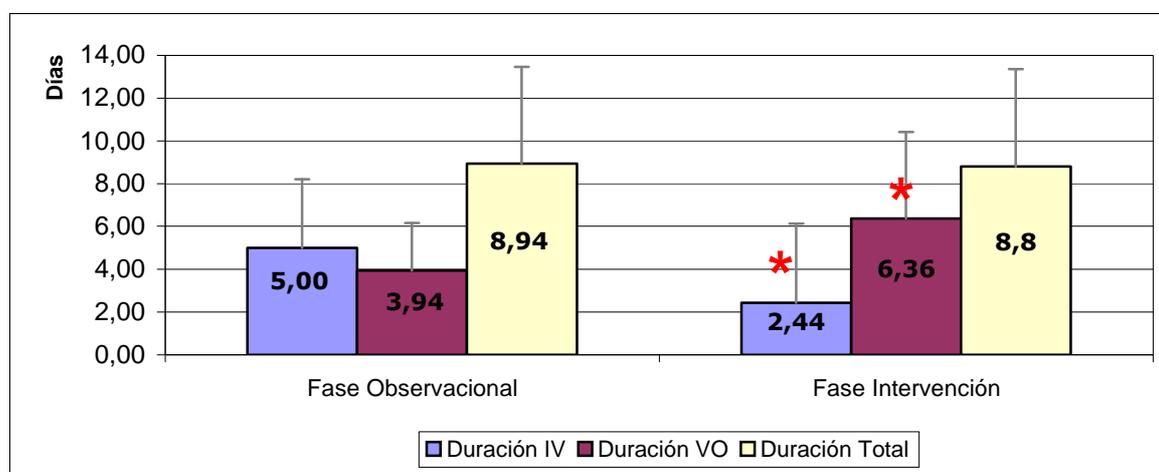
Cuando se observa el conjunto de pacientes candidatos a TS en tratamiento con levofloxacin, se obtiene que la intervención farmacéutica consigue una disminución significativa de 2,6 días en la duración media del tratamiento IV ($p < 0,001$) y un aumento significativo de 2,4 días en la duración del tratamiento VO ($p < 0,001$). La duración total del tratamiento antibiótico no se modifica con la intervención, puesto que la reducción en el tratamiento IV conlleva un aumento en la duración de tratamiento VO y no se acompaña de un alta hospitalaria más precoz (ver apartado 4.4.5). La duración de la terapia IV, VO y total puede verse en la tabla 50 y en la figura 24.

Tabla 50. Duración del tratamiento antibiótico (IV, VO y total) en los pacientes con levofloxacin candidatos a TS.

Variable	Fase Observacional (n=101)				Fase Intervención (n=102)				p
	Media (SD)	IC 95%	Mediana	p5 – p95	Media (SD)	IC 95%	Mediana	p5 – p95	
Duración IV	5,00 (3,20)	4,37-5,63	4,00	1,10-12,90	2,44 (2,22)	2,00-2,88	2,00	1,00-8,85	<0,001
Duración VO	3,94 (3,69)	3,21-4,67	3,00	0,00-6,90	6,36 (4,05)	5,57-7,16	6,00	1,00-14,00	<0,001
Duración total	8,94 (4,52)	8,05-9,83	8,00	4,00-18,90	8,80 (4,56)	7,91-9,70	8,00	3,00-17,00	Ns

Ns: no significación estadística ; p5: percentil 5 ; p95: percentil 95 ; SD: desviación estándar

Figura 24. Duración total del tratamiento antibiótico en los pacientes con levofloxacin candidatos a TS.



*: $p < 0,001$

8.4.5.2. Ciprofloxacino

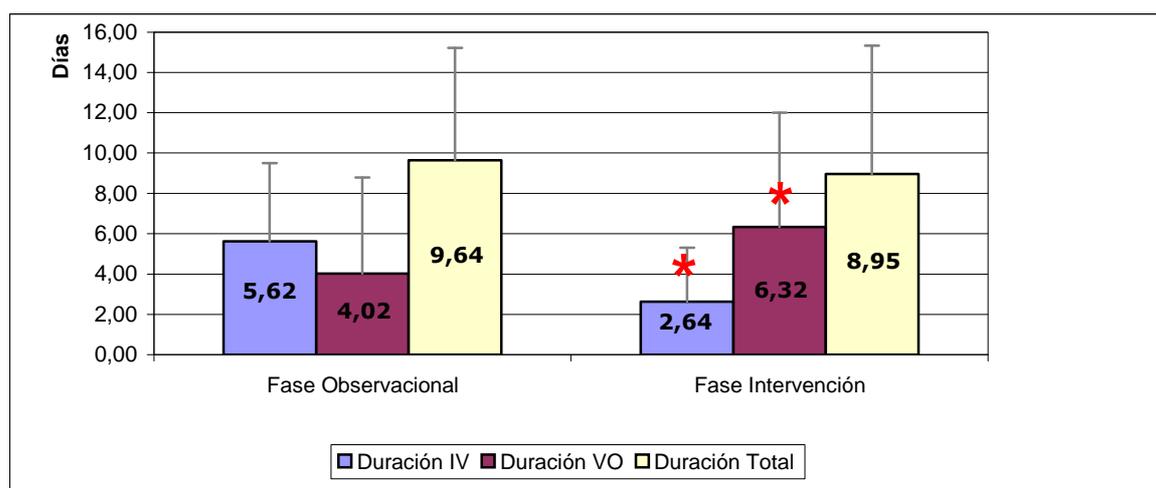
Cuando se observa el conjunto de pacientes candidatos a TS en tratamiento con ciprofloxacino, se obtiene que la intervención farmacéutica consigue una disminución significativa de 3,0 días en la duración media del tratamiento IV ($p < 0,001$) y un aumento significativo de 2,3 días en la duración media del tratamiento VO ($p < 0,001$), sin que se produzca tampoco una reducción en la duración total del tratamiento antibiótico, al no acompañarse tampoco con un alta hospitalaria más precoz (ver apartado 4.4.5). La duración de la terapia IV, VO y total puede verse en la tabla 51 y en la figura 25.

Tabla 51. Duración del tratamiento antibiótico (IV, VO y total) en los pacientes con ciprofloxacino candidatos a TS.

Variable	Fase Observacional (n=102)				Fase Intervención (n=107)				p
	Media (SD)	IC 95%	Mediana	p5 – p95	Media (SD)	IC 95%	Mediana	p5 – p95	
Duración IV	5,62 (3,87)	4,86-6,38	4,00	1,00-14,00	2,64 (2,68)	2,12-3,15	2,00	1,00-8,60	<0,001
Duración VO	4,02 (4,76)	3,09-4,95	2,00	0,00-14,00	6,32 (5,68)	5,23-7,41	5,00	0,00-18,20	<0,001
Duración total	9,64 (5,59)	8,54-10,73	8,00	3,00-21,00	8,95 (6,39)	7,73-10,18	8,00	3,00-23,60	Ns

Ns: no significación estadística ; p5: percentil 5 ; p95: percentil 95 ; SD: desviación estándar

Figura 25. Duración total del tratamiento antibiótico en los pacientes con ciprofloxacino candidatos a TS.



*: $p < 0,001$

8.4.6. Duración de la estancia hospitalaria

Al analizar la duración de la estancia hospitalaria se observa que la intervención farmacéutica no ha conseguido reducir de forma estadísticamente significativa los días de ingreso hospitalario para ninguno de los dos antibióticos de estudio (tablas 52 y 53).

Tabla 52. Duración de la estancia hospitalaria en los pacientes candidatos a TS en tratamiento con levofloxacin.

Variable	Fase Observacional (n=102)				Fase Intervención (n=107)				p
	Media (SD)	IC 95%	Mediana	p5 – p95	Media (SD)	IC 95%	Mediana	p5 – p95	
Duración estancia hospitalaria	11,66 (6,22)	10,43-12,89	11,00	5,00-24,90	12,16 (9,48)	10,30-14,02	10,00	4,00-28,95	Ns

Ns: no significación estadística ; p5: percentil 5 ; p95: percentil 95 ; SD: desviación estándar

Tabla 53. Duración de la estancia hospitalaria en los pacientes candidatos a TS en tratamiento con ciprofloxacino.

Variable	Fase Observacional (n=102)				Fase Intervención (n=107)				p
	Media (SD)	IC 95%	Mediana	p5 – p95	Media (SD)	IC 95%	Mediana	p5 – p95	
Duración estancia hospitalaria	18,66 (14,94)	15,72-21,59	15,00	3,00-47,70	16,97 (11,86)	14,70-19,25	14,00	3,00-39,80	Ns

Ns: no significación estadística ; p5: percentil 5 ; p95: percentil 95 ; SD: desviación estándar

8.4.7. Continuación de tratamiento oral al alta

Otro aspecto que se ha analizado ha sido la continuación del tratamiento antibiótico VO una vez dado de alta el paciente. Se observa que en el caso de levofloxacin, un 54,4% y un 51,0% de pacientes candidatos a TS en las fases observacional e intervención, respectivamente, continúan con el tratamiento antibiótico al alta. En el caso de ciprofloxacino, estos porcentajes han sido de un 45,1% y 44,9%. Tampoco se han observado diferencias en cuanto a la duración del tratamiento antibiótico al alta entre las fases observacional e intervención (tablas 54 y 55).

Tabla 54. Duración del tratamiento antibiotico al alta en los pacientes candidatos a TS en tratamiento con levofloxacino.

Variable	Fase Observacional (n=55)				Fase Intervención (n=52)				p
	Media (SD)	IC 95%	Mediana	p5 – p95	Media (SD)	IC 95%	Mediana	p5 – p95	
Duración antibiótico al alta (días)	6,58 (4,89)	5,24-7,93	5,00	2,00-14,00	6,24 (1,85)	5,71-6-78	7,00	2,00-10,00	Ns

Ns: no significación estadística ; p5: percentil 5 ; p95: percentil 95 ; SD: desviación estándar

Tabla 55. Duración del tratamiento antibiotico al alta en los pacientes candidatos a TS en tratamiento con ciprofloxacino.

Variable	Fase Observacional (n=46)				Fase Intervención (n=48)				p
	Media (SD)	IC 95%	Mediana	p5 – p95	Media (SD)	IC 95%	Mediana	p5 – p95	
Duración antibiótico al alta (días)	8,12 (5,29)	6,43-9,81	7,00	2,00-21,90	7,42 (6,14)	5,25-9,60	5,00	2,70-30,00	Ns

Ns: no significación estadística ; p5: percentil 5 ; p95: percentil 95 ; SD: desviación estándar

8.4.8. Análisis económico

Tal y como se ha comentado en el apartado de métodos, los resultados económicos se han presentado teniendo en cuenta únicamente los costes de adquisición del medicamento.

8.4.8.1. Levofloxacino

Sobre la totalidad de pacientes en tratamiento con levofloxacino, la diferencia de coste por paciente entre ambas fases de estudio se ha reducido de forma estadísticamente significativa ($p < 0,001$). La intervención redujo el coste medio del tratamiento por paciente un 38%, lo que representa un ahorro de 63,31 € por paciente, y supone una disminución de coste del tratamiento antimicrobiano con levofloxacino de 7.913,75 €. Los resultados de coste del tratamiento por paciente aparecen en la tabla 56.

Tabla 56. Coste del tratamiento por paciente en el total de pacientes con levofloxacino.

Variable	Fase Observacional (n=128)				Fase Intervención (n=125)				p
	Media (SD)	IC 95%	Mediana	p5 – p95	Media (SD)	IC 95%	Mediana	p5 – p95	
Coste por paciente (€)	166,80 (96,30)	149,96- 183,64	149,45	44,71- 382,60	103,49 (86,10)	88,18- 118,79	73,38	33,29- 307,06	<0,001

p5: percentil 5 ; p95: percentil 95 ; SD: desviación estándar

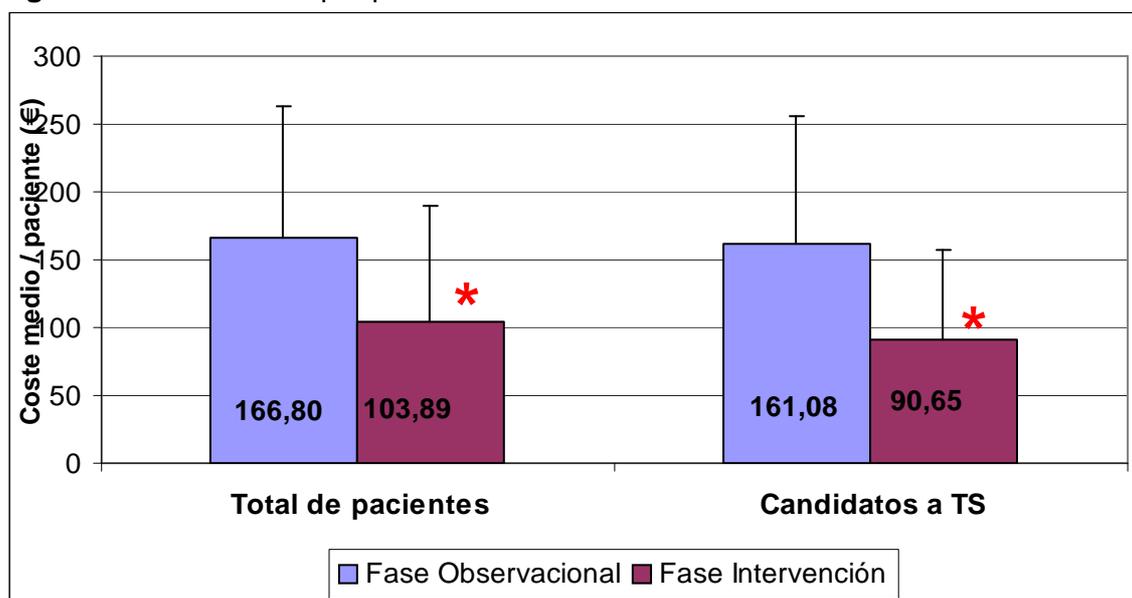
Si se evalúa el resultado de la intervención en los pacientes candidatos a TS, para una mayor aproximación al impacto económico de la intervención, se observa que la diferencia de coste por paciente entre ambas fases de estudio es estadísticamente significativa ($p < 0,001$), y que en este caso el ahorro por paciente es de 70,43 €, (un 44% de disminución), lo que representa 7.183,86 € de ahorro en el total de pacientes candidatos a TS (tabla 57).

Tabla 57. Coste del tratamiento por paciente en los pacientes con levofloxacino candidatos a TS.

Variable	Fase Observacional (n=101)				Fase Intervención (n=102)				p
	Media (SD)	IC 95%	Mediana	p5 – p95	Media (SD)	IC 95%	Mediana	p5 – p95	
Coste por paciente (€)	161,08 (94,48)	142,43- 179,73	135,88	47,57- 397,82	90,65 (66,84)	77,52- 103,77	72,02	38,05- 278,81	<0,001

p5: percentil 5 ; p95: percentil 95 ; SD: desviación estándar

En la figura 26 puede verse de forma gráfica el coste medio por paciente en tratamiento con levofloxacino.

Figura 26. Coste medio por paciente en tratamiento con levofloxacin.*: $p < 0,001$

8.4.8.2. Ciprofloxacino

De forma análoga a lo que ocurre con levofloxacin, la diferencia de coste por paciente entre ambas fases de estudio sobre la totalidad de pacientes en tratamiento con ciprofloxacino es estadísticamente significativa ($p < 0,001$). En este caso la intervención redujo el coste medio del tratamiento por paciente un 32%, lo que representa un ahorro de 87,93 € por paciente, y supone una disminución de coste del tratamiento antimicrobiano con ciprofloxacino de 11.167,11 €. Los resultados de coste del tratamiento por paciente aparecen en la tabla 58.

Tabla 58. Coste del tratamiento por paciente en el total de pacientes con ciprofloxacino.

Variable	Fase Observacional (n=126)				Fase Intervención (n=127)				p
	Media (SD)	IC 95%	Mediana	p5 – p95	Media (SD)	IC 95%	Mediana	p5 – p95	
Coste por paciente (€)	271,03 (300,72)	218,01-324,05	198,24	42,28-696,08	183,10 (220,35)	144,41-221,80	105,92	33,78-604,63	<0,001

p5: percentil 5 ; p95: percentil 95 ; SD: desviación estándar

Si se evalúa el resultado de la intervención en los pacientes candidatos a TS, se observa que la diferencia de coste por paciente entre ambas fases de estudio es estadísticamente significativa ($p < 0,001$), y que en este caso el ahorro por paciente es de 111,86 €, (un 45% de disminución), lo que representa 11.969,02 € de ahorro en el total de pacientes candidatos a TS (tabla 59).

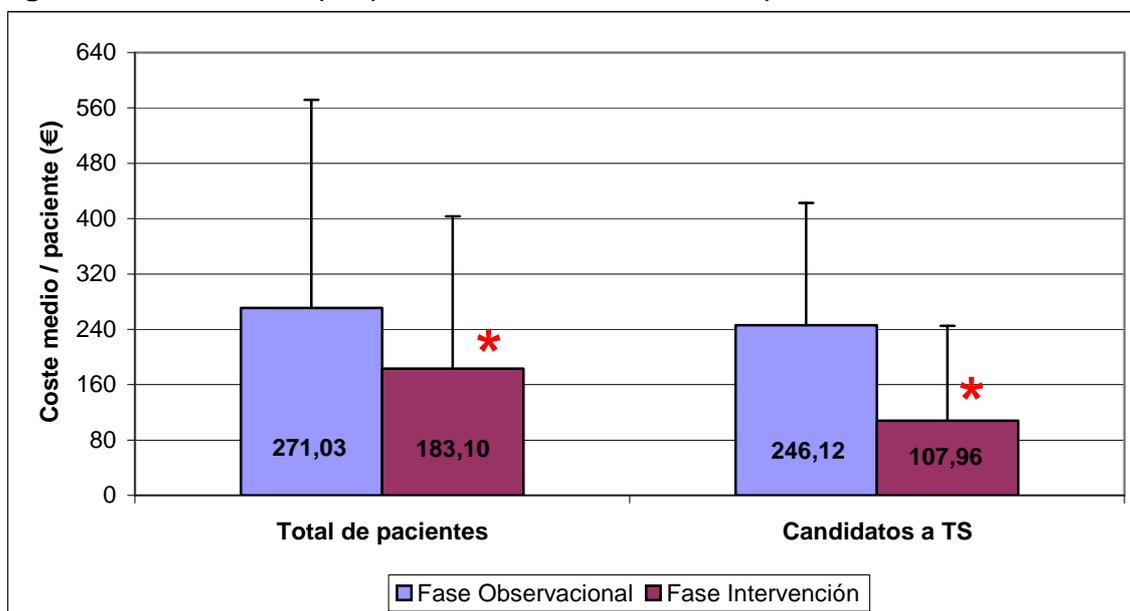
Tabla 59. Coste del tratamiento por paciente en los pacientes con ciprofloxacino candidatos a TS.

Variable	Fase Observacional (n=102)				Fase Intervención (n=107)				p
	Media (SD)	IC 95%	Mediana	p5 – p95	Media (SD)	IC 95%	Mediana	p5 – p95	
Coste por paciente (€)	246,12 (176,56)	211,44- 280,80	189,42	45,30- 672,69	134,26 (137,23)	107,96- 160,57	81,70	32,01- 464,00	<0,001

p5: percentil 5 ; p95: percentil 95 ; SD: desviación estándar

En la figura 27 puede verse de forma gráfica el coste medio por paciente en tratamiento con ciprofloxacino.

Figura 27. Coste medio por paciente en tratamiento con ciprofloxacino.



*: $p < 0,001$

8.4.9. Aceptación de la intervención farmacéutica. Día de cambio a VO tras la intervención.

Durante la fase de intervención se han llevado a cabo un total de 90 intervenciones, 42 para levofloxacino y 48 para ciprofloxacino. De éstas, el 95,2 % para levofloxacino y el 93,7 % para ciprofloxacino, han dado lugar a una conversión a VO (tabla 60).

Tabla 60. Valoración de la aceptación de las intervenciones farmacéuticas.

Variable	Levofloxacino (n=42)		Ciprofloxacino (n=48)	
	N	%	N	%
Intervenciones que derivan en cambio a VO	40	95,2 %	45	93,7 %

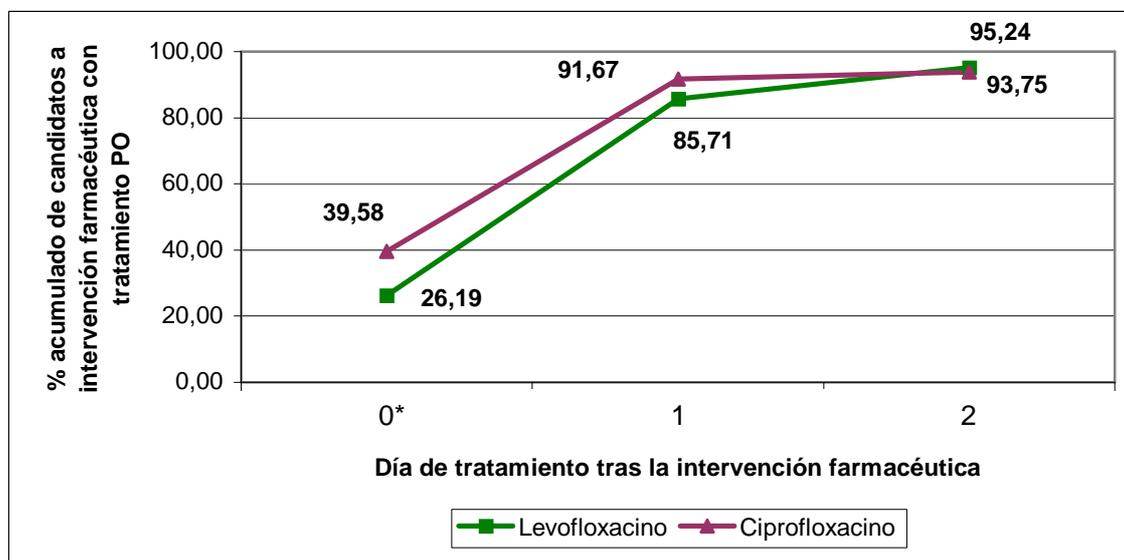
La distribución de los pacientes candidatos a intervención farmacéutica que pasan oral en función del día en el que se produjo el cambio de vía tras la intervención farmacéutica se refleja en la tabla 61 y en la figura 28.

Tabla 61. Distribución de los pacientes candidatos a intervención farmacéutica en función del día de cambio de vía tras la intervención.

Día de cambio de vía tras la intervención farmacéutica	Levofloxacino (n=42)		Ciprofloxacino (n=48)	
	N	%	N	%
0*	11	26,19 %	19	39,58 %
1	25	59,52 %	25	52,08 %
2	4	9,52 %	1	2,08 %

* El día "0" es el mismo día en que se realiza la intervención farmacéutica

Figura 28. Porcentaje acumulado de los pacientes candidatos a intervención farmacéutica que pasan a VO, según el día de cambio de vía tras la realización de la intervención.



* El día "0" es el mismo día en que se realiza la intervención farmacéutica

El cambio a VO en los pacientes en tratamiento con levofloxacino y ciprofloxacino candidatos a intervención farmacéutica se llevó a cabo el mismo día de la intervención en un 26,2% y 39,6% de pacientes, respectivamente, y al día siguiente de la intervención en un 59,5% y 52,1% de pacientes, respectivamente.

9. DISCUSIÓN

9. DISCUSIÓN

9.1. Respuesta a la hipótesis y pruebas que la apoyan

En este trabajo se ha evaluado el efecto de una intervención farmacéutica directa al médico prescriptor (mediante información verbal) en el momento en que el paciente ha sido candidato a TS, independientemente del tipo de infección del paciente. Este tipo de intervención ha aumentado en más del 95% los pacientes candidatos a TS que pasan a VO, incrementando el número de tratamientos secuenciales al tercer día por encima del 75%. Se ha logrado reducir el retraso en el paso a VO, disminuyendo la duración del tratamiento IV a la mitad, a la vez que se ha disminuido en más de un 40% el coste medio de los tratamientos en el grupo de pacientes intervenido y sin diferencias de eficacia clínica.

El porcentaje de pacientes candidatos a TS con tratamiento oral al tercer día de tratamiento, para levofloxacino y ciprofloxacino respectivamente, aumenta un 58% y un 62% con la intervención y se sitúa en el 77% y en el 76%, por encima del 70% propuesto en el apartado de objetivos, verificándose así la hipótesis y cumpliéndose el primer objetivo del estudio.

Si se tiene en cuenta el día de paso a VO, no desde el día de inicio de tratamiento, sino desde el día en el que el paciente cumple criterios para realizar TS, se puede observar que la intervención ha aumentado un 36% (levofloxacino) y un 35% (ciprofloxacino) el porcentaje de pacientes con VO el mismo día en que cumplen criterios, situándose en un 45% y en un 55% de los pacientes, respectivamente; al día siguiente de cumplirse estos criterios, el porcentaje de pacientes con VO ha sido de un 94% (levofloxacino) y de un 96% (ciprofloxacino), lo que representa un 66% y un 68% de incremento, respectivamente.

La confirmación de la eficacia del tratamiento se ha evaluado clínicamente, al igual que en otros estudios de TS, sin llevarse a cabo determinaciones de niveles plasmáticos de los antibióticos ni estudios microbiológicos. Como era de esperar, la eficacia clínica obtenida es elevada, y no se han observado diferencias significativas de eficacia al comparar la respuesta obtenida en las fases observacional e

intervención para cada una de las quinolonas (95% para levofloxacino en ambas fases y 91% y 94% para ciprofloxacino en las fases observacional e intervención, respectivamente).

Este tipo de intervención ha aumentado significativamente el porcentaje de pacientes candidatos a TS que realizan el cambio a VO. En el caso de levofloxacino este porcentaje ha aumentado un 16,8%, situándose en un 98,0%, y en el caso de ciprofloxacino ha aumentado un 21,7%, situándose en un 96,2%.

Al analizar el día en el que se produce la TS, se observa que la intervención ha logrado que los pacientes candidatos a TS realicen la conversión a VO una media de 2,33 días antes para levofloxacino y de 2,95 días antes para ciprofloxacino. Así, la duración media de la terapia IV se ha reducido 2,6 días para levofloxacino y 3,0 días para ciprofloxacino (es obvio que el paso precoz a VO conseguido por la intervención, conlleva una reducción en la duración del tratamiento antibiótico IV). Esta reducción en la duración media de la terapia IV se ha acompañado de un aumento paralelo en la duración media de la terapia VO, sin que se modifique por tanto la duración total del tratamiento antibiótico.

La estancia hospitalaria tampoco se ha modificado de forma significativa con la intervención. Considerando que este estudio se ha centrado exclusivamente en identificar de entre los pacientes candidatos a TS aquéllos en los que intervenir para promover el uso de la VO, y que no ha planteado estrategias de planificación y adelanto del alta hospitalaria tras un paso precoz a la VO con buenos resultados clínicos, no sorprenden los resultados obtenidos en cuanto a la no reducción de la duración de la estancia hospitalaria. El hecho de que la intervención no haya obtenido tampoco diferencias significativas en cuanto al porcentaje de pacientes que continúan el tratamiento al alta, y a la duración del tratamiento al alta, están en consonancia con estos datos de duración total de tratamiento antibiótico y de la estancia hospitalaria.

En este estudio el análisis económico se ha realizado considerando exclusivamente los costes de adquisición de los antibióticos. Tanto si se analiza la totalidad de pacientes incluidos, como si sólo se incluyen los candidatos a TS, para una mayor aproximación al impacto económico de la intervención, la diferencia de coste por

paciente entre ambas fases de estudio es estadísticamente significativa para ambos antibióticos. En el total de pacientes, la intervención redujo el coste medio del tratamiento por paciente un 38% (levofloxacino) y un 32% (ciprofloxacino), lo que representa un ahorro de 63,31€ y de 87,93 € por paciente, respectivamente. Si se evalúa el resultado de la intervención en los pacientes candidatos a TS, en este caso el ahorro por paciente es de 70,43€ (levofloxacino) y de 111,86€ (ciprofloxacino), lo que representa un 44% y un 45% de disminución, respectivamente. Extrapolando estos datos económicos se podría obtener un ahorro global para ambos antibióticos de 76.611,52€/año.

El grado de aceptación de la intervención farmacéutica ha sido muy alto, derivando en cambio a VO el 95,2% y el 93,7% de las intervenciones realizadas para levofloxacino y ciprofloxacino, respectivamente. Al evaluar el porcentaje acumulado de los pacientes sobre los que se realiza la intervención farmacéutica que pasan a VO, según el día de cambio de vía tras la realización de la intervención, observamos que para levofloxacino y ciprofloxacino, respectivamente, el mismo día de la intervención un 26% y un 39% de pacientes estaban con VO, y al día siguiente de la intervención los porcentajes aumentaban a un 92% y 86%. Dos días después de la intervención obtuvimos un 95% y un 93%, respectivamente.

La disminución estadísticamente significativa de los pacientes candidatos a intervención farmacéutica a lo largo del estudio, junto con la distribución homogénea de pacientes candidatos a TS, probablemente pone de manifiesto el propio efecto de la intervención, que indica que los prescriptores conocen el programa y lo ponen en práctica por sí mismos.

9.2. Comparación de los resultados con los datos de la literatura

Hasta la fecha de realización de este estudio, la mayoría de trabajos publicados con antibióticos en TS están orientados a evaluar la eficacia de esta alternativa terapéutica, demostrándose ampliamente que puede aplicarse sin perjuicio clínico del paciente. En los últimos años los estudios publicados sobre el tema suelen incluir también análisis de costes, aunque en la mayoría de ellos éstos se estiman en función

de variables indirectas^{36;95}, siendo más escasos aquéllos que incluyen costes asociados al tratamiento antibiótico en ambas fases de estudio⁴⁶.

Los estudios que incluyen una intervención farmacéutica en su diseño son más escasos^{32;44;49;96}, y en la mayoría de ellos ésta se realiza de forma indirecta mediante el envío de notas informativas al prescriptor, de forma indiscriminada a todos los pacientes en tratamiento con el antibiótico estudiado, sin una selección previa de aquéllos que cumplen criterios para pasar a oral, y con una evaluación *a posteriori* de los pacientes^{32;44;49;96}. Además, la mayor parte de estos estudios se centran en un tipo determinado de infección y en un antibiótico concreto^{168;169}, siendo menos numerosos aquéllos que utilizan diferentes antibióticos^{32;33;77;102;170} o que incluyen pacientes con distintos tipos de infecciones^{33;46;74-76;79;95;102}.

El patrón de infecciones tratadas con estos antibióticos se corresponde con el obtenido en otros estudios^{49;58;76;79;95} en los que se utilizaban para el tratamiento de infecciones heterogéneas.

El porcentaje de pacientes no-candidatos a TS ha sido homogéneo para ambos antibióticos y fase de estudio, siendo para levofloxacino de un 21% y de un 18% y para ciprofloxacino de un 19% y de un 16%, para las fases observacional e intervención, respectivamente. En otros estudios publicados se observa que el porcentaje de pacientes no-candidatos oscila en función del estudio entre un 25-50%^{58;70;77;89;170-172}. Es importante señalar que existen diferencias en la definición de no-candidato a TS entre los estudios, y en el tipo de pacientes e infecciones incluidas, habiendo estudios que excluyen los usos en profilaxis y los casos en los que la infección no estuvo documentada^{36;77}. En los estudios publicados se considera como no-candidato al paciente que no cumple criterios para TS al tercer día, independientemente de si llega a cumplir o no estos criterios posteriormente. En este estudio se optó por una intervención más amplia, considerando como no-candidato a aquel paciente que no cumplía criterios para TS en ningún momento del tratamiento antibiótico, de manera que si cumplía criterios después del tercer día de tratamiento, se consideraba candidato a TS y se realizaba la intervención si el médico no realizaba el cambio de vía por su cuenta.

Los resultados obtenidos de eficacia clínica están en concordancia con los publicados^{77;82;85;86;173;174} y no hacen sino confirmar que el paso precoz a VO en pacientes candidatos puede realizarse con seguridad, sin perjuicio clínico del paciente.

La intervención ha aumentado de forma significativa el porcentaje de pacientes candidatos a TS que realizan el cambio a VO, pasando de un 81% a un 98% en el caso de levofloxacino y de un 74% a un 96% en el caso de ciprofloxacino. Los porcentajes obtenidos en otros trabajos publicados que utilizan como estrategia la intervención por parte de un farmacéutico o de un médico especialista en enfermedades infecciosas, oscilan entre un 50-90%^{33;77;93;97;99;102} en función del tipo de intervención (directa o indirecta), el tipo de estrategia (indiscriminada o en el momento en que se cumplen criterios de TS) y el porcentaje de realización de la TS por parte del prescriptor. En nuestro estudio el porcentaje de realización de TS en la fase observacional es elevado, en comparación con otros estudios publicados, aunque aún así la intervención ha conseguido aumentar este porcentaje de forma significativa, consiguiendo que la práctica totalidad de pacientes candidatos a TS lleguen a realizar tratamiento por VO.

No obstante es importante destacar que al igual que ocurría con el concepto de paciente no-candidato, la comparación de los resultados con los de otros estudios publicados debe hacerse con precaución, ya que en este trabajo, y a diferencia de otros estudios, se ha considerado como paciente que realiza TS a aquél que ha realizado el cambio de vía a lo largo de todo el tratamiento, y no únicamente aquellos que la han realizado el día en el que cumplían criterios, evaluando posteriormente el retraso en el paso a la VO.

Se observa que los médicos presentan una tendencia a continuar la terapia IV por diversos motivos entre los que destacan la incertidumbre de la respuesta al tratamiento por VO, el desconocimiento de la biodisponibilidad oral del medicamento, o simplemente el no cuestionarse el tratamiento una vez instaurada la vía IV^{38;39;175}. Los estudios publicados sobre la promoción de la TS por parte de una intervención farmacéutica muestran resultados similares al presente estudio, reflejando una disminución de la duración del tratamiento IV^{44;49;58;98;108;170;176}.

Los resultados obtenidos de no diferencias significativas en la duración total de tratamiento antibiótico y estancia hospitalaria concuerdan con los publicados por otros autores^{46;47;76;78;85;102}, aunque por el contrario, otros trabajos^{33;34;36;36;48;58;70;92;173} obtienen una disminución significativa en los días de estancia hospitalaria junto a la reducción en la duración de tratamiento antibiótico hospitalario. No obstante, en el metaanálisis de Rhew et al.¹⁷⁷, de 10 trabajos prospectivos publicados entre los años 1980 y 2000 que incluían recomendaciones de TS en un día concreto del estudio y en los que se había evaluado la estancia hospitalaria, los autores concluyen que tres de los estudios que combinan criterios de TS con estrategias de alta precoz consiguen demostrar una reducción significativa en la estancia hospitalaria en pacientes con neumonía comunitaria, a la vez que señalan una gran variabilidad de los criterios de paso a VO utilizados en los diferentes estudios. No se han encontrado estudios publicados que evalúen posibles diferencias en cuanto al tratamiento antibiótico al alta.

Los datos de ahorro económico son coincidentes con los obtenidos en el estudio piloto¹⁰⁸. Otros estudios de este tipo que realizan también una intervención farmacéutica para promover el uso de la TS comparando los resultados económicos antes y después de la misma, obtienen claros beneficios económicos^{32;33;44;46;49;57;58;97;170;170;175;176}. En los análisis económicos de muchos estudios de TS, con objeto de poder demostrar un ahorro significativo en los costes, además de contemplar el coste asociado al tratamiento antibiótico también se presta una especial atención a la reducción de la estancia hospitalaria^{33;36;46;70;92;167;178}. En nuestro caso, tal y como se ha mencionado en el apartado de *métodos*, se ha considerado que tanto la diversidad de infecciones analizadas como la intervención exclusivamente en la promoción del paso a VO, y no en conseguir una alta precoz del paciente, hace improcedente estimar conjuntamente el efecto de la TS sobre la estancia. Davey¹⁶⁶ recuerda en su revisión sobre los estudios de coste efectividad con quinolonas en TS, que una falacia común a la hora de evaluar las ventajas económicas de la reducción de la estancia hospitalaria es considerar el ahorro basándose en el coste diario del paciente previo al alta, sin valorar que la estancia que se evita casi siempre es reemplazada por un paciente más grave que el que se va de alta y que consume recursos más agresivos y caros.

Algunos estudios económicos comparan los costes entre los tratamientos secuenciales y los no-secuenciales^{44;44;46;49;87;165;179}. Si consideramos las recomendaciones de Norrby¹⁸⁰ para la realización de estudios farmacoeconómicos con antibióticos, hay que ser cautos a la hora de demostrar los beneficios económicos entre estas dos fases si no queremos demostrar lo obvio. Es decir, los tratamientos secuenciales casi siempre serán más baratos que lo no-secuenciales, simplemente por consumo de recursos y por la diferencia de precio de adquisición de los antibióticos parenterales en comparación con los orales.

En los pacientes candidatos a intervención farmacéutica, la intervención consiguió que más del 90% de pacientes recibieran terapia VO al día siguiente. Estos datos están en concordancia con los publicados¹⁸¹.

No se han encontrado trabajos publicados que mencionen la disminución significativa de los pacientes candidatos a intervención a lo largo del estudio, si bien tampoco mencionan el concepto de “candidato a intervención farmacéutica”, ya que la mayoría de las intervenciones de los estudios publicados, como se ha mencionado anteriormente, son indiscriminadas o se realizan a todos los pacientes candidatos a TS. En el estudio piloto que realizamos¹⁰⁸ (anexo 2), en el que se evaluaba el impacto de la una intervención indirecta mediante el envío de una nota informativa al prescriptor, ya se observaba que, aunque no llegaba a ser estadísticamente significativo, existía una tendencia a la disminución de los pacientes candidatos a intervención farmacéutica a lo largo del estudio. En este estudio, con un mayor tamaño de muestra, la tendencia se confirma.

9.3. Limitaciones del estudio

El desarrollo de ambas fases en dos periodos de tiempo diferentes podría haberse visto afectado por factores externos no controlados por el investigador. En este caso, se ha asumido que esta influencia no se producía debido a no existir cambios en el área geográfica de salud, ni en el equipo asistencial, ni tampoco en la política antibiótica del hospital, así como en otros factores externos relacionados con la estrategia de la industria farmacéutica que afectara a dichas prescripciones.

Un aspecto que no se ha estudiado ha sido la confirmación de la infección mediante diagnóstico microbiológico. No obstante, gran parte de los pacientes han sido tratados de infección respiratoria del tracto inferior adquirida en la comunidad, con la dificultad que conlleva obtener aislamientos adecuados de forma sistemática en estos pacientes, confirmándose, en algunos casos, el agente etiológico como definitivo en sólo un 14% de pacientes²³.

No se han obtenido datos de incidencia de efectos adversos ya que existen algunas limitaciones en el estudio que podrían invalidar las conclusiones. Debido a que los datos de la fase observacional se obtenían por revisión de la historia clínica tras el alta, un efecto adverso IV u oral podía considerarse como de causalidad probable siempre y cuando constara en la historia clínica del paciente y apareciera durante el tratamiento con la quinolona a estudio. Como se ha visto en el apartado de resultados, aproximadamente una tercera parte de los pacientes recibía otros antibióticos asociados por vía IV, y en la mayoría de los pacientes coexistían otros fármacos parenterales, manteniéndose incluso la vía IV tras la secuenciación de la quinolona. Además, muchas veces no se detallaba (o no se sabía) cuál era el fármaco causante del efecto adverso, o era muy difícil de atribuir, y es posible que otras causas relacionadas con el manejo de la vía pudieran contribuir a la incidencia de efectos adversos asociados a la administración IV. Estos aspectos han motivado que no se recogieran los efectos adversos en la fase intervención por no disponer de un control observacional adecuado con el que comparar.

No se han tenido en cuenta otros costes directos como son el coste del material necesario para la preparación y administración de las dosis, el material y la medicación necesaria para tratar un efecto adverso, y los costes de personal relacionados con la administración del antibiótico y con el tratamiento de los efectos adversos. Estos costes se han considerado despreciables con relación al coste del medicamento, y en el caso de los costes relativos a los efectos adversos, al no haber un registro del consumo de recursos individualizado, hubiera requerido además una estimación de un consumo medio atribuido a cada episodio. Los costes correspondientes al tratamiento de los fracasos terapéuticos⁴⁶ tampoco se han incluido. Sin embargo, es posible que

cuantitativamente presente poco interés debido al alto porcentaje de éxito obtenido en ambos grupos.

9.4. Resultados no esperados o anómalos

Entre la finalización de la fase de intervención del estudio piloto y el inicio de la fase observacional del presente trabajo ha pasado un año y medio. Pese al efecto de la intervención puede observarse que los resultados logrados en el estudio piloto no se han mantenido en el tiempo, lo que indica la necesidad de que este tipo de estrategias se realicen de forma constante. No obstante este tipo de estrategias de intervención directas requieren que el farmacéutico dedique mucho tiempo en la selección y seguimiento de pacientes candidatos y en la intervención.

Como se ha mencionado con anterioridad, y a diferencia de la mayoría de estudios de intervención publicados sobre TS, el proyecto se ha llevado a cabo mediante una intervención farmacéutica directa al médico prescriptor de forma selectiva frente a los pacientes candidatos. Este tipo de intervención ha mostrado ser muy eficiente, aunque requiere que el farmacéutico invierta más tiempo al tener que seguir a todos los pacientes desde el inicio del tratamiento IV, localizando el momento en que se cumplen criterios para la secuenciación de vía.

10. CONCLUSIONES

10. CONCLUSIONES

1. La intervención realizada para promover el uso de la TS con fluoroquinolonas en los pacientes candidatos, mediante información verbal al clínico responsable, ha permitido aumentar el porcentaje de pacientes con VO al tercer día de un 19,8% a un 77,5% con levofloxacino y de un 13,7% a un 75,7% con ciprofloxacino. Se ha podido demostrar la hipótesis del estudio, ya que más del 70% de ellos estaban con VO al tercer día de tratamiento.

2. La intervención para la promoción de la TS ha logrado que más del 90% de los pacientes estén con VO al día siguiente de cumplir criterios para la conversión de vía.

3. La eficacia clínica de los tratamientos antibióticos en los pacientes en los que se realiza la promoción del uso de la VO con fluoroquinolonas es elevada (superior al 90%) y similar a los que se tratan según los hábitos de prescripción habitual, pudiéndose realizar de forma segura sin perjuicio clínico de paciente. El éxito terapéutico obtenido en el grupo sobre el que se ha realizado la intervención no es diferente respecto al control, a pesar de presentar mayor número de tratamientos secuenciales.

4. La intervención ha conseguido realizar el paso a VO de forma más precoz, llevándose a cabo entre 2 y 3 días antes. La duración media de la terapia IV se ha reducido de forma consecuente, acompañándose de un aumento paralelo en la duración media de la terapia VO. La duración total del tratamiento antibiótico no se ha visto modificada por la intervención.

5. La duración de la estancia hospitalaria no se ha modificado de forma significativa con la intervención. Estos resultados son acordes al tipo de intervención realizada, enfocada exclusivamente en la promoción de la VO, sin conllevar estrategias de planificación y adelanto del alta hospitalaria.

6. No se han observado diferencias significativas en el porcentaje y duración de continuación de tratamientos ambulatorios al alta hospitalaria, siendo igual en ambas fases del estudio.

7. La intervención ha demostrado un ahorro significativo del coste asociado al tratamiento antibiótico. El ahorro medio por tratamiento ha sido de 70,4€ y de 111,9€ para levofloxacino y ciprofloxacino, respectivamente, lo que significa un 44% y un 45% de reducción en valores relativos.

8. La intervención ha supuesto una disminución del coste del tratamiento antimicrobiano con fluoroquinolonas de 19.080,86€ en los pacientes del estudio, lo que supondría un ahorro de unos 76.611,52€ anualmente.

9. El grado de aceptación de la intervención farmacéutica ha sido muy alto, derivando en cambio a VO el 95% y el 94% de las intervenciones realizadas para levofloxacino y ciprofloxacino, respectivamente.

10. La disminución estadísticamente significativa de los pacientes candidatos a intervención farmacéutica a lo largo del estudio, junto con la distribución homogénea de pacientes candidatos a TS, probablemente pone de manifiesto el propio efecto de la intervención, que indica que los prescriptores conocen el programa y lo ponen en práctica por sí mismos.

11. PROPUESTAS DE INVESTIGACIÓN FUTURAS

11. PROPUESTAS DE INVESTIGACIÓN FUTURAS

El método seguido para la implantación del programa es reproducible y se puede ampliar a otros medicamentos. Pero dentro del objetivo global de un uso racional de antibióticos, la TS no puede contemplarse de forma aislada, sino que debe ubicarse dentro de programas más amplios, que además de la TS incluyan estrategias de planificación y de adelanto del alta hospitalaria¹⁸². La contribución positiva del farmacéutico en la introducción de la TS en los hospitales ha sido descrita como multifactorial, reconociendo la importancia del trabajo multidisciplinar, de la colaboración conjunta de médicos y farmacéuticos en el éxito de estos programas^{33;77;93;101;167;179;182}. Por ello se considera que es necesario elaborar grupos multidisciplinarios de médicos especialistas en enfermedades infecciosas y farmacéuticos clínicos.

Con el fin de optimizar esfuerzos, es importante contar con aplicaciones informáticas de detección de pacientes candidatos a intervenir^{102;183}. Pero aún se debe ir más allá. Tal y como se ha indicado, la informática se presenta como una opción importante a considerar para lograr que las intervenciones se realicen de forma homogénea, constante y “on-line” en el momento en que se requieren, permitiendo además que se registren automáticamente en el soporte informático. Hasta la fecha sólo se conoce un estudio en el que la intervención se realiza de forma automática mediante un aplicativo de soporte integrado en el programa de prescripción médica informatizada⁵⁷. De cara al futuro se considera que es necesaria la incorporación de módulos informáticos de TS en los programas de prescripción médica asistida, que detecten los pacientes candidatos a TS y que realicen intervenciones en los casos en que proceda, de manera que la detección y la intervención sea más fácil y homogénea.

También es importante tener en cuenta que muchas patologías tradicionalmente tratadas con un curso inicial de antibióticos intravenosos pueden tratarse inicialmente por VO sin perjuicio del paciente, incluso de forma ambulatoria sin necesidad de ingreso hospitalario, con los ahorros económicos y satisfacción de los pacientes que ello implica. Cada vez aparecen más estudios de este tipo^{54;68;71}, concluyendo que estas estrategias son tan seguras y eficaces como la TS precoz. Mientras que en las últimas décadas las investigaciones se han centrado en demostrar que las estrategias

de TS son tan eficaces y seguras como los tratamientos prolongados por vía IV, en los próximos años las investigaciones se centrarán en demostrar que el tratamiento completo iniciado por VO es tan eficaz y seguro como las estrategias de TS precoz, evitando incluso el ingreso hospitalario del paciente.

12. BIBLIOGRAFÍA

12. BIBLIOGRAFÍA

12.1. Índice bibliográfico por orden alfabético

Ahkee S, Smith S, Newman D, Ritter W, Burke J, Ramirez JA. Early switch from intravenous to oral antibiotics in hospitalized patients with infections: a 6-month prospective study. *Pharmacotherapy* 1997; 17(3):569-575.

Al-Eidan FA, McElnay JC, Scott MG, Kearney MP, Troughton KE, Jenkins J. Sequential antimicrobial therapy: treatment of severe lower respiratory tract infections in children. *J Antimicrob Chemother* 1999; 44(5):709-715.

Allen B, Naismith NW, Manser AJ, Moulds RFW. A campaign to improve the timing of conversion from intravenous to oral administration of antibiotics. *Aust J Hosp Pharm* 1992; 22:343-349.

Angeli P, Guarda S, Fasolato S, Miola E, Craighero R, Piccolo F et al. Switch therapy with ciprofloxacin vs. intravenous ceftazidime in the treatment of spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis: similar efficacy at lower cost. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23(1):75-84.

Anónimo. Hospital antibiotic control measures in the UK. Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemother* 1994; 34(1):21-42.

Anónimo. Ciprofloxacin. DrugDex drug evaluation. MICROMEDEX(R) Healthcare Series Vol 128 expires 6/2006 2006.

Anónimo. Levofloxacin. DrugDex drug evaluation. MICROMEDEX(R) Healthcare Series Vol 128 expires 6/2006 2006.

Anónimo. Rigoran®. Ficha Técnica. Laboratorios Lesvi 2003.

Anónimo. Tavanic®. Ficha Técnica. Laboratorio Aventis Pharma 2005.

Anónimo. Neumonía de origen comunitario: protocolo de tratamiento. Comisión de Infecciones y Política Antibiótica Hospital Universitario Son Dureta 2006.

Appelbaum PC. Quinolone activity against anaerobes. *Drugs* 1999; 58 Suppl 2:60-64.

Bailey RR, Begg EJ, Smith AH, Robson RA, Lynn KL, Chambers ST et al. Prospective, randomized, controlled study comparing two dosing regimens of gentamicin/oral ciprofloxacin switch therapy for acute pyelonephritis. *Clin Nephrol* 1996; 46(3):183-186.

Bailey TC, Ritchie DJ, McMullin ST, Kahn M, Reichley RM, Casabar E et al. A randomized, prospective evaluation of an interventional program to discontinue intravenous antibiotics at two tertiary care teaching institutions. *Pharmacotherapy* 1997; 17(2):277-281.

Barlett JG, Dowell SF, Mandell LA, File TM, Musher DM, Fine MJ. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 31, 347-382. 2000. Ref Type: Generic

Barriere SL. Cost-containment of antimicrobial therapy. *Drug Intell Clin Pharm* 1985; 19(4):278-281.

Bassaris H, Akalin E, Calangu S, Kitzes R, Kosmidis J, Milicevic M et al. A randomised, multinational study with sequential therapy comparing ciprofloxacin twice daily and ofloxacin once daily. *Infection* 1995; 23(4):227-233.

Bauernfeind A. Comparison of the antibacterial activities of the quinolones Bay 12-8039, gatifloxacin (AM 1155), trovafloxacin, clinafloxacin, levofloxacin and ciprofloxacin. *J Antimicrob Chemother* 1997; 40(5):639-651.

Beumont M, Schuster MG. Is an observation period necessary after intravenous antibiotics are changed to oral administration? *Am J Med* 1999; 106(1):114-116.

Blondeau JM. A review of the comparative in-vitro activities of 12 antimicrobial agents, with a focus on five new respiratory quinolones'. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43 Suppl B:1-11.

Blondeau JM. Expanded activity and utility of the new fluoroquinolones: a review. *Clin Ther* 1999; 21(1):3-40.

Brambilla C, Kastanakis S, Knight S, Cunningham K. Cefuroxime and cefuroxime axetil versus amoxicillin plus clavulanic acid in the treatment of lower respiratory tract infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992; 11(2):118-124.

Briceland LL, Nightingale CH, Quintiliani R, Cooper BW, Smith KS. Antibiotic streamlining from combination therapy to monotherapy utilizing an interdisciplinary approach. *Arch Intern Med* 1988; 148(9):2019-2022.

Britton M. A comparative study of iv cefuroxime followed by cefuroxime axetil versus Augmentin (iv then oral) in the treatment of lower respiratory tract infections. Seventh Mediterranean Congress of Chemotherapy, Barcelona, Spain 1990.

Brown DFJ, et al.eds. Levofloxacin: an extended spectrum 4-quinolone agent. *J Antimicrob.Chemother.* 43[Suppl C], 1-90. 1999.
Ref Type: Journal (Full)

Buchi W, Casey PA. Experience with parenteral and sequential parenteral-oral amoxicillin/clavulanate (augmentin) in hospitalized patients. *Infection* 1988; 16(5):306-312.

Cairns C. Implementation of sequential therapy programmes--a pharmacist's view. *J Infect* 1998; 37 Suppl 1:55-59.

Carratala J, Fernandez-Sabe N, Ortega L, Castellsague X, Roson B, Dorca J et al. Outpatient care compared with hospitalization for community-acquired pneumonia: a randomized trial in low-risk patients. *Ann Intern Med* 2005; 142(3):165-172.

Castro-Guardiola A, Viejo-Rodriguez AL, Soler-Simon S, rmengou-Arxe A, Bisbe-Company, Penarroja-Matutano G et al. Efficacy and safety of oral and early-switch therapy for community-acquired pneumonia: a randomized controlled trial. *Am J Med* 2001; 111(5):367-374.

Chan R, Hemeryck L, O'Regan M, Clancy L, Feely J. Oral versus intravenous antibiotics for community acquired lower respiratory tract infection in a general hospital: open, randomised controlled trial. *BMJ* 1995; 310(6991):1360-1362.

Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987; 40(5):373-383.

Chien SC, Rogge MC, Gisclon LG, Curtin C, Wong F, Natarajan J et al. Pharmacokinetic profile of levofloxacin following once-daily 500-milligram oral or intravenous doses. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41(10):2256-2260.

Cobo Reinoso J, Oliva Domínguez J, Soler Vigil M, Martínez Beltran J, Pedraza Cezón L, Moreno Guillén S. Evaluación de un programa de asesoría en terapia antibiótica. *Rev Clin Esp* 2002; 202(2):78-83.

Cohen MR. Important news! IV route not needed to justify hospitalization for antibiotics. *Hosp Pharm* 28, 946. 1993.
Ref Type: Generic

Cohen MR. Unnecessary intravenous therapy? *Hosp Pharm* 28, 7. 1993.
Ref Type: Generic

Cohn SM, Cohn KA, Rafferty MJ, Smith AH, Degutis LC, Kowalsky SF et al. Enteric absorption of ciprofloxacin during the immediate postoperative period. *J Antimicrob Chemother* 1995; 36(4):717-721.

Cohn SM, Lipsett PA, Buchman TG, Cheadle WG, Milsom JW, O'Marro S et al. Comparison of intravenous/oral ciprofloxacin plus metronidazole versus piperacillin/tazobactam in the treatment of complicated intraabdominal infections. *Ann Surg* 2000; 232(2):254-262.

Col NF, O'Connor RW. Estimating worldwide current antibiotic usage: report of Task Force 1. *Rev Infect Dis* 1987; 9 Suppl 3:S232-S243.

Conort O, Gabardi S, Didier MP, Hazebroucq G, Cariou A. Intravenous to oral conversion of fluoroquinolones: knowledge versus clinical practice patterns. *Pharm World Sci* 24[2], 67-70. 2002.
Ref Type: Generic

Cooke J, Cairns CJ, Tillotson GS, Conner S, Lewin SK, Nicholls J et al. Comparative clinical, microbiologic, and economic audit of the use of oral ciprofloxacin and parenteral antimicrobials. *Ann Pharmacother* 1993; 27(6):785-789.

Correa JC, Badaro R, Bumroongkit C, Mera JR, Dolmann AL, Juarez Martinez LG et al. Randomized, open-label, parallel-group, multicenter study of the efficacy and tolerability of IV gatifloxacin with the option for oral stepdown gatifloxacin versus IV ceftriaxone (with or without erythromycin or clarithromycin) with the option for oral stepdown clarithromycin for treatment of patients with mild to moderate community-acquired pneumonia requiring hospitalization. *Clin Ther* 2003; 25(5):1453-1468.

Cox CE. Sequential intravenous and oral ciprofloxacin versus intravenous ceftazidime in the treatment of complicated urinary tract infections. *Am J Med* 1989; 87(5A):157S-159S.

Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis* 1998; 26(1):1-10.

Craig WA, Andes DR. Parenteral versus oral antibiotic therapy. *Med Clin North Am* 1995; 79(3):497-508.

Craig WA, Vogelmann B. The postantibiotic effect. *Ann Intern Med* 1987; 106(6):900-902.

Crombleholme WR, Schachter J, Ohm-Smith M, Luft J, Whidden R, Sweet RL. Efficacy of single-agent therapy for the treatment of acute pelvic inflammatory disease with ciprofloxacin. *Am J Med* 1989; 87(5A):142S-147S.

Croom KF, Goa KL. Levofloxacin: a review of its use in the treatment of bacterial infections in the United States. *Drugs* 2003; 63(24):2769-2802.

Cunha BA. Intravenous to oral antibiotic switch therapy. *Drugs Today (Barc)* 2001; 37(5):311-319.

Dagan R, Syrogiannopoulos G, Ashkenazi S, Engelhard D, Einhorn M, Gatzola-Karavelli M et al. Parenteral-oral switch in the management of paediatric pneumonia. *Drugs* 1994; 47 Suppl 3:43-51.

Davey P. Cost effectiveness of quinolones in hospitals and the community. *Drugs* 1999; 58 Suppl 2:71-77.

Davis R, Markham A, Balfour JA. Ciprofloxacin. An updated review of its pharmacology, therapeutic efficacy and tolerability. *Drugs* 1996; 51(6):1019-1074.

de G, V, Beckerman H, Lankhorst GJ, Bouter LM. How to measure comorbidity. a critical review of available methods. *J Clin Epidemiol* 2003; 56(3):221-229.

Del Rosal PL, Del Rosal LL, Riosvelasco CA, Nesbitt FC, Alanis VS. Prospective, controlled, randomized, non-blind comparison of intravenous/oral ciprofloxacin with intravenous ceftazidime in the treatment of severe surgical infections. *Am J Med* 1989; 87(5A):183S-184S.

Deppermann KM, Lode H. Fluoroquinolones: interaction profile during enteral absorption. *Drugs* 1993; 45 Suppl 3:65-72.

Dunn AS, Peterson KL, Schechter CB, Rabito P, Gotlin AD, Smith LG. The utility of an in-hospital observation period after discontinuing intravenous antibiotics. *Am J Med* 1999; 106(1):6-10.

Ehrenkranz NJ, Nerenberg DE, Shultz JM, Slater KC. Intervention to discontinue parenteral antimicrobial therapy in patients hospitalized with pulmonary infections: effect on shortening patient stay. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1992; 13(1):21-32.

el Filali KM, el MN, el KH, Hajji M, Benbachir M, Himmich H. [Effectiveness and tolerance of amoxicillin/clavulanic acid ("Augmentin") in intravenous injections in adults]. *Pharmatherapeutica* 1989; 5(5):329-337.

Elebute EA, Stoner HB. The grading of sepsis. *Br J Surg* 1983; 70(1):29-31.

Emmerson AM, Jones AM. The quinolones: decades of development and use. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51 Suppl 1:13-20.

Erard V, Lamy O, Bochud PY, Bille J, Cometta A, Calandra T. Full-course oral levofloxacin for treatment of hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004; 23(2):82-88.

Feagan BG. A controlled trial of a critical pathway for treating community-acquired pneumonia: the CAPITAL study. *Community-Acquired Pneumonia Intervention Trial Assessing Levofloxacin. Pharmacotherapy* 2001; 21(7 Pt 2):89S-94S.

Feist H. Sequential therapy with i.v. and oral ofloxacin in lower respiratory tract infections: a comparative study. *Infection* 1991; 19 Suppl 7:S380-S383.

Fernandez P, San ML. [Community acquired pneumonia: from intravenous to oral cephalosporin sequential therapy]. *Rev Med Chil* 2000; 128(3):267-272.

File TM, Jr., Segreti J, Dunbar L, Player R, Kohler R, Williams RR et al. A multicenter, randomized study comparing the efficacy and safety of intravenous and/or oral levofloxacin versus ceftriaxone and/or cefuroxime axetil in treatment of adults with community-acquired pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41(9):1965-1972.

Fine MJ, Medsger AR, Stone RA, Marrie TJ, Coley CM, Singer DE et al. The hospital discharge decision for patients with community-acquired pneumonia. Results from the Pneumonia Patient Outcomes Research Team cohort study. *Arch Intern Med* 1997; 157(1):47-56.

Fischer MA, Solomon DH, Teich JM, Avorn J. Conversion from intravenous to oral medications: assessment of a computerized intervention for hospitalized patients. *Arch Intern Med* 2003; 163(21):2585-2589.

Fish DN, Chow AT. The clinical pharmacokinetics of levofloxacin. *Clin Pharmacokinet* 1997; 32(2):101-119.

Fogarty C, Torres A, Choudhri S, Haverstock D, Herrington J, Ambler J. Efficacy of moxifloxacin for treatment of penicillin-, macrolide- and multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in community-acquired pneumonia. *Int J Clin Pract* 2005; 59(11):1253-1259.

Fok MC, Kanji Z, Mainra R, Boldt M. Characterizing and developing strategies for the treatment of community-acquired pneumonia at a community hospital. *Can Respir J* 2002; 9(4):247-252.

Forrest A, Nix DE, Ballow CH, Goss TF, Birmingham MC, Schentag JJ. Pharmacodynamics of intravenous ciprofloxacin in seriously ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37(5):1073-1081.

Frampton JE, McTavish D. Ranitidine: a pharmacoeconomic evaluation of its use in acid-related disorders. *Pharmacoeconomics* 1994; 6(1):57-89.

Frei CR, Restrepo MI, Mortensen EM, Burgess DS. Impact of guideline-concordant empiric antibiotic therapy in community-acquired pneumonia. *Am J Med* 2006; 119(10):865-871.

Frighetto L, Nickoloff D, Martinusen SM, Mamdani FS, Jewesson PJ. Intravenous-to-oral stepdown program: four years of experience in a large teaching hospital. *Ann Pharmacother* 1992; 26(11):1447-1451.

Furlanut M, Brollo L, Lugatti E, Di QE, Dolcet F, Talmassons G et al. Pharmacokinetic aspects of levofloxacin 500 mg once daily during sequential intravenous/oral therapy in patients with lower respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51(1):101-106.

Gaut PL, Carron WC, Ching WT, Meyer RD. Intravenous/oral ciprofloxacin therapy versus intravenous ceftazidime therapy for selected bacterial infections. *Am J Med* 1989; 87(5A):169S-175S.

Gelfand MS, Simmons BP, Craft RB, Grogan J, Amarshi N. A sequential study of intravenous and oral fleroxacin in the treatment of complicated urinary tract infection. *Am J Med* 1993; 94(3A):126S-130S.

Gentry LO, Koshdel A. Intravenous/oral ciprofloxacin versus intravenous ceftazidime in the treatment of serious gram-negative infections of the skin and skin structure. *Am J Med* 1989; 87(5A):132S-135S.

Gentry LO, Rodriguez-Gomez G, Kohler R, Khan FA, Rytel MW. Parenteral followed by oral ofloxacin for nosocomial pneumonia and community-acquired pneumonia requiring hospitalization. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145:31-35.

Giordano P, Song J, Pertel P, Herrington J, Kowalsky S. Sequential intravenous/oral moxifloxacin versus intravenous piperacillin-tazobactam followed by oral amoxicillin-clavulanate for the treatment of complicated skin and skin structure infection. *Int J Antimicrob Agents* 2005; 26(5):357-365.

Glemaud I. Use of a physician order entry system to identify opportunities for intravenous to oral levofloxacin conversion. *Am J Health Syst Pharm* 2000; 57 Suppl 3:S14-S16.

Gobernado M, Salavert M, Santos M, Cantón M, Pastor A, omá E. Quinolonas. In: Prous Science S.A.Barcelona, editor. *Antimicrobianos en Medicina*. 1999. 383-416.

Gonzales R, Malone DC, Maselli JH, Sande MA. Excessive antibiotic use for acute respiratory infections in the United States. *Clin Infect Dis* 2001; 33(6):757-762.

Gould IM. Control of antibiotic use in the United Kingdom. *J Antimicrob Chemother* 1988; 22(4):395-397.

Grasela TH, Jr., Paladino JA, Schentag JJ, Huepenbecker D, Rybacki J, Purcell JB et al. Clinical and economic impact of oral ciprofloxacin as follow-up to parenteral antibiotics. *DICP* 1991; 25(7-8):857-862.

Haddow A, Greene S, Heinz G, Wantuck D. Ciprofloxacin (intravenous/oral) versus ceftazidime in lower respiratory tract infections. *Am J Med* 1989; 87(5A):113S-115S.

Hagaman JT, Yurkowski P, Trott A, Rouan GW. Getting physicians to make "the switch": the role of clinical guidelines in the management of community-acquired pneumonia. *Am J Med Qual* 2005; 20(1):15-21.

Heaton VJ, Ambler JE, Fisher LM. Potent antipneumococcal activity of gemifloxacin is associated with dual targeting of gyrase and topoisomerase IV, an in vivo target preference for gyrase, and enhanced stabilization of cleavable complexes in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44(11):3112-3117.

Hendrickson JR, North DS. Pharmacoeconomic benefit of antibiotic step-down therapy: converting patients from intravenous ceftriaxone to oral cefpodoxime proxetil. *Ann Pharmacother* 1995; 29(6):561-565.

Heppt W, Lutz H. Clinical experiences with ofloxacin sequential therapy in chronic ear infections. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1993; 250 Suppl 1:S19-S21.

Hitt CM, Nightingale CH, Quintiliani R, Nicolau DP. Streamlining antimicrobial therapy for lower respiratory tract infections. *Clin Infect Dis* 1997; 24 Suppl 2:S231-S237.

Hooper DC. Clinical applications of quinolones. *Biochim Biophys Acta* 1998; 1400(1-3):45-61.

Hunter KA, Dormaier GK. Pharmacist-managed intravenous to oral step-down program. *Clin Ther* 1995; 17(3):534-540.

Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest* 2000; 118(1):146-155.

Ibrahim EH, Ward S, Sherman G, Schaiff R, Fraser VJ, Kollef MH. Experience with a clinical guideline for the treatment of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2001; 29(6):1109-1115.

Ivey MF. Re-engineering for dramatic improvement in the medication-use process. *Am J Health Syst Pharm* 1995; 52(23):2681-2685.

Jacobs MR. Activity of quinolones against mycobacteria. *Drugs* 1999; 58 Suppl 2:19-22.

Janknegt R, Van Der Meer JW. Sequential therapy with intravenous and oral cephalosporins. *J Antimicrob Chemother* 1994; 33(1):169-177.

Jantusch BA, Deville J, Adler S, Morfin MR, Lopez P, Edge-Padbury B et al. Linezolid for the treatment of children with bacteremia or nosocomial pneumonia caused by resistant gram-positive bacterial pathogens. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22(9 Suppl):S164-S171.

Jensen KM, Paladino JA. Cost-effectiveness of abbreviating the duration of intravenous antibacterial therapy with oral fluoroquinolones. *Pharmacoeconomics* 1997; 11(1):64-74.

Jewesson P. Cost-effectiveness and value of an IV switch. *Pharmacoeconomics* 1994; 5(Suppl 2):20-26.

Jewesson PT. Pharmaceutical, pharmacokinetic and other considerations for intravenous to oral stepdown therapy. *Can J Infect Dis* 6, 11-6A. 1995.
Ref Type: Generic

John JF, Jr., Fishman NO. Programmatic role of the infectious diseases physician in controlling antimicrobial costs in the hospital. *Clin Infect Dis* 1997; 24(3):471-485.

Johnson RH, Levine S, Traub SL, Echols RM, Haverstock D, Arnold E et al. Sequential intravenous/oral ciprofloxacin compared with parenteral ceftriaxone in the treatment of hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Infect Dis Clin Pract* 1996; 5:265-272.

Jones RN. Perspectives on the development of new antimicrobial agents for resistant gram-positive pathogens. *Braz J Infect Dis* 2000; 4(1):1-8.

Kastanakis S. A comparative study of amoxicillin-clavulanic acid (iv and oral) versus iv cefuroxime, followed by cefuroxime axetil in the treatment of lower respiratory tract infections. Seventeenth International Congress of Chemotherapy, Berlin, Germany 1991.

Kenny GE, Cartwright FD. Susceptibilities of *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, and *Ureaplasma urealyticum* to a new quinolone, trovafloxacin (CP-99,219). *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40(4):1048-1049.

Khajotia R, Drlicek M, Vetter N. A comparative study of ofloxacin and amoxicillin/clavulanate in hospitalized patients with lower respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother* 1990; 26 Suppl D:83-91.

Khajotia RR, Vetter N, Harazin H. Ofloxacin in the treatment of lower respiratory tract infections: report of a prospective, comparative trial. *Clin Ther* 1991; 13(4):460-466.

Khan FA, Basir R. Sequential intravenous-oral administration of ciprofloxacin vs ceftazidime in serious bacterial respiratory tract infections. *Chest* 1989; 96(3):528-537.

Kidwai M, Misra P, Kumar R. The fluorinated quinolones. *Curr Pharm Des* 1998; 4(2):101-118.

Kim HK, Alman B, Cole WG. A shortened course of parenteral antibiotic therapy in the management of acute septic arthritis of the hip. *J Pediatr Orthop* 2000; 20(1):44-47.

Kleinbaum DG, Kupper LL, Morgenstern H. Types of epidemiologic research. In: New York: Van Nostrand Reinhold, editor. *Epidemiologic Research*. 1st ed. 1982. 40-50.

Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13(10):818-829.

Kohl FV. A multicentre clinical trial to compare 2 antibiotic regimens in patients with lower respiratory tract infections: cefuroxime iv followed by cefuroxime axetil orally versus cefotiam iv. Eight Mediterranean Congress of Chemotherapy, Athens, Greece 1992; Abstract 160.

Krumpe PE, Cohn S, Garreltes J, Ramirez J, Coulter H, Haverstock D et al. Intravenous and oral mono- or combination-therapy in the treatment of severe infections: ciprofloxacin versus standard antibiotic therapy. Ciprofloxacin Study Group. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43 Suppl A:117-128.

Kunin CM, Tupasi T, Craig WA. Use of antibiotics. A brief exposition of the problem and some tentative solutions. *Ann Intern Med* 1973; 79(4):555-560.

Kuti JL, Le TN, Nightingale CH, Nicolau DP, Quintiliani R. Pharmacoeconomics of a pharmacist-managed program for automatically converting levofloxacin route from i.v. to oral. *Am J Health Syst Pharm* 2002; 59(22):2209-2215.

Kuzman I, kovic-Rode O, Oremus M, Banaszak AM. Clinical efficacy and safety of a short regimen of azithromycin sequential therapy vs standard cefuroxime sequential therapy in the treatment of community-acquired pneumonia: an international, randomized, open-label study. *J Chemother* 2005; 17(6):636-642.

Laing RB, Mackenzie AR, Shaw H, Gould IM, Douglas JG. The effect of intravenous-to-oral switch guidelines on the use of parenteral antimicrobials in medical wards. *J Antimicrob Chemother* 1998; 42(1):107-111.

Landers DV, Wolner-Hanssen P, Paavonen J, Thorpe E, Kiviat N, Ohm-Smith M et al. Combination antimicrobial therapy in the treatment of acute pelvic inflammatory disease. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164(3):849-858.

Lawton RM, Fridkin SK, Gaynes RP, McGowan JE, Jr. Practices to improve antimicrobial use at 47 US hospitals: the status of the 1997 SHEA/IDSA position paper recommendations. Society for Healthcare Epidemiology of America/Infectious Diseases Society of America. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000; 21(4):256-259.

Lentino JR, Augustinsky JB, Weber TM, Pachucki CT. Therapy of serious skin and soft tissue infections with ofloxacin administered by intravenous and oral route. *Chemotherapy* 1991; 37(1):70-76.

Llopis Salvia P, Real Soler JV, Pérez Ruixo JJ, Jiménez Torres NV. Programa de Farmacoterapia Secuencial centrado en Ranitidina y Omeprazol. *Farm Hosp* 1997; 21(6):309-315.

Lode H, File TM, Jr., Mandell L, Ball P, Pypstra R, Thomas M. Oral gemifloxacin versus sequential therapy with intravenous ceftriaxone/oral cefuroxime with or without a macrolide in the treatment of patients hospitalized with community-acquired pneumonia: a randomized, open-label, multicenter study of clinical efficacy and tolerability. *Clin Ther* 2002; 24(11):1915-1936.

Lopez-Medrano F, San JR, Serrano O, Chaves F, Lumbreras C, Lizasoain M et al. [Impact of a non-compulsory antibiotic control program (PACTA): cost reductions and decreases in some nosocomial infections]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005; 23(4):186-190.

MacGowan AP, Bowker KE. Sequential antimicrobial therapy: pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations in sequential therapy. *J Infect* 1998; 37 Suppl 1:30-36.

MacGregor RR, Graziani AL. Oral administration of antibiotics: a rational alternative to the parenteral route. *Clin Infect Dis* 1997; 24(3):457-467.

Maki DG, Schuna AA. A study of antimicrobial misuse in a university hospital. *Am J Med Sci* 1978; 275(3):271-282.

Malangoni MA, Song J, Herrington J, Choudhri S, Pertel P. Randomized controlled trial of moxifloxacin compared with piperacillin-tazobactam and amoxicillin-clavulanate for the treatment of complicated intra-abdominal infections. *Ann Surg* 2006; 244(2):204-211.

Malfair SC, Frighetto L, Nickoloff DM, Martinusen SM, Jewesson PJ. Evaluation of the use of cefuroxime and cefuroxime axetil in an intravenous-oral stepdown program. *Ann Pharmacother* 1996; 30(4):337-342.

Mandell LA. Sequential antibiotic therapy: effective cost management and patient care. *Can J Infect Dis* 1995; 6:306-315.

Marangos MN, Skoutelis AT, Nightingale CH, Zhu Z, Psyrogiannis AG, Nicolau DP et al. Absorption of ciprofloxacin in patients with diabetic gastroparesis. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39(9):2161-2163.

Martinez MJ, Castro I, Inaraja MT, Cuiña JR, Freire A, Rodríguez I. Análisis Coste / Efectividad de la implantación de un programa de terapia secuencial con antibióticos. *Farm Hosp* 21[2], 99-110. 1997.

Ref Type: Generic

Martinez MJ, Freire A, Castro I, Inaraja MT, Ortega A, Del C, V et al. Clinical and economic impact of a pharmacist-intervention to promote sequential intravenous to oral clindamycin conversion. *Pharm World Sci* 2000; 22(2):53-58.

McLaughlin CM, Bodasing N, Boyter AC, Fenelon C, Fox JG, Seaton RA. Pharmacy-implemented guidelines on switching from intravenous to oral antibiotics: an intervention study. *QJM* 2005; 98(10):745-752.

Meakins JL, Solomkin JS, Allo MD, Dellinger EP, Howard RJ, Simmons RL. A proposed classification of intra-abdominal infections. Stratification of etiology and risk for future therapeutic trials. *Arch Surg* 1984; 119(12):1372-1378.

Mendonca JS, Yamaguti A, Correa JC, Badaro R. Gatifloxacin in the treatment of community-acquired pneumonias: a comparative trial of ceftriaxone, with or without macrolides, in hospitalized adult patients with mild to moderately severe pneumonia. *Braz J Infect Dis* 2004; 8(1):90-100.

Menon L, Ernst JA, Sy ER, Flores D, Pacia A, Lorian V. Sequential intravenous/oral ciprofloxacin compared with intravenous ceftazidime in the treatment of serious lower respiratory tract infections. *Am J Med* 1989; 87(5A):119S-120S.

modio-Groton M, Madu A, Madu CN, Briceland LL, Seligman M, McMaster P et al. Sequential parenteral and oral ciprofloxacin regimen versus parenteral therapy for bacteremia: a pharmaco-economic analysis. *Ann Pharmacother* 1996; 30(6):596-602.

Mombelli G, Pezzoli R, Pinoja-Lutz G, Monotti R, Marone C, Franciulli M. Oral vs intravenous ciprofloxacin in the initial empirical management of severe pyelonephritis or complicated urinary tract infections: a prospective randomized clinical trial. *Arch Intern Med* 1999; 159(1):53-58.

Mueller BA, Brierton DG, Abel SR, Bowman L. Effect of enteral feeding with ensure on oral bioavailabilities of ofloxacin and ciprofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38(9):2101-2105.

Nakamura H, Ohtsuka T, Enomoto H, Hasegawa A, Kawana H, Kuriyama T et al. Effect of levofloxacin on theophylline clearance during theophylline and clarithromycin combination therapy. *Ann Pharmacother* 2001; 35(6):691-693.

Nathwani D, Davey P. Strategies to rationalize sepsis management--a review of 4 years' experience in Dundee. *J Infect* 1998; 37 Suppl 1:10-17.

Nathwani D, Tillotson G, Davey P. Sequential antimicrobial therapy--the role of quinolones. *J Antimicrob Chemother* 1997; 39(4):441-446.

Ng FH, Wong WM, Wong BC, Kng C, Wong SY, Lai KC et al. Sequential intravenous/oral antibiotic vs. continuous intravenous antibiotic in the treatment of pyogenic liver abscess. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16(6):1083-1090.

Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A, Bass JB, Broughton WA, Campbell GD et al. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163(7):1730-1754.

Nightingale CH. Pharmacokinetic considerations in quinolone therapy. *Pharmacotherapy* 1993; 13(2 Pt 2):34S-38S.

Nightingale CH, Gousse GC. Streamlining antibiotic therapy with oral quinolones: A commentary for P&T Committee members. *Hosp Formul* 1988; 23(Suppl B):32-37.

Nikaido H, Thanassi DG. Penetration of lipophilic agents with multiple protonation sites into bacterial cells: tetracyclines and fluoroquinolones as examples. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37(7):1393-1399.

Norrby SR. Pharmaco-economic studies on antibiotics: current controversies. *Pharmacoeconomics* 1994; 5(4):274-277.

Omidvari K, de Boisblanc BP, Karam G, Nelson S, Haponik E, Summer W. Early transition to oral antibiotic therapy for community-acquired pneumonia: duration of therapy, clinical outcomes, and cost analysis. *Respir Med* 1998; 92(8):1032-1039.

Oosterheert JJ, Bonten MJ, Schneider MM, Buskens E, Lammers JW, Hustinx WM et al. Effectiveness of early switch from intravenous to oral antibiotics in severe community acquired pneumonia: multicentre randomised trial. *BMJ* 2006; 333(7580):1193.

Owens RC, Jr., Fraser GL, Stogsdill P. Antimicrobial stewardship programs as a means to optimize antimicrobial use. Insights from the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Pharmacotherapy* 2004; 24(7):896-908.

Pablos AI, Escobar I, Albinana S, Serrano O, Ferrari JM, Herreros de TA. Evaluation of an antibiotic intravenous to oral sequential therapy program. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2005; 14(1):53-59.

Paganini HR, Sarkis CM, De Martino MG, Zubizarreta PA, Casimir L, Fernandez C et al. Oral administration of cefixime to lower risk febrile neutropenic children with cancer. *Cancer* 2000; 88(12):2848-2852.

Paladino JA. Pharmacoeconomics of antimicrobial therapy. *Am J Health Syst Pharm* 1999; 56(22 Suppl 3):S25-S28.

Paladino JA, Gudgel LD, Forrest A, Niederman MS. Cost-effectiveness of IV-to-oral switch therapy: azithromycin vs cefuroxime with or without erythromycin for the treatment of community-acquired pneumonia. *Chest* 2002; 122(4):1271-1279.

Paladino JA, Sperry HE, Backes JM, Gelber JA, Serrienne DJ, Cumbo TJ et al. Clinical and economic evaluation of oral ciprofloxacin after an abbreviated course of intravenous antibiotics. *Am J Med* 1991; 91(5):462-470.

Parker SE, Davey PG. Pharmacoeconomics of intravenous drug administration. *Pharmacoeconomics* 1992; 1(2):103-115.

Partsch DJ, Paladino JA. Cost-effectiveness comparison of sequential ofloxacin versus standard switch therapy. *Ann Pharmacother* 1997; 31(10):1137-1145.

Pastor A, Canton E, Gobernado M. Efecto postantibiótico (EPA). I. Métodos de estudio y factores influyentes. *Rev Esp Quimioter* 1992; 5:201-210.

Pastor A, Canton E, Gobernado M. Efecto postantibiótico (EPA). II. Antimicrobianos en que se ha descrito EPA, con especial referencia a las quinolonas. *Rev Esp Quimioter* 1992; 5:212-218.

Patel KB, Belliveau PP, Nightingale CH, Nicolau DP, Quintiliani R. Absorption of ciprofloxacin in febrile and afebrile patients. *Int J Antimicrob Agents* 1995; 6:119-122.

Paterson DL. The role of antimicrobial management programs in optimizing antibiotic prescribing within hospitals. *Clin Infect Dis* 2006; 42 Suppl 2:S90-S95.

Peacock JE, Jr., Pegram PS, Weber SF, Leone PA. Prospective, randomized comparison of sequential intravenous followed by oral ciprofloxacin with intravenous ceftazidime in the treatment of serious infections. *Am J Med* 1989; 87(5A):185S-190S.

Pestotnik SL. Expert clinical decision support systems to enhance antimicrobial stewardship programs: insights from the society of infectious diseases pharmacists. *Pharmacotherapy* 2005; 25(8):1116-1125.

Peters HJ. Sequential therapy with ofloxacin in complicated urinary tract infections: a randomized comparative study with ciprofloxacin. *Infection* 1992; 20(3):172-173.

Piddock LJ. New quinolones and gram-positive bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38(2):163-169.

Pinteno BM, Delgado SO, Escriva TA, Crespi MM, Ventayol BP, Puigventos LF et al. [A prospective comparative study to assess the impact of pharmaceutical intervention in the promotion of sequential therapy with fluoroquinolones]. *Farm Hosp* 2004; 28(6):419-425.

Plouffe J, Schwartz DB, Kolokathis A, Sherman BW, Arnow PM, Gezon JA et al. Clinical efficacy of intravenous followed by oral azithromycin monotherapy in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. The Azithromycin Intravenous Clinical Trials Group. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44(7):1796-1802.

Przybylski KG, Rybak MJ, Martin PR, Weingarten CM, Zaran FK, Stevenson JG et al. A pharmacist-initiated program of intravenous to oral antibiotic conversion. *Pharmacotherapy* 1997; 17(2):271-276.

Quintiliani R, Cooper BW, Briceland LL, Nightingale CH. Economic impact of streamlining antibiotic administration. *Am J Med* 1987; 82(4A):391-394.

Quintiliani R, Nightingale CH, . Transitional antibiotic therapy. *Infect Dis Clin Pract* 3, S161-167. 1994.

Ref Type: Generic

Quintiliani R, Nightingale CH, Crowe HM, Cooper BW, Bartlett RC, Gousse G. Strategic antibiotic decision-making at the formulary level. *Rev Infect Dis* 1991; 13 Suppl 9:S770-S777.

Ramirez JA. Switch therapy with beta-lactam/beta-lactamase inhibitors in patients with community-acquired pneumonia. *Ann Pharmacother* 1998; 32(1):S22-S26.

Ramirez JA. Antibiotic streamlining: development and justification of an antibiotic streamlining program. *Pharm Pract Manage Q* 1996; 16:19-24.

Ramirez JA. Switch therapy in community-acquired pneumonia. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1995; 22(1-2):219-223.

Ramirez JA, Bordon J. Early switch from intravenous to oral antibiotics in hospitalized patients with bacteremic community-acquired *Streptococcus pneumoniae* pneumonia. *Arch Intern Med* 2001; 161(6):848-850.

Ramirez JA, Srinath L, Ahkee S, Huang A, Raff MJ. Early switch from intravenous to oral cephalosporins in the treatment of hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 1995; 155(12):1273-1276.

Ramirez JA, Vargas S, Ritter GW, Brier ME, Wright A, Smith S et al. Early switch from intravenous to oral antibiotics and early hospital discharge: a prospective observational study of 200 consecutive patients with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 1999; 159(20):2449-2454.

Reginer B. Etude comparative du céfixime en relais oral de la ceftriaxone intraveineuse versus ceftriaxone seule dans le traitement des infections urinaires hautes sévères. *Presse Med* 1989; 18:1617-1621.

Rhew DC, Hackner D, Henderson L, Ellrodt AG, Weingarten SR. The clinical benefit of in-hospital observation in 'low-risk' pneumonia patients after conversion from parenteral to oral antimicrobial therapy. *Chest* 1998; 113(1):142-146.

Rhew DC, Tu GS, Ofman J, Henning JM, Richards MS, Weingarten SR. Early switch and early discharge strategies in patients with community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2001; 161(5):722-727.

Rice HE, Brown RL, Gollin G, Caty MG, Gilbert J, Skinner MA et al. Results of a pilot trial comparing prolonged intravenous antibiotics with sequential intravenous/oral antibiotics for children with perforated appendicitis. *Arch Surg* 2001; 136(12):1391-1395.

Rodvold KA. Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations for antimicrobial use. *Infect Med* 1995; 12, 16-25A.
Ref Type: Generic

Salewski E, Bassaris HP, Calangu S, Kitzes R, Kosmidis J, Raz R et al. Cost-minimisation analysis of sequential treatment with ofloxacin or ciprofloxacin in hospitalised patients. *Pharmacoeconomics* 1997; 11(4):359-366.

Sevinc F, Prins JM, Koopmans RP, Langendijk PN, Bossuyt PM, Dankert J et al. Early switch from intravenous to oral antibiotics: guidelines and implementation in a large teaching hospital. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43(4):601-606.

Shenep JL, Flynn PM, Baker DK, Hetherington SV, Hudson MM, Hughes WT et al. Oral cefixime is similar to continued intravenous antibiotics in the empirical treatment of febrile neutropenic children with cancer. *Clin Infect Dis* 2001; 32(1):36-43.

Shiba K, Sakai O, Shimada J, Okazaki O, Aoki H, Hakusui H. Effects of antacids, ferrous sulfate, and ranitidine on absorption of DR-3355 in humans. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36(10):2270-2274.

Shlaes DM, Gerding DN, John JF, Jr., Craig WA, Bornstein DL, Duncan RA et al. Society for Healthcare Epidemiology of America and Infectious Diseases Society of America Joint Committee on the Prevention of Antimicrobial Resistance: guidelines for the prevention of antimicrobial resistance in hospitals. *Clin Infect Dis* 1997; 25(3):584-599.

Siegel RE, Halpern NA, Almenoff PL, Lee A, Cashin R, Greene JG. A prospective randomized study of inpatient iv. antibiotics for community-acquired pneumonia. The optimal duration of therapy. *Chest* 1996; 110(4):965-971.

Skoutelis AT, Gogos CA, Maraziotis TE, Bassaris HP. Management of brain abscesses with sequential intravenous/oral antibiotic therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000; 19(5):332-335.

Solomkin JS, Dellinger EP, Bohnen JM, Rostein OD. The role of oral antimicrobials for the management of intra-abdominal infections. *New Horiz* 1998; 6(2 Suppl):S46-S52.

Solomkin JS, Reinhart HH, Dellinger EP, Bohnen JM, Rotstein OD, Vogel SB et al. Results of a randomized trial comparing sequential intravenous/oral treatment with ciprofloxacin plus metronidazole to imipenem/cilastatin for intra-abdominal infections. The Intra-Abdominal Infection Study Group. *Ann Surg* 1996; 223(3):303-315.

Stass H, Kubitzka D. Pharmacokinetics and elimination of moxifloxacin after oral and intravenous administration in man. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43 Suppl B:83-90.

Stein GE. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of newer fluoroquinolones. *Clin Infect Dis* 1996; 23 Suppl 1:S19-S24.

Sweetman S. Martindale. The complete drug reference. 34 ed. London. Pharmaceutical Press; 2004.

Swiontkowski MF, Hanel DP, Vedder NB, Schwappach JR. A comparison of short- and long-term intravenous antibiotic therapy in the postoperative management of adult osteomyelitis. *J Bone Joint Surg Br* 1999; 81(6):1046-1050.

Talley JH. Fluoroquinolones. New miracle drugs? *Postgrad Med* 1991; 89(1):101-8, 111.

Teichmann W, Wittmann DH, Andreone PA. Scheduled reoperations (etappenlavage) for diffuse peritonitis. *Arch Surg* 1986; 121(2):147-152.

Thadepalli H, Mathai D, Scotti R, Bansal MB, Savage E. Ciprofloxacin monotherapy for acute pelvic infections: a comparison with clindamycin plus gentamicin. *Obstet Gynecol* 1991; 78(4):696-702.

Trenholme GM, Schmitt BA, Spear J, Gvazdinskas LC, Levin S. Randomized study of intravenous/oral ciprofloxacin versus ceftazidime in the treatment of hospital and nursing home patients with lower respiratory tract infections. *Am J Med* 1989; 87(5A):116S-118S.

Tse CS, Madura AJ, Bates P. How effective are antibiotic streamlining programs in reducing length of stay and cutting hospital costs? *Hosp Formul* 1993; 28(10):868-870.

Tuset M, Gómez B, Codina C, Trilla A, Fos S, Camacho C et al. Influencia del Servicio de Farmacia en el cambio de terapia antibiótica intravenosa a oral. *Farm Hosp* 1995; 19(4):193-198.

Underhill EH. Why IV antibiotics? *Eur Hosp Pharm* , 155-159. 1995.
Ref Type: Generic

Vallejo C, Caballero MD, Garcia-Sanz R, Hernandez JM, Vazquez L, Canizo MC et al. Sequential intravenous-oral ciprofloxacin plus amoxicillin/clavulanic acid shortens hospital stay in infected non severe neutropenic patients. *Hematol Cell Ther* 1997; 39(5):223-227.

Van den BP, Vondra V, Vogel F, Schlaeffer F, Staley H, Holmes C. Sequential therapy with cefuroxime followed by cefuroxime axetil in community-acquired pneumonia. *Chest* 1997; 112(2):406-415.

Vogel F. Intravenous/oral sequential therapy in patients hospitalised with community-acquired pneumonia: which patients, when and what agents? *Drugs* 2002; 62(2):309-317.

Vogel F. Sequential therapy in the hospital management of lower respiratory infections. *Am J Med* 1995; 99(6B):14S-19S.

Vogel F. [Treatment of lower respiratory tract infections including pneumonia. Comparative study with i.v. cefotaxime/oral cefixime versus parenteral cefotaxime]. *Fortschr Med* 1994; 112(28):395-398.

Vogel F, Droszcz W, Vondra V, Reisenberg K, Marr C, Staley H. Sequential therapy with cefuroxime followed by cefuroxime axetil in acute exacerbations of chronic bronchitis. *J Antimicrob Chemother* 1997; 40(6):863-871.

Vogtlander NP, Van Kasteren ME, Natsch S, Kullberg BJ, Hekster YA, Van Der Meer JW. Improving the process of antibiotic therapy in daily practice: interventions to optimize timing, dosage adjustment to renal function, and switch therapy. *Arch Intern Med* 2004; 164(11):1206-1212.

von G, V, Amos V, Sidler AL, Beney J, Troillet N, Reymond JP. Hospital pharmacists' reinforcement of guidelines for switching from parenteral to oral antibiotics: a pilot study. *Pharm World Sci* 2003; 25(2):52-55.

Wacha H, Linder MM, Feldmann V, Wesch G, Gundlach E, Steifesand RA. Mannheim peritonitis index-prediction of risk of death from peritonitis: construction of a statistical and validation of an empirically based index. *Theoret Surg* 1987; 1:69-77.

Wacha H, Warren B, Bassaris H, Nikolaidis P. Comparison of sequential intravenous/oral ciprofloxacin plus metronidazole with intravenous ceftriaxone plus metronidazole for treatment of complicated intra-abdominal infections. *Surg Infect (Larchmt)* 2006; 7(4):341-354.

Walters DJ, Solomkin JS, Paladino JA. Cost effectiveness of ciprofloxacin plus metronidazole versus imipenem-cilastatin in the treatment of intra-abdominal infections. *Pharmacoeconomics* 1999; 16(5 Pt 2):551-561.

Weingarten SR, Riedinger MS, Hobson P, Noah MS, Johnson B, Giugliano G et al. Evaluation of a pneumonia practice guideline in an interventional trial. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153(3):1110-1115.

Whittaker J, Tehan S. Augmentin (intravenous then oral) compared with cefuroxime followed by cephalexin for chest infections in hospitalised patients. *J Drug Dev* 1989; 2(Suppl 1):71-77.

Wilson R, Langan C, Ball P, Bateman K, Pypstra R. Oral gemifloxacin once daily for 5 days compared with sequential therapy with i.v. ceftriaxone/oral cefuroxime (maximum of 10 days) in the treatment of hospitalized patients with acute exacerbations of chronic bronchitis. *Respir Med* 2003; 97(3):242-249.

Wolfson JS, Hooper DC. Fluoroquinolone antimicrobial agents. *Clin Microbiol Rev* 1989; 2(4):378-424.

Wong-Beringer A, Nguyen KH, Razeghi J. Implementing a program for switching from i.v. to oral antimicrobial therapy. *Am J Health Syst Pharm* 2001; 58(12):1146-1149.

Yogev R, Patterson LE, Kaplan SL, Adler S, Morfin MR, Martin A et al. Linezolid for the treatment of complicated skin and skin structure infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22(9 Suppl):S172-S177.

Zamin MT, Pitre MM, Conly JM. Development of an intravenous-to-oral route conversion program for antimicrobial therapy at a Canadian tertiary care health facility. *Ann Pharmacother* 1997; 31(5):564-570.

Zervos M, Mandell LA, Vrooman PS, Andrews CP, McIvor A, Abdulla RH et al. Comparative efficacies and tolerabilities of intravenous azithromycin plus ceftriaxone and intravenous levofloxacin with step-down oral therapy for hospitalized patients with moderate to severe community-acquired pneumonia. *Treat Respir Med* 2004; 3(5):329-336.

12.2. Índice bibliográfico por orden de aparición

- (1) Gonzales R, Malone DC, Maselli JH, Sande MA. Excessive antibiotic use for acute respiratory infections in the United States. *Clin Infect Dis* 2001; 33(6):757-762.
- (2) Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest* 2000; 118(1):146-155.
- (3) Ibrahim EH, Ward S, Sherman G, Schaiff R, Fraser VJ, Kollef MH. Experience with a clinical guideline for the treatment of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2001; 29(6):1109-1115.
- (4) Pestotnik SL. Expert clinical decision support systems to enhance antimicrobial stewardship programs: insights from the society of infectious diseases pharmacists. *Pharmacotherapy* 2005; 25(8):1116-1125.
- (5) Lopez-Medrano F, San JR, Serrano O, Chaves F, Lumbreras C, Lizasoain M et al. [Impact of a non-compulsory antibiotic control program (PACTA): cost reductions and decreases in some nosocomial infections]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005; 23(4):186-190.
- (6) Paterson DL. The role of antimicrobial management programs in optimizing antibiotic prescribing within hospitals. *Clin Infect Dis* 2006; 42 Suppl 2:S90-S95.
- (7) Kunin CM, Tupasi T, Craig WA. Use of antibiotics. A brief exposition of the problem and some tentative solutions. *Ann Intern Med* 1973; 79(4):555-560.
- (8) Maki DG, Schuna AA. A study of antimicrobial misuse in a university hospital. *Am J Med Sci* 1978; 275(3):271-282.
- (9) Owens RC, Jr., Fraser GL, Stogsdill P. Antimicrobial stewardship programs as a means to optimize antimicrobial use. Insights from the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Pharmacotherapy* 2004; 24(7):896-908.
- (10) Col NF, O'Connor RW. Estimating worldwide current antibiotic usage: report of Task Force 1. *Rev Infect Dis* 1987; 9 Suppl 3:S232-S243.
- (11) Barriere SL. Cost-containment of antimicrobial therapy. *Drug Intell Clin Pharm* 1985; 19(4):278-281.
- (12) Shlaes DM, Gerding DN, John JF, Jr., Craig WA, Bornstein DL, Duncan RA et al. Society for Healthcare Epidemiology of America and Infectious Diseases Society of America Joint Committee on the Prevention of Antimicrobial Resistance: guidelines for the prevention of antimicrobial resistance in hospitals. *Clin Infect Dis* 1997; 25(3):584-599.
- (13) Lawton RM, Fridkin SK, Gaynes RP, McGowan JE, Jr. Practices to improve antimicrobial use at 47 US hospitals: the status of the 1997 SHEA/IDSA

- position paper recommendations. Society for Healthcare Epidemiology of America/Infectious Diseases Society of America. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000; 21(4):256-259.
- (14) Gould IM. Control of antibiotic use in the United Kingdom. *J Antimicrob Chemother* 1988; 22(4):395-397.
- (15) Anónimo. Hospital antibiotic control measures in the UK. Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemother* 1994; 34(1):21-42.
- (16) John JF, Jr., Fishman NO. Programmatic role of the infectious diseases physician in controlling antimicrobial costs in the hospital. *Clin Infect Dis* 1997; 24(3):471-485.
- (17) Dunn AS, Peterson KL, Schechter CB, Rabito P, Gotlin AD, Smith LG. The utility of an in-hospital observation period after discontinuing intravenous antibiotics. *Am J Med* 1999; 106(1):6-10.
- (18) Paladino JA. Pharmacoeconomics of antimicrobial therapy. *Am J Health Syst Pharm* 1999; 56(22 Suppl 3):S25-S28.
- (19) Jewesson PT. Pharmaceutical, pharmacokinetic and other considerations for intravenous to oral stepdown therapy. *Can J Infect Dis* 6, 11-6A. 1995. Ref Type: Generic
- (20) Quintiliani R, Nightingale CH, . Transitional antibiotic therapy. *Infect Dis Clin Pract* 3, S161-167. 1994. Ref Type: Generic
- (21) Rodvold KA. Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations for antimicrobial use. *Infect Med* 12, 16-25A. 1995. Ref Type: Generic
- (22) Craig WA, Andes DR. Parenteral versus oral antibiotic therapy. *Med Clin North Am* 1995; 79(3):497-508.
- (23) Ramirez JA. Switch therapy in community-acquired pneumonia. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1995; 22(1-2):219-223.
- (24) Cunha BA. Intravenous to oral antibiotic switch therapy. *Drugs Today (Barc)* 2001; 37(5):311-319.
- (25) Vogel F. Sequential therapy in the hospital management of lower respiratory infections. *Am J Med* 1995; 99(6B):14S-19S.
- (26) Underhill EH. Why IV antibiotics? *Eur Hosp Pharm* , 155-159. 1995. Ref Type: Generic
- (27) Quintiliani R, Cooper BW, Briceland LL, Nightingale CH. Economic impact of streamlining antibiotic administration. *Am J Med* 1987; 82(4A):391-394.

- (28) Briceland LL, Nightingale CH, Quintiliani R, Cooper BW, Smith KS. Antibiotic streamlining from combination therapy to monotherapy utilizing an interdisciplinary approach. *Arch Intern Med* 1988; 148(9):2019-2022.
- (29) Tse CS, Madura AJ, Bates P. How effective are antibiotic streamlining programs in reducing length of stay and cutting hospital costs? *Hosp Formul* 1993; 28(10):868-870.
- (30) Nathwani D, Tillotson G, Davey P. Sequential antimicrobial therapy--the role of quinolones. *J Antimicrob Chemother* 1997; 39(4):441-446.
- (31) Jewesson P. Cost-effectiveness and value of an IV switch. *Pharmacoeconomics* 1994; 5(Suppl 2):20-26.
- (32) Frighetto L, Nickoloff D, Martinusen SM, Mamdani FS, Jewesson PJ. Intravenous-to-oral stepdown program: four years of experience in a large teaching hospital. *Ann Pharmacother* 1992; 26(11):1447-1451.
- (33) Przybylski KG, Rybak MJ, Martin PR, Weingarten CM, Zaran FK, Stevenson JG et al. A pharmacist-initiated program of intravenous to oral antibiotic conversion. *Pharmacotherapy* 1997; 17(2):271-276.
- (34) Siegel RE, Halpern NA, Almenoff PL, Lee A, Cashin R, Greene JG. A prospective randomized study of inpatient iv. antibiotics for community-acquired pneumonia. The optimal duration of therapy. *Chest* 1996; 110(4):965-971.
- (35) Barlett JG, Dowell SF, Mandell LA, File TM, Musher DM, Fine MJ. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 31, 347-382. 2000. Ref Type: Generic
- (36) Ramirez JA, Srinath L, Ahkee S, Huang A, Raff MJ. Early switch from intravenous to oral cephalosporins in the treatment of hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 1995; 155(12):1273-1276.
- (37) Hitt CM, Nightingale CH, Quintiliani R, Nicolau DP. Streamlining antimicrobial therapy for lower respiratory tract infections. *Clin Infect Dis* 1997; 24 Suppl 2:S231-S237.
- (38) Conort O, Gabardi S, Didier MP, Hazebroucq G, Cariou A. Intravenous to oral conversion of fluoroquinolones: knowledge versus clinical practice patterns. *Pharm World Sci* 24[2], 67-70. 2002. Ref Type: Generic
- (39) Fine MJ, Medsger AR, Stone RA, Marrie TJ, Coley CM, Singer DE et al. The hospital discharge decision for patients with community-acquired pneumonia. Results from the Pneumonia Patient Outcomes Research Team cohort study. *Arch Intern Med* 1997; 157(1):47-56.

- (40) Ivey MF. Re-engineering for dramatic improvement in the medication-use process. *Am J Health Syst Pharm* 1995; 52(23):2681-2685.
- (41) Frampton JE, McTavish D. Ranitidine: a pharmaco-economic evaluation of its use in acid-related disorders. *Pharmacoeconomics* 1994; 6(1):57-89.
- (42) Cohen MR. Unnecessary intravenous therapy? *Hosp Pharm* 28, 7. 1993. Ref Type: Generic
- (43) Parker SE, Davey PG. Pharmacoeconomics of intravenous drug administration. *Pharmacoeconomics* 1992; 1(2):103-115.
- (44) Martinez MJ, Freire A, Castro I, Inaraja MT, Ortega A, Del C, V et al. Clinical and economic impact of a pharmacist-intervention to promote sequential intravenous to oral clindamycin conversion. *Pharm World Sci* 2000; 22(2):53-58.
- (45) Cohen MR. Important news! IV route not needed to justify hospitalization for antibiotics. *Hosp Pharm* 28, 946. 1993. Ref Type: Generic
- (46) Paladino JA, Sperry HE, Backes JM, Gelber JA, Serrienne DJ, Cumbo TJ et al. Clinical and economic evaluation of oral ciprofloxacin after an abbreviated course of intravenous antibiotics. *Am J Med* 1991; 91(5):462-470.
- (47) Jensen KM, Paladino JA. Cost-effectiveness of abbreviating the duration of intravenous antibacterial therapy with oral fluoroquinolones. *Pharmacoeconomics* 1997; 11(1):64-74.
- (48) Hendrickson JR, North DS. Pharmacoeconomic benefit of antibiotic step-down therapy: converting patients from intravenous ceftriaxone to oral cefpodoxime proxetil. *Ann Pharmacother* 1995; 29(6):561-565.
- (49) Martinez MJ, Castro I, Inaraja MT, Cuiña JR, Freire A, Rodríguez I. Análisis Coste / Efectividad de la implantación de un programa de terapia secuencial con antibióticos. *Farm Hosp* 21[2], 99-110. 1997. Ref Type: Generic
- (50) Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A, Bass JB, Broughton WA, Campbell GD et al. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163(7):1730-1754.
- (51) MacGregor RR, Graziani AL. Oral administration of antibiotics: a rational alternative to the parenteral route. *Clin Infect Dis* 1997; 24(3):457-467.
- (52) Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis* 1998; 26(1):1-10.
- (53) Forrest A, Nix DE, Ballow CH, Goss TF, Birmingham MC, Schentag JJ. Pharmacodynamics of intravenous ciprofloxacin in seriously ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37(5):1073-1081.

- (54) Carratala J, Fernandez-Sabe N, Ortega L, Castellsague X, Roson B, Dorca J et al. Outpatient care compared with hospitalization for community-acquired pneumonia: a randomized trial in low-risk patients. *Ann Intern Med* 2005; 142(3):165-172.
- (55) Nightingale CH, Gousse GC. Streamlining antibiotic therapy with oral quinolones: A commentary for P&T Committee members. *Hosp Formul* 1988; 23(Suppl B):32-37.
- (56) Thadepalli H, Mathai D, Scotti R, Bansal MB, Savage E. Ciprofloxacin monotherapy for acute pelvic infections: a comparison with clindamycin plus gentamicin. *Obstet Gynecol* 1991; 78(4):696-702.
- (57) Glemaud I. Use of a physician order entry system to identify opportunities for intravenous to oral levofloxacin conversion. *Am J Health Syst Pharm* 2000; 57 Suppl 3:S14-S16.
- (58) Kuti JL, Le TN, Nightingale CH, Nicolau DP, Quintiliani R. Pharmacoeconomics of a pharmacist-managed program for automatically converting levofloxacin route from i.v. to oral. *Am J Health Syst Pharm* 2002; 59(22):2209-2215.
- (59) Kim HK, Alman B, Cole WG. A shortened course of parenteral antibiotic therapy in the management of acute septic arthritis of the hip. *J Pediatr Orthop* 2000; 20(1):44-47.
- (60) Skoutelis AT, Gogos CA, Maraziotis TE, Bassaris HP. Management of brain abscesses with sequential intravenous/oral antibiotic therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000; 19(5):332-335.
- (61) Khan FA, Basir R. Sequential intravenous-oral administration of ciprofloxacin vs ceftazidime in serious bacterial respiratory tract infections. *Chest* 1989; 96(3):528-537.
- (62) Menon L, Ernst JA, Sy ER, Flores D, Pacia A, Lorian V. Sequential intravenous/oral ciprofloxacin compared with intravenous ceftazidime in the treatment of serious lower respiratory tract infections. *Am J Med* 1989; 87(5A):119S-120S.
- (63) Haddow A, Greene S, Heinz G, Wantuck D. Ciprofloxacin (intravenous/oral) versus ceftazidime in lower respiratory tract infections. *Am J Med* 1989; 87(5A):113S-115S.
- (64) Trenholme GM, Schmitt BA, Spear J, Gvazdinskas LC, Levin S. Randomized study of intravenous/oral ciprofloxacin versus ceftazidime in the treatment of hospital and nursing home patients with lower respiratory tract infections. *Am J Med* 1989; 87(5A):116S-118S.
- (65) Johnson RH, Levine S, Traub SL, Echols RM, Haverstock D, Arnold E et al. Sequential intravenous/oral ciprofloxacin compared with parenteral ceftriaxone in the treatment of hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Infect Dis Clin Pract* 1996; 5:265-272.

- (66) Rhew DC, Hackner D, Henderson L, Ellrodt AG, Weingarten SR. The clinical benefit of in-hospital observation in 'low-risk' pneumonia patients after conversion from parenteral to oral antimicrobial therapy. *Chest* 1998; 113(1):142-146.
- (67) Weingarten SR, Riedinger MS, Hobson P, Noah MS, Johnson B, Giugliano G et al. Evaluation of a pneumonia practice guideline in an interventional trial. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153(3):1110-1115.
- (68) Castro-Guardiola A, Viejo-Rodriguez AL, Soler-Simon S, rmengou-Arxe A, Bisbe-Company, Penarroja-Matutano G et al. Efficacy and safety of oral and early-switch therapy for community-acquired pneumonia: a randomized controlled trial. *Am J Med* 2001; 111(5):367-374.
- (69) File TM, Jr., Segreti J, Dunbar L, Player R, Kohler R, Williams RR et al. A multicenter, randomized study comparing the efficacy and safety of intravenous and/or oral levofloxacin versus ceftriaxone and/or cefuroxime axetil in treatment of adults with community-acquired pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41(9):1965-1972.
- (70) Ramirez JA, Vargas S, Ritter GW, Brier ME, Wright A, Smith S et al. Early switch from intravenous to oral antibiotics and early hospital discharge: a prospective observational study of 200 consecutive patients with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 1999; 159(20):2449-2454.
- (71) Erard V, Lamy O, Bochud PY, Bille J, Cometta A, Calandra T. Full-course oral levofloxacin for treatment of hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004; 23(2):82-88.
- (72) Zervos M, Mandell LA, Vrooman PS, Andrews CP, Mclvor A, Abdulla RH et al. Comparative efficacies and tolerabilities of intravenous azithromycin plus ceftriaxone and intravenous levofloxacin with step-down oral therapy for hospitalized patients with moderate to severe community-acquired pneumonia. *Treat Respir Med* 2004; 3(5):329-336.
- (73) Frei CR, Restrepo MI, Mortensen EM, Burgess DS. Impact of guideline-concordant empiric antibiotic therapy in community-acquired pneumonia. *Am J Med* 2006; 119(10):865-871.
- (74) Gaut PL, Carron WC, Ching WT, Meyer RD. Intravenous/oral ciprofloxacin therapy versus intravenous ceftazidime therapy for selected bacterial infections. *Am J Med* 1989; 87(5A):169S-175S.
- (75) Peacock JE, Jr., Pegram PS, Weber SF, Leone PA. Prospective, randomized comparison of sequential intravenous followed by oral ciprofloxacin with intravenous ceftazidime in the treatment of serious infections. *Am J Med* 1989; 87(5A):185S-190S.
- (76) Bassaris H, Akalin E, Calangu S, Kitzes R, Kosmidis J, Milicevic M et al. A randomised, multinational study with sequential therapy comparing ciprofloxacin twice daily and ofloxacin once daily. *Infection* 1995; 23(4):227-233.

- (77) Ahkee S, Smith S, Newman D, Ritter W, Burke J, Ramirez JA. Early switch from intravenous to oral antibiotics in hospitalized patients with infections: a 6-month prospective study. *Pharmacotherapy* 1997; 17(3):569-575.
- (78) Salewski E, Bassaris HP, Calangu S, Kitzes R, Kosmidis J, Raz R et al. Cost-minimisation analysis of sequential treatment with ofloxacin or ciprofloxacin in hospitalised patients. *Pharmacoeconomics* 1997; 11(4):359-366.
- (79) Krumpel PE, Cohn S, Garreltes J, Ramirez J, Coulter H, Haverstock D et al. Intravenous and oral mono- or combination-therapy in the treatment of severe infections: ciprofloxacin versus standard antibiotic therapy. Ciprofloxacin Study Group. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43 Suppl A:117-128.
- (80) Cox CE. Sequential intravenous and oral ciprofloxacin versus intravenous ceftazidime in the treatment of complicated urinary tract infections. *Am J Med* 1989; 87(5A):157S-159S.
- (81) Peters HJ. Sequential therapy with ofloxacin in complicated urinary tract infections: a randomized comparative study with ciprofloxacin. *Infection* 1992; 20(3):172-173.
- (82) Mombelli G, Pezzoli R, Pinoja-Lutz G, Monotti R, Marone C, Francioli M. Oral vs intravenous ciprofloxacin in the initial empirical management of severe pyelonephritis or complicated urinary tract infections: a prospective randomized clinical trial. *Arch Intern Med* 1999; 159(1):53-58.
- (83) Gentry LO, Koshdel A. Intravenous/oral ciprofloxacin versus intravenous ceftazidime in the treatment of serious gram-negative infections of the skin and skin structure. *Am J Med* 1989; 87(5A):132S-135S.
- (84) Del Rosal PL, Del Rosal LL, Riosvelasco CA, Nesbitt FC, Alanis VS. Prospective, controlled, randomized, non-blind comparison of intravenous/oral ciprofloxacin with intravenous ceftazidime in the treatment of severe surgical infections. *Am J Med* 1989; 87(5A):183S-184S.
- (85) Solomkin JS, Reinhart HH, Dellinger EP, Bohnen JM, Rotstein OD, Vogel SB et al. Results of a randomized trial comparing sequential intravenous/oral treatment with ciprofloxacin plus metronidazole to imipenem/cilastatin for intra-abdominal infections. The Intra-Abdominal Infection Study Group. *Ann Surg* 1996; 223(3):303-315.
- (86) Solomkin JS, Dellinger EP, Bohnen JM, Rostein OD. The role of oral antimicrobials for the management of intra-abdominal infections. *New Horiz* 1998; 6(2 Suppl):S46-S52.
- (87) Walters DJ, Solomkin JS, Paladino JA. Cost effectiveness of ciprofloxacin plus metronidazole versus imipenem-cilastatin in the treatment of intra-abdominal infections. *Pharmacoeconomics* 1999; 16(5 Pt 2):551-561.
- (88) Cohn SM, Lipsett PA, Buchman TG, Cheadle WG, Milsom JW, O'Marro S et al. Comparison of intravenous/oral ciprofloxacin plus metronidazole versus

- piperacillin/tazobactam in the treatment of complicated intraabdominal infections. *Ann Surg* 2000; 232(2):254-262.
- (89) Angeli P, Guarda S, Fasolato S, Miola E, Craighero R, Piccolo F et al. Switch therapy with ciprofloxacin vs. intravenous ceftazidime in the treatment of spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis: similar efficacy at lower cost. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23(1):75-84.
- (90) Wacha H, Warren B, Bassaris H, Nikolaidis P. Comparison of sequential intravenous/oral ciprofloxacin plus metronidazole with intravenous ceftriaxone plus metronidazole for treatment of complicated intra-abdominal infections. *Surg Infect (Larchmt)* 2006; 7(4):341-354.
- (91) Crombleholme WR, Schachter J, Ohm-Smith M, Luft J, Whidden R, Sweet RL. Efficacy of single-agent therapy for the treatment of acute pelvic inflammatory disease with ciprofloxacin. *Am J Med* 1989; 87(5A):142S-147S.
- (92) modio-Groton M, Madu A, Madu CN, Briceland LL, Seligman M, McMaster P et al. Sequential parenteral and oral ciprofloxacin regimen versus parenteral therapy for bacteremia: a pharmaco-economic analysis. *Ann Pharmacother* 1996; 30(6):596-602.
- (93) Bailey RR, Begg EJ, Smith AH, Robson RA, Lynn KL, Chambers ST et al. Prospective, randomized, controlled study comparing two dosing regimens of gentamicin/oral ciprofloxacin switch therapy for acute pyelonephritis. *Clin Nephrol* 1996; 46(3):183-186.
- (94) Vallejo C, Caballero MD, Garcia-Sanz R, Hernandez JM, Vazquez L, Canizo MC et al. Sequential intravenous-oral ciprofloxacin plus amoxicillin/clavulanic acid shortens hospital stay in infected non severe neutropenic patients. *Hematol Cell Ther* 1997; 39(5):223-227.
- (95) Grasela TH, Jr., Paladino JA, Schentag JJ, Huepenbecker D, Rybacki J, Purcell JB et al. Clinical and economic impact of oral ciprofloxacin as follow-up to parenteral antibiotics. *DICP* 1991; 25(7-8):857-862.
- (96) Allen B, Naismith NW, Manser AJ, Moulds RFW. A campaign to improve the timing of conversion from intravenous to oral administration of antibiotics. *Aust J Hosp Pharm* 1992; 22:343-349.
- (97) Hunter KA, Dormaier GK. Pharmacist-managed intravenous to oral step-down program. *Clin Ther* 1995; 17(3):534-540.
- (98) Tuset M, Gómez B, Codina C, Trilla A, Fos S, Camacho C et al. Influencia del Servicio de Farmacia en el cambio de terapia antibiótica intravenosa a oral. *Farm Hosp* 1995; 19(4):193-198.
- (99) Malfair SC, Frighetto L, Nickoloff DM, Martinusen SM, Jewesson PJ. Evaluation of the use of cefuroxime and cefuroxime axetil in an intravenous-oral stepdown program. *Ann Pharmacother* 1996; 30(4):337-342.

- (100) Bailey TC, Ritchie DJ, McMullin ST, Kahn M, Reichley RM, Casabar E et al. A randomized, prospective evaluation of an interventional program to discontinue intravenous antibiotics at two tertiary care teaching institutions. *Pharmacotherapy* 1997; 17(2):277-281.
- (101) Zamin MT, Pitre MM, Conly JM. Development of an intravenous-to-oral route conversion program for antimicrobial therapy at a Canadian tertiary care health facility. *Ann Pharmacother* 1997; 31(5):564-570.
- (102) Laing RB, Mackenzie AR, Shaw H, Gould IM, Douglas JG. The effect of intravenous-to-oral switch guidelines on the use of parenteral antimicrobials in medical wards. *J Antimicrob Chemother* 1998; 42(1):107-111.
- (103) Feagan BG. A controlled trial of a critical pathway for treating community-acquired pneumonia: the CAPITAL study. *Community-Acquired Pneumonia Intervention Trial Assessing Levofloxacin*. *Pharmacotherapy* 2001; 21(7 Pt 2):89S-94S.
- (104) Cobo Reinoso J, Oliva Domínguez J, Soler Vigil M, Martínez Beltran J, Pedraza Cezón L, Moreno Guillén S. Evaluación de un programa de asesoría en terapia antibiótica. *Rev Clin Esp* 2002; 202(2):78-83.
- (105) von G, V, Amos V, Sidler AL, Beney J, Troillet N, Reymond JP. Hospital pharmacists' reinforcement of guidelines for switching from parenteral to oral antibiotics: a pilot study. *Pharm World Sci* 2003; 25(2):52-55.
- (106) Fischer MA, Solomon DH, Teich JM, Avorn J. Conversion from intravenous to oral medications: assessment of a computerized intervention for hospitalized patients. *Arch Intern Med* 2003; 163(21):2585-2589.
- (107) Vogtlander NP, Van Kasteren ME, Natsch S, Kullberg BJ, Hekster YA, Van Der Meer JW. Improving the process of antibiotic therapy in daily practice: interventions to optimize timing, dosage adjustment to renal function, and switch therapy. *Arch Intern Med* 2004; 164(11):1206-1212.
- (108) Pinteno BM, Delgado SO, Escriva TA, Crespi MM, Ventayol BP, Puigventos LF et al. [A prospective comparative study to assess the impact of pharmaceutical intervention in the promotion of sequential therapy with fluoroquinolones]. *Farm Hosp* 2004; 28(6):419-425.
- (109) McLaughlin CM, Bodasing N, Boyter AC, Fenelon C, Fox JG, Seaton RA. Pharmacy-implemented guidelines on switching from intravenous to oral antibiotics: an intervention study. *QJM* 2005; 98(10):745-752.
- (110) Pablos AI, Escobar I, Albinana S, Serrano O, Ferrari JM, Herreros de TA. Evaluation of an antibiotic intravenous to oral sequential therapy program. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2005; 14(1):53-59.
- (111) Hagaman JT, Yurkowski P, Trott A, Rouan GW. Getting physicians to make "the switch": the role of clinical guidelines in the management of community-acquired pneumonia. *Am J Med Qual* 2005; 20(1):15-21.

- (112) Gobernado M, Salavert M, Santos M, Cantón M, Pastor A, omá E. Quinolonas. In: Prous Science S.A.Barcelona, editor. Antimicrobianos en Medicina. 1999. 383-416.
- (113) Emmerson AM, Jones AM. The quinolones: decades of development and use. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51 Suppl 1:13-20.
- (114) Wolfson JS, Hooper DC. Fluoroquinolone antimicrobial agents. *Clin Microbiol Rev* 1989; 2(4):378-424.
- (115) Blondeau JM. Expanded activity and utility of the new fluoroquinolones: a review. *Clin Ther* 1999; 21(1):3-40.
- (116) Talley JH. Fluoroquinolones. New miracle drugs? *Postgrad Med* 1991; 89(1):101-8, 111.
- (117) Hooper DC. Clinical applications of quinolones. *Biochim Biophys Acta* 1998; 1400(1-3):45-61.
- (118) Jones RN. Perspectives on the development of new antimicrobial agents for resistant gram-positive pathogens. *Braz J Infect Dis* 2000; 4(1):1-8.
- (119) Piddock LJ. New quinolones and gram-positive bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38(2):163-169.
- (120) Appelbaum PC. Quinolone activity against anaerobes. *Drugs* 1999; 58 Suppl 2:60-64.
- (121) Jacobs MR. Activity of quinolones against mycobacteria. *Drugs* 1999; 58 Suppl 2:19-22.
- (122) Kidwai M, Misra P, Kumar R. The fluorinated quinolones. *Curr Pharm Des* 1998; 4(2):101-118.
- (123) Stein GE. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of newer fluoroquinolones. *Clin Infect Dis* 1996; 23 Suppl 1:S19-S24.
- (124) Bauernfeind A. Comparison of the antibacterial activities of the quinolones Bay 12-8039, gatifloxacin (AM 1155), trovafloxacin, clinafloxacin, levofloxacin and ciprofloxacin. *J Antimicrob Chemother* 1997; 40(5):639-651.
- (125) Blondeau JM. A review of the comparative in-vitro activities of 12 antimicrobial agents, with a focus on five new respiratory quinolones'. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43 Suppl B:1-11.
- (126) Kenny GE, Cartwright FD. Susceptibilities of *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, and *Ureaplasma urealyticum* to a new quinolone, trovafloxacin (CP-99,219). *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40(4):1048-1049.

- (127) Stass H, Kubitz D. Pharmacokinetics and elimination of moxifloxacin after oral and intravenous administration in man. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43 Suppl B:83-90.
- (128) Nikaido H, Thanassi DG. Penetration of lipophilic agents with multiple protonation sites into bacterial cells: tetracyclines and fluoroquinolones as examples. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37(7):1393-1399.
- (129) Heaton VJ, Ambler JE, Fisher LM. Potent antipneumococcal activity of gemifloxacin is associated with dual targeting of gyrase and topoisomerase IV, an in vivo target preference for gyrase, and enhanced stabilization of cleavable complexes in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44(11):3112-3117.
- (130) Craig WA, Vogelmann B. The postantibiotic effect. *Ann Intern Med* 1987; 106(6):900-902.
- (131) Pastor A, Canton E, Gobernado M. Efecto postantibiótico (EPA). I. Métodos de estudio y factores influyentes. *Rev Esp Quimioter* 1992; 5:201-210.
- (132) Pastor A, Canton E, Gobernado M. Efecto postantibiótico (EPA). II. Antimicrobianos en que se ha descrito EPA, con especial referencia a las quinolonas. *Rev Esp Quimioter* 1992; 5:212-218.
- (133) Sweetman S. Martindale. The complete drug reference. 34 ed. London. Pharmaceutical Press; 2004.
- (134) Brown DFJ, et al.eds. Levofloxacin: an extended spectrum 4-quinolone agent. *J Antimicrob.Chemother.* 43[Suppl C], 1-90. 1999. Ref Type: Journal (Full)
- (135) Anónimo. Tavanic®. Ficha Técnica. Laboratorio Aventis Pharma 2005.
- (136) Anónimo. Rigoran®. Ficha Técnica. Laboratorios Lesvi 2003.
- (137) Davis R, Markham A, Balfour JA. Ciprofloxacin. An updated review of its pharmacology, therapeutic efficacy and tolerability. *Drugs* 1996; 51(6):1019-1074.
- (138) Nightingale CH. Pharmacokinetic considerations in quinolone therapy. *Pharmacotherapy* 1993; 13(2 Pt 2):34S-38S.
- (139) Anónimo. Ciprofloxacin. DrugDex drug evaluation. MICROMEDEX(R) Healthcare Series Vol 128 expires 6/2006 2006.
- (140) Marangos MN, Skoutelis AT, Nightingale CH, Zhu Z, Psyrogiannis AG, Nicolau DP et al. Absorption of ciprofloxacin in patients with diabetic gastroparesis. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39(9):2161-2163.
- (141) Patel KB, Belliveau PP, Nightingale CH, Nicolau DP, Quintiliani R. Absorption of ciprofloxacin in febrile and afebrile patients. *Int J Antimicrob Agents* 1995; 6:119-122.

- (142) Cohn SM, Cohn KA, Rafferty MJ, Smith AH, Degutis LC, Kowalsky SF et al. Enteric absorption of ciprofloxacin during the immediate postoperative period. *J Antimicrob Chemother* 1995; 36(4):717-721.
- (143) Deppermann KM, Lode H. Fluoroquinolones: interaction profile during enteral absorption. *Drugs* 1993; 45 Suppl 3:65-72.
- (144) Mueller BA, Brierton DG, Abel SR, Bowman L. Effect of enteral feeding with ensure on oral bioavailabilities of ofloxacin and ciprofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38(9):2101-2105.
- (145) MacGowan AP, Bowker KE. Sequential antimicrobial therapy: pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations in sequential therapy. *J Infect* 1998; 37 Suppl 1:30-36.
- (146) Croom KF, Goa KL. Levofloxacin: a review of its use in the treatment of bacterial infections in the United States. *Drugs* 2003; 63(24):2769-2802.
- (147) Furlanut M, Broilo L, Lugatti E, Di QE, Dolcet F, Talmassons G et al. Pharmacokinetic aspects of levofloxacin 500 mg once daily during sequential intravenous/oral therapy in patients with lower respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51(1):101-106.
- (148) Chien SC, Rogge MC, Gisclon LG, Curtin C, Wong F, Natarajan J et al. Pharmacokinetic profile of levofloxacin following once-daily 500-milligram oral or intravenous doses. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41(10):2256-2260.
- (149) Fish DN, Chow AT. The clinical pharmacokinetics of levofloxacin. *Clin Pharmacokinet* 1997; 32(2):101-119.
- (150) Anónimo. Levofloxacin. DrugDex drug evaluation. MICROMEDEX(R) Healthcare Series Vol 128 expires 6/2006 2006.
- (151) Shiba K, Sakai O, Shimada J, Okazaki O, Aoki H, Hokusui H. Effects of antacids, ferrous sulfate, and ranitidine on absorption of DR-3355 in humans. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36(10):2270-2274.
- (152) Nakamura H, Ohtsuka T, Enomoto H, Hasegawa A, Kawana H, Kuriyama T et al. Effect of levofloxacin on theophylline clearance during theophylline and clarithromycin combination therapy. *Ann Pharmacother* 2001; 35(6):691-693.
- (153) Kleinbaum DG, Kupper LL, Morgenstern H. Types of epidemiologic research. In: New York: Van Nostrand Reinhold, editor. *Epidemiologic Research*. 1st ed. 1982. 40-50.
- (154) Vogel F. Intravenous/oral sequential therapy in patients hospitalised with community-acquired pneumonia: which patients, when and what agents? *Drugs* 2002; 62(2):309-317.
- (155) Van den BP, Vondra V, Vogel F, Schlaeffer F, Staley H, Holmes C. Sequential therapy with cefuroxime followed by cefuroxime axetil in community-acquired pneumonia. *Chest* 1997; 112(2):406-415.

- (156) Anónimo. Neumonía de origen comunitario: protocolo de tratamiento. Comisión de Infecciones y Política Antibiótica Hospital Universitario Son Dureta 2006.
- (157) Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987; 40(5):373-383.
- (158) de G, V, Beckerman H, Lankhorst GJ, Bouter LM. How to measure comorbidity. a critical review of available methods. *J Clin Epidemiol* 2003; 56(3):221-229.
- (159) Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13(10):818-829.
- (160) Wacha H, Linder MM, Feldmann V, Wesch G, Gundlach E, Steifesand RA. Mannheim peritonitis index-prediction of risk of death from peritonitis: construction of a statistical and validation of an empirically based index. *Theoret Surg* 1987; 1:69-77.
- (161) Elebute EA, Stoner HB. The grading of sepsis. *Br J Surg* 1983; 70(1):29-31.
- (162) Meakins JL, Solomkin JS, Allo MD, Dellinger EP, Howard RJ, Simmons RL. A proposed classification of intra-abdominal infections. Stratification of etiology and risk for future therapeutic trials. *Arch Surg* 1984; 119(12):1372-1378.
- (163) Teichmann W, Wittmann DH, Andreone PA. Scheduled reoperations (etappenlavage) for diffuse peritonitis. *Arch Surg* 1986; 121(2):147-152.
- (164) Cooke J, Cairns CJ, Tillotson GS, Conner S, Lewin SK, Nicholls J et al. Comparative clinical, microbiologic, and economic audit of the use of oral ciprofloxacin and parenteral antimicrobials. *Ann Pharmacother* 1993; 27(6):785-789.
- (165) Partsch DJ, Paladino JA. Cost-effectiveness comparison of sequential ofloxacin versus standard switch therapy. *Ann Pharmacother* 1997; 31(10):1137-1145.
- (166) Davey P. Cost effectiveness of quinolones in hospitals and the community. *Drugs* 1999; 58 Suppl 2:71-77.
- (167) Ehrenkranz NJ, Nerenberg DE, Shultz JM, Slater KC. Intervention to discontinue parenteral antimicrobial therapy in patients hospitalized with pulmonary infections: effect on shortening patient stay. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1992; 13(1):21-32.
- (168) Janknegt R, Van Der Meer JW. Sequential therapy with intravenous and oral cephalosporins. *J Antimicrob Chemother* 1994; 33(1):169-177.
- (169) Mandell LA. Sequential antibiotic therapy: effective cost management and patient care. *Can J Infect Dis* 1995; 6:306-315.

- (170) Sevinc F, Prins JM, Koopmans RP, Langendijk PN, Bossuyt PM, Dankert J et al. Early switch from intravenous to oral antibiotics: guidelines and implementation in a large teaching hospital. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43(4):601-606.
- (171) Quintiliani R, Nightingale CH, Crowe HM, Cooper BW, Bartlett RC, Gousse G. Strategic antibiotic decision-making at the formulary level. *Rev Infect Dis* 1991; 13 Suppl 9:S770-S777.
- (172) Fok MC, Kanji Z, Mainra R, Boldt M. Characterizing and developing strategies for the treatment of community-acquired pneumonia at a community hospital. *Can Respir J* 2002; 9(4):247-252.
- (173) Al-Eidan FA, McElroy JC, Scott MG, Kearney MP, Troughton KE, Jenkins J. Sequential antimicrobial therapy: treatment of severe lower respiratory tract infections in children. *J Antimicrob Chemother* 1999; 44(5):709-715.
- (174) Ramirez JA, Bordon J. Early switch from intravenous to oral antibiotics in hospitalized patients with bacteremic community-acquired *Streptococcus pneumoniae* pneumonia. *Arch Intern Med* 2001; 161(6):848-850.
- (175) Wong-Beringer A, Nguyen KH, Razeghi J. Implementing a program for switching from i.v. to oral antimicrobial therapy. *Am J Health Syst Pharm* 2001; 58(12):1146-1149.
- (176) Llopis Salvia P, Real Soler JV, Pérez Ruixo JJ, Jiménez Torres NV. Programa de Farmacoterapia Secuencial centrado en Ranitidina y Omeprazol. *Farm Hosp* 1997; 21(6):309-315.
- (177) Rhew DC, Tu GS, Ofman J, Henning JM, Richards MS, Weingarten SR. Early switch and early discharge strategies in patients with community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2001; 161(5):722-727.
- (178) Omidvari K, de Boisblanc BP, Karam G, Nelson S, Haponik E, Summer W. Early transition to oral antibiotic therapy for community-acquired pneumonia: duration of therapy, clinical outcomes, and cost analysis. *Respir Med* 1998; 92(8):1032-1039.
- (179) Ramirez JA. Antibiotic streamlining: development and justification of an antibiotic streamlining program. *Pharm Pract Manage Q* 1996; 16:19-24.
- (180) Norrby SR. Pharmacoeconomic studies on antibiotics: current controversies. *Pharmacoeconomics* 1994; 5(4):274-277.
- (181) Nathwani D, Davey P. Strategies to rationalize sepsis management--a review of 4 years' experience in Dundee. *J Infect* 1998; 37 Suppl 1:10-17.
- (182) Cairns C. Implementation of sequential therapy programmes--a pharmacist's view. *J Infect* 1998; 37 Suppl 1:55-59.

- (183) Ramirez JA. Switch therapy with beta-lactam/beta-lactamase inhibitors in patients with community-acquired pneumonia. *Ann Pharmacother* 1998; 32(1):S22-S26.
- (184) Buchi W, Casey PA. Experience with parenteral and sequential parenteral-oral amoxicillin/clavulanate (augmentin) in hospitalized patients. *Infection* 1988; 16(5):306-312.
- (185) el Filali KM, el MN, el KH, Hajji M, Benbachir M, Himmich H. [Effectiveness and tolerance of amoxicillin/clavulanic acid ("Augmentin") in intravenous injections in adults]. *Pharmatherapeutica* 1989; 5(5):329-337.
- (186) Whittaker J, Tehan S. Augmentin (intravenous then oral) compared with cefuroxime followed by cephalexin for chest infections in hospitalised patients. *J Drug Dev* 1989; 2(Suppl 1):71-77.
- (187) Reginer B. Etude comparative du céfixime en relais oral de la ceftriaxone intraveineuse versus ceftriaxone seule dans le traitement des infections urinaires hautes sévères. *Presse Med* 1989; 18:1617-1621.
- (188) Khajotia R, Drlicek M, Vetter N. A comparative study of ofloxacin and amoxycillin/clavulanate in hospitalized patients with lower respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother* 1990; 26 Suppl D:83-91.
- (189) Britton M. A comparative study of iv cefuroxime followed by cefuroxime axetil versus Augmentin (iv then oral) in the treatment of lower respiratory tract infections. Seventh Mediterranean Congress of Chemotherapy, Barcelona, Spain 1990.
- (190) Landers DV, Wolner-Hanssen P, Paavonen J, Thorpe E, Kiviat N, Ohm-Smith M et al. Combination antimicrobial therapy in the treatment of acute pelvic inflammatory disease. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164(3):849-858.
- (191) Feist H. Sequential therapy with i.v. and oral ofloxacin in lower respiratory tract infections: a comparative study. *Infection* 1991; 19 Suppl 7:S380-S383.
- (192) Lentino JR, Augustinsky JB, Weber TM, Pachucki CT. Therapy of serious skin and soft tissue infections with ofloxacin administered by intravenous and oral route. *Chemotherapy* 1991; 37(1):70-76.
- (193) Khajotia RR, Vetter N, Harazin H. Ofloxacin in the treatment of lower respiratory tract infections: report of a prospective, comparative trial. *Clin Ther* 1991; 13(4):460-466.
- (194) Kastanakis S. A comparative study of amoxicillin-clavulanic acid (iv and oral) versus iv cefuroxime, followed by cefuroxime axetil in the treatment of lower respiratory tract infections. Seventeenth International Congress of Chemotherapy, Berlin, Germany 1991.
- (195) Brambilla C, Kastanakis S, Knight S, Cunningham K. Cefuroxime and cefuroxime axetil versus amoxicillin plus clavulanic acid in the treatment of

- lower respiratory tract infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992; 11(2):118-124.
- (196) Kohl FV. A multicentre clinical trial to compare 2 antibiotic regimens in patients with lower respiratory tract infections: cefuroxime iv followed by cefuroxime axetil orally versus cefotiam iv. Eight Mediterranean Congress of Chemotherapy, Athens, Greece 1992; Abstract 160.
- (197) Gentry LO, Rodriguez-Gomez G, Kohler R, Khan FA, Rytel MW. Parenteral followed by oral ofloxacin for nosocomial pneumonia and community-acquired pneumonia requiring hospitalization. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145:31-35.
- (198) Heppt W, Lutz H. Clinical experiences with ofloxacin sequential therapy in chronic ear infections. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1993; 250 Suppl 1:S19-S21.
- (199) Gelfand MS, Simmons BP, Craft RB, Grogan J, Amarshi N. A sequential study of intravenous and oral fleroxacin in the treatment of complicated urinary tract infection. *Am J Med* 1993; 94(3A):126S-130S.
- (200) Dagan R, Syrogiannopoulos G, Ashkenazi S, Engelhard D, Einhorn M, Gatzola-Karavelli M et al. Parenteral-oral switch in the management of paediatric pneumonia. *Drugs* 1994; 47 Suppl 3:43-51.
- (201) Vogel F. [Treatment of lower respiratory tract infections including pneumonia. Comparative study with i.v. cefotaxime/oral cefixime versus parenteral cefotaxime]. *Fortschr Med* 1994; 112(28):395-398.
- (202) Chan R, Hemeryck L, O'Regan M, Clancy L, Feely J. Oral versus intravenous antibiotics for community acquired lower respiratory tract infection in a general hospital: open, randomised controlled trial. *BMJ* 1995; 310(6991):1360-1362.
- (203) Vogel F, Droszcz W, Vondra V, Reisenberg K, Marr C, Staley H. Sequential therapy with cefuroxime followed by cefuroxime axetil in acute exacerbations of chronic bronchitis. *J Antimicrob Chemother* 1997; 40(6):863-871.
- (204) Beumont M, Schuster MG. Is an observation period necessary after intravenous antibiotics are changed to oral administration? *Am J Med* 1999; 106(1):114-116.
- (205) Swiontkowski MF, Hanel DP, Vedder NB, Schwappach JR. A comparison of short- and long-term intravenous antibiotic therapy in the postoperative management of adult osteomyelitis. *J Bone Joint Surg Br* 1999; 81(6):1046-1050.
- (206) Plouffe J, Schwartz DB, Kolokathis A, Sherman BW, Arnow PM, Gezon JA et al. Clinical efficacy of intravenous followed by oral azithromycin monotherapy in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. The Azithromycin Intravenous Clinical Trials Group. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44(7):1796-1802.

- (207) Paganini HR, Sarkis CM, De Martino MG, Zubizarreta PA, Casimir L, Fernandez C et al. Oral administration of cefixime to lower risk febrile neutropenic children with cancer. *Cancer* 2000; 88(12):2848-2852.
- (208) Shenep JL, Flynn PM, Baker DK, Hetherington SV, Hudson MM, Hughes WT et al. Oral cefixime is similar to continued intravenous antibiotics in the empirical treatment of febrile neutropenic children with cancer. *Clin Infect Dis* 2001; 32(1):36-43.
- (209) Fernandez P, San ML. [Community acquired pneumonia: from intravenous to oral cephalosporin sequential therapy]. *Rev Med Chil* 2000; 128(3):267-272.
- (210) Rice HE, Brown RL, Gollin G, Caty MG, Gilbert J, Skinner MA et al. Results of a pilot trial comparing prolonged intravenous antibiotics with sequential intravenous/oral antibiotics for children with perforated appendicitis. *Arch Surg* 2001; 136(12):1391-1395.
- (211) Paladino JA, Gudgel LD, Forrest A, Niederman MS. Cost-effectiveness of IV-to-oral switch therapy: azithromycin vs cefuroxime with or without erythromycin for the treatment of community-acquired pneumonia. *Chest* 2002; 122(4):1271-1279.
- (212) Ng FH, Wong WM, Wong BC, Kng C, Wong SY, Lai KC et al. Sequential intravenous/oral antibiotic vs. continuous intravenous antibiotic in the treatment of pyogenic liver abscess. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16(6):1083-1090.
- (213) Lode H, File TM, Jr., Mandell L, Ball P, Pypstra R, Thomas M. Oral gemifloxacin versus sequential therapy with intravenous ceftriaxone/oral cefuroxime with or without a macrolide in the treatment of patients hospitalized with community-acquired pneumonia: a randomized, open-label, multicenter study of clinical efficacy and tolerability. *Clin Ther* 2002; 24(11):1915-1936.
- (214) Correa JC, Badaro R, Bumroongkit C, Mera JR, Dolmann AL, Juarez Martinez LG et al. Randomized, open-label, parallel-group, multicenter study of the efficacy and tolerability of IV gatifloxacin with the option for oral stepdown gatifloxacin versus IV ceftriaxone (with or without erythromycin or clarithromycin) with the option for oral stepdown clarithromycin for treatment of patients with mild to moderate community-acquired pneumonia requiring hospitalization. *Clin Ther* 2003; 25(5):1453-1468.
- (215) Jantusch BA, Deville J, Adler S, Morfin MR, Lopez P, Edge-Padbury B et al. Linezolid for the treatment of children with bacteremia or nosocomial pneumonia caused by resistant gram-positive bacterial pathogens. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22(9 Suppl):S164-S171.
- (216) Wilson R, Langan C, Ball P, Bateman K, Pypstra R. Oral gemifloxacin once daily for 5 days compared with sequential therapy with i.v. ceftriaxone/oral cefuroxime (maximum of 10 days) in the treatment of hospitalized patients with acute exacerbations of chronic bronchitis. *Respir Med* 2003; 97(3):242-249.

- (217) Yogev R, Patterson LE, Kaplan SL, Adler S, Morfin MR, Martin A et al. Linezolid for the treatment of complicated skin and skin structure infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22(9 Suppl):S172-S177.
- (218) Mendonca JS, Yamaguti A, Correa JC, Badaro R. Gatifloxacin in the treatment of community-acquired pneumonias: a comparative trial of ceftriaxone, with or without macrolides, in hospitalized adult patients with mild to moderately severe pneumonia. *Braz J Infect Dis* 2004; 8(1):90-100.
- (219) Giordano P, Song J, Pertel P, Herrington J, Kowalsky S. Sequential intravenous/oral moxifloxacin versus intravenous piperacillin-tazobactam followed by oral amoxicillin-clavulanate for the treatment of complicated skin and skin structure infection. *Int J Antimicrob Agents* 2005; 26(5):357-365.
- (220) Fogarty C, Torres A, Choudhri S, Haverstock D, Herrington J, Ambler J. Efficacy of moxifloxacin for treatment of penicillin-, macrolide- and multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in community-acquired pneumonia. *Int J Clin Pract* 2005; 59(11):1253-1259.
- (221) Kuzman I, kovic-Rode O, Oremus M, Banaszak AM. Clinical efficacy and safety of a short regimen of azithromycin sequential therapy vs standard cefuroxime sequential therapy in the treatment of community-acquired pneumonia: an international, randomized, open-label study. *J Chemother* 2005; 17(6):636-642.
- (222) Malangoni MA, Song J, Herrington J, Choudhri S, Pertel P. Randomized controlled trial of moxifloxacin compared with piperacillin-tazobactam and amoxicillin-clavulanate for the treatment of complicated intra-abdominal infections. *Ann Surg* 2006; 244(2):204-211.
- (223) Oosterheert JJ, Bonten MJ, Schneider MM, Buskens E, Lammers JW, Hustinx WM et al. Effectiveness of early switch from intravenous to oral antibiotics in severe community acquired pneumonia: multicentre randomised trial. *BMJ* 2006; 333(7580):1193.

13. ANEXOS

Anexo 1. Estudios realizados con antibióticos en TS

Autor Año publicación País (referencia)	Diseño del estudio	Tipo de infección	Nº de pacientes evaluables (Edad media, años)	Dosis (días de tratamiento)	Eficacia clínica (% éxito)	Eficacia bacteriológica (% erradicación)	Eficacia global (%)	Efectos adversos (%)	Días de estancia con tratamiento antibiótico (media)	Coste económico
Büchi W et al 1988 ⁶⁴ Suiza	P, nc, m	Heterogéneas	249	1. Amoxcl 1,2-2,2g/6-8 h IV (7,9) + Amoxcl 625 mg /8 h VO (7,8)	96,7 (cura + mejoría)	94,1		23,7	15,7	
Khan FA et al 1989 ⁶¹ EEUU	P, a, c	Tracto respiratorio inferior	122 (1. 66/2. 56) (58)	1. Cipro 200 mg/12 h IV (6) + Cipro 500 mg/12 h VO (5) 2. Ceftazidima 1-2 g/8-12 h IV (7)	91 89	93,5 93		No diferencias	6 IV + 5 VO 7 IV	
Menon L et al 1989 ⁶² EEUU	P, a, c	Tracto respiratorio inferior	37 (1. 17/ 2. 20) (35)	1. Cipro 200 mg/12 h IV (>2) + Cipro 750 mg/12 h VO 2. Ceftazidima 1-2 g/8 h IV (>2) + apropiado antibiotico VO	76 65			No diferencias		
Haddow A et al 1989 ⁶³ EEUU	P, a, c	Tracto respiratorio inferior	71 (1. 37/ 2. 34) (65)	1. Cipro 200 mg/12 h IV (6,6) + Cipro 500-750 mg /12 h VO (>2) 2. Ceftazidima 1-2 g/8-12h IV (9,2)	94-100 91-100	No diferencias	95 95	Bien tolerados ambos	6,6 IV 9,2 IV	
Trenholme GM et al 1989 ⁶⁴ EEUU	P, a, c	Tracto respiratorio inferior	44 (1. 23/ 2. 21) (73,5)	1. Cipro 200 mg/12 h IV (6,2) + Cipro 500 mg/12 h VO (6,3) 2. Ceftazidima 2 g/8 h IV (6,9) + apropiado antibiotico VO	100 71,4 pacientes más graves			13 10,5		
Gaut PL et al 1989 ⁷⁴ EEUU	P, r, c	Heterogéneas	32 (1. 16/ 2. 16) (66)	1. Cipro 200-300 mg/12 h IV (>2) + cipro 500 mg/12 h VO 2. Ceftazidima 1-1,5 g/8-12 h IV	82,4 71,4	53,8 55,6			7-25 (media 16) No especifica por grupo (duración total)	
Peacock JE et al 1989 ⁷⁵ EEUU	P, a, c	Heterogéneas	39 (1. 19/ 2. 20) (56,5)	1. Cipro 200 mg/12 h IV (7,4) + 500 mg/12 h VO (17) 2. Ceftazidima 2 g/12 h IV (9,9) + antibiotico VO (12)	76 82	87 94		20 20	10,4 12,9	

(P) prospectivo; (a) aleatorio; (c) controlado; (nc) no controlado; (m) multicéntrico; (cipro) ciprofloxacino; (amoxcl) amoxicilina-ácido clavulánico;

Anexo 1. Estudios realizados con antibióticos en TS (continuación)

Autor Año publicación País (referencia)	Diseño del estudio	Tipo de infección	Nº de pacientes evaluables (Edad media, años)	Dosis (días de tratamiento)	Eficacia clínica (% éxito)	Eficacia bacteriológica (% erradicación)	Eficacia global (%)	Efectos adversos (%)	Días de estancia con tratamiento antibiótico (media)	Coste económico
Gentry LO et al 1989 ⁸³ EEUU	P, a, c	Graves de piel y tejidos blandos por Gram negativos	51 (1. 32/ 2. 19) (59; 63)	1. Cipro 200 mg/12 h IV + Cipro 750 mg/12 h VO 2. Ceftazidima 2 g/8-12 h IV	75 58	78 72		22 26	25 19	
Leal del Rosal P et al 1989 ⁸⁴ México	P, a, c	Quirúrgica (intraabdominal y de tejidos blandos)	80 (1. 40/ 2. 40)	1. Cipro 200 mg/12 h IV (2-5) + Cipro 500 mg/12 h VO (5-20) 2. Ceftazidima 1 g/8-12 h IV (6-13)	75 77,5	87,5 90			4,8-5 días menos en el grupo de cipro	11% ahorro en el grupo de cipro
Cox CE 1989 ⁸⁰ EEUU	P, a, c	Complicada del tracto urinario	77 (1. 38/ 2. 39) (60,6; 68,1)	1. Cipro 200 mg/12 h IV (4) + 500 mg/12 h VO (6) 2. Ceftazidima 500 mg/8 h IV (9)	100 92	100 87	100 87	10 8	4 IV + 6 VO 9	
Marhoum El Filali K et al 1989 ¹⁸⁵ Marruecos	P, nc	Heterogéneas	43 (31)	1. Amoxcl 1,2g/8 h IV (3) + Amoxcl 1,2 g /8 h VO (<7)	88,4			13,9	12-22,4	
Whittaker J et al 1989 ¹⁸⁶ Reino Unido	P, a, c	Tracto respiratorio inferior	174 (1. 68/ 2. 106)	1. Cefuroxima 750 mg/8 h IV (2-4) + Cefalexina 500 mg/8 h VO (5) 2. Amoxcl 1,2 g /8 h IV (2-4) + Amoxcl 375 mg/8 h VO (5)	74 (cura+ mejoría) 81	91 100		3 4		
Crombleholme WR et al 1989 ⁹¹ EEUU	P, a, c	Enfermedad inflamatoria pélvica	70 (1. 35/ 2. 35) (25,3)	1. Cipro 300 mg/12 h IV (2-5) + Cipro 750 mg /12 h VO (7-12) 2. Clinda 600 mg/6 h IV & Genta 1mg/Kg/8 h (>4) + Clinda 300 mg/6 h VO (<10)	94 97					
Reginer B 1989 ¹⁸⁷ Francia	P, a, c	Complicada del tracto urinario	91 (1. 44/ 2. 47)	1. Ceftriaxona 2 g/24 h IV (4) + Cefixima 200 mg/12 h VO (7) 2. Ceftriaxona 2 g/24 h IV (4) + Ceftriaxona 1 g/24 h VO (7)	94 98	89 94		0 15	11 11	

(P) prospectivo; (a) aleatorio; (c) controlado; (nc) no controlado; (cipro) ciprofloxacino; (amoxcl) amoxicilina-ácido clavulánico; (genta) gentamicina; (clinda) clindamicina;

Anexo 1. Estudios realizados con antibióticos en TS (continuación)

Autor Año publicación País (referencia)	Diseño del estudio	Tipo de infección	Nº de pacientes evaluables (Edad media, años)	Dosis (días de tratamiento)	Eficacia clínica (% éxito)	Eficacia bacteriológica (% erradicación)	Eficacia global (%)	Efectos adversos (%)	Días de estancia con tratamiento antibiótico (media)	Coste económico
Khajotia R et al 1990 ¹⁸⁸ Austria	P, a, c, ab	Respiratoria de vías bajas	92 (1. 59/ 2. 33) (64; 62)	1. Oflo 200 mg/12 h IV (>3) + Oflo 200 mg /12 h VO (7-10) 2. Amoxcl 2200 mg/12 h IV (>3) + Amoxcl 625 mg/6-8 h VO (7-10)	100 94	95 82		7	total antibiótico 7 total antibiótico 8	
Britton M 1990 ¹⁸⁹ Europa	P, c	Tracto respiratorio inferior comunitaria	347 (1. 166/ 2. 181)	1. Cefuroxima 750 mg/8 h IV (2-3) + Cefuroxima 500 mg/12 h VO (5) 2. Amoxcl 1,2 g /8 h IV (2-3) + Amoxcl 375 mg/8 h VO (5)	87 93	81 89				
Thadepalli H et al 1991 ⁵⁶ EEUU	P, a, c	Pélvica aguda	71 (1. 35/ 2. 36) (27,5; 26,5)	1. Cipro 300 mg/12 h IV (3,7) + Cipro 500 mg/12 h VO (7,2) 2. Clinda 600 mg/6 h IV & Genta 80mg/8 h(3) + Clinda 600 mg/6 h VO (6,6)	93,5 93,3		95 95	11 5,5	5,3 (total antibiótico 10,9) 3 (total antibiótico. 9,9)	Reducción estancia con clinda 2,3 días. No estiman costes
Landers DV et al 1991 ¹⁹⁰ EEUU	P, a, c	Enfermedad inflamatoria pélvica aguda	148 (1. 75/ 2. 73) (23,5)	1. Clinda 600 mg/6 h IV & Tobra 1,5 mg/Kg/8 h(>4) + Clinda 450 mg/6 h VO (6) 2. Cefoxitina 1g/6 h IV & Doxi 100 mg/12 h IV (>4) + Doxi 100 mg/12 h VO (6)	97 96			No diferencias entre ambos	No indican estancias. Duración total de tratamientos 14 días.	
Paladino JA et al 1991 ⁴⁶ EEUU	P, ab, c	Heterogéneas	99 (1. 50/ 2. 49) (65)	1. Antibiótico IV (3) + Cipro 750 mg/12 h VO (19) 2. Antibiótico IV (12,7) + apropiado antibiotico VO (7)	79 83,3	76 89	79,6 88	13,2 11,5	20 22 duración tratamiento	Ahorro con cipro 293 \$ por paciente (sólo antibioticos)
Feist H 1991 ¹⁹¹ Austria	P, a, ab	Tracto respiratorio inferior	92 (1. 59/ 2. 33) (63)	1. Oflo 200 mg/12 h IV (>3) + Oflo 200 mg/6-12 h VO (>4) 2. Am/Cl 2,2-2,4 g/8-12 h IV (>3) + Am/Cl 625 mg/6-8 h (>4)	100 94	95 82		7 No indicada		

(P) prospectivo; (a) aleatorio; (c) controlado; (ab) abierto; (cipro) ciprofloxacino; (oflo) ofloxacino; (amoxcl) amoxicilina-ácido clavulánico; (genta) gentamicina; (clinda) clindamicina;

Anexo 1. Estudios realizados con antibióticos en TS (continuación)

Autor Año publicación País (referencia)	Diseño del estudio	Tipo de infección	Nº de pacientes evaluables (Edad media, años)	Dosis (días de tratamiento)	Eficacia clínica (% éxito)	Eficacia bacteriológica (% erradicación)	Eficacia global (%)	Efectos adversos (%)	Días de estancia con tratamiento antibiótico (media)	Coste económico
Grasela TH et al 1991 ⁹⁵ EEUU	P, 54 hospitales	Heterogéneas (Respiratorias, piel y partes blandas, óseas e urinarias)	766 (64,7)	1. Antibiótico IV + Cipro /12 h VO Urinarias (4) IV + (2) VO Respiratorias (6) IV + (2) VO Piel y partes blandas (6) IV + (4) VO Óseas (7,5) IV + (2) VO						16.732 dosis ahorradas 2.266 días ahorrados 980.246 \$ ahorrados
Lentino JR et al 1991 ¹⁹² EE UU	P, ab, nc	Piel y partes blandas, severa	21 (65)	1. Oflo 400 mg/12 h IV (4,5) + Oflo 400 mg/12 h VO (5-14)	85,7	85,7		36,3	8,3 DE 1,32 antibiótico total IV 4,5 DE 1,25 VO 6,1 DE 1,78	
Khajotia RR et al 1991 ¹⁹³ Austria	P, a, c	Respiratoria de vías bajas	161 (1. 101/2. 27/3. 33) (61; 64)	1. Oflo 200 mg/12 h IV (3-4) + Oflo 200 mg /12 h VO (4-7) 2. Doxiciclina 100 mg/12 h IV(3-4) + Doxiciclina 100 mg/12 h VO (4-7) 3. Amoxcl 2200 mg/8-12 h IV (3-4) + Amoxcl 625 mg/6-8 h VO (4-7)	98 87 87	59 50 50		8,9 (ambos en conjunto)	Media 9 días de antibiótico en ambos grupos	
Kastanakis et al 1991 ¹⁹⁴ Europa	P, c	Tracto respiratorio inferior comunitaria	591 (1. 246/ 2. 245)	1. Cefuroxima 750 mg/8 h IV (2-3) + Cefuroxima 500 mg/12 h VO (5) 2. Amoxcl 1,2 g /8 h IV (2-3) + Amoxcl 625 mg/8 h VO (5)	95 90	82 80				
Brambilla et al 1992 ¹⁹⁵ Europa	P, c	Tracto respiratorio inferior comunitaria	271 (1. 137/ 2. 134)	1. Cefuroxima 750 mg/8 h IV (2-3) + Cefuroxima 500 mg/12 h VO (5) 2. Amoxcl 1,2 g /8 h IV (2-3) + Amoxcl 625 mg/8 h VO (5)	86 87	94 85				
Kohl FV 1992 ¹⁹⁶ Europa	P, c	Tracto respiratorio inferior comunitaria	91 (1. 43/ 2. 48)	1. Cefuroxima 1,5 g/8 h IV (3-4) + Cefuroxima 500 mg/12 h VO (8-10) 2. Cefotiam 2 g /12 h IV (7-9)	96 90	92 60			12,6 8,3	

(P) prospectivo; (a) aleatorio; (c) controlado; (nc) no controlado; (ab) abierto; (cipro) ciprofloxacino; (oflo) ofloxacino; (amoxcl) amoxicilina-ácido clavulánico

Anexo 1. Estudios realizados con antibióticos en TS (*continuación*)

Autor Año publicación País (referencia)	Diseño del estudio	Tipo de infección	Nº de pacientes evaluables (Edad media, años)	Dosis (días de tratamiento)	Eficacia clínica (% éxito)	Eficacia bacteriológica (% erradicación)	Eficacia global (%)	Efectos adversos (%)	Días de estancia con tratamiento antibiótico (media)	Coste económico
Peters HG 1992 ⁸¹ Alemania	P, a, c	Complicada del tracto urinario	40 (1. 20/ 2. 20) (61,7; 58,8)	1. Cipro 100 mg/12 h IV (3) + Cipro 500 mg/12 h VO (>4) 2. Oflo 100 mg/12 h IV (3) + Oflo 200 mg/12 h VO (>4)	95 95			65 65	9,45 9	
Gentry LO et al 1992 ¹⁹⁷ EEUU	M, ab, nc	Neumonía comunitaria y nosocomial	100 (57)	1. Oflo 400 mg/12 h IV (5,7) + Oflo 400 mg/12 h VO (6,9)	95					
Frighetto et al 1992 ³² EEUU	P,c	Heterogéneas	No especifica.	Estudio con metro y clinda 1. Antibiótico IV/Antibiótico VO (<i>no intervención</i>) 2. Antibiótico IV/Antibiótico VO (<i>intervención para promover TS</i>) Análisis de 12 meses pre y de 4 años post intervención.					Incremento uso metronidazol VO (del 36% al 52%) Incremento uso clindamicina VO (del 14% al 25%)	Ahorro acumulado en 4 años: 31.920\$ metronidazol y 53.880\$ clindamicina
Allen et al 1992 ⁹⁶ Australia	P,c	Heterogéneas	No especifica.	1. Antibiótico IV/Antibiótico VO (<i>pre campaña promoción TS</i>) 2. Antibiótico IV/Antibiótico VO (<i>4 meses post campaña educacional promoción TS</i>)					Reducción tratamientos con retraso cambio VO (de 14,6% a 7,0%) Reducción nº de días IV excesivos (8,8% a 2,4%)	Ahorro total 69.839\$ (21.760\$ si sólo se consideran antibióticos)
Heppt W et al 1993 ¹⁹⁸ Alemania	P, nc	Exacerbaciones de otitis crónica	61 (42,5)	1. Oflo 400 mg/24 h IV (1) + Oflo 400 mg /24 h VO (6)	82 (cura + mejoría)	80		8,2	7	
Gelfand MS et al 1993 ¹⁹⁹ EEUU	P, nc	Complicada del tracto urinario	32 (68)	1. Fleroxacino 400 mg/24 h IV (3,2) + Fleroxacino 400 mg/24 h VO (5,3)	84	81		23,5	8,5	

(P) prospectivo; (a) aleatorio; (c) controlado; (nc) no controlado; (m) multicéntrico; (ab) abierto; (cipro) ciprofloxacino; (oflo) ofloxacino

Anexo 1. Estudios realizados con antibióticos en TS (continuación)

Autor Año publicación País (referencia)	Diseño del estudio	Tipo de infección	Nº de pacientes evaluables (Edad media, años)	Dosis (días de tratamiento)	Eficacia clínica (% éxito)	Eficacia bacteriológica (% erradicación)	Eficacia global (%)	Efectos adversos (%)	Días de estancia con tratamiento antibiótico (media)	Coste económico
Dagan R et al 1994 ²⁰⁰ Israel, Grecia	P, a, m, ab	Neumonía pediátrica	177(1. 118/2. 59) (26; 24, en meses)	1. Ceftriaxona 50 mg/Kg/d IV (2) + cefetamet 20 mg/Kg VO (5) 2. Ceftriaxona 50 mg/Kg/d IV (1) + cefetamet 20 mg/Kg/d (6)	100 96			11 12	Antibiótico total 6	
Vogel F et al 1994 ²⁰¹ Europa	P, m, a, c	Infección respiratoria	96 (1. 47/2. 49) (68)	1. Cefotaxima 2g/12 h IV (2-3) + Cefixima 400 mg/24 h VO (5-8) 2. Cefotaxima 2g/12 h IV (7-10)	55 68	76 75	No diferencias			
Ramirez JA et al 1995 ³⁶ EE UU	P, r	Neumonía comunitaria	75 (63)	Ceftizoxima 1g/12 h IV ó ceftriaxona 1g/24 h IV (2,98) + cefixima 400 mg/24 h VO (7)			99		4	Ahorro 104.524 \$
Ramirez JA 1995 ²³ EE UU	P, a	Neumonía comunitaria (4 estudios)	204 (1.164/2.40)	1. Cefalosporina 3ª IV (3) + VO, ó bien Eritromicina IV + macrólido VO 2. Terapia convencional IV (6)	99,3 100				4 6	Ahorro 119.947 \$
Chan R et al 1995 ²⁰² Irlanda	Ab, c, a	Tracto respiratorio inferior comunitaria	541 (1. 181/ 2. 181 /3.179) (64)	1. Am/Cla 375 mg/8 h VO (7) 2. Am/Cla 1,2 g/8 h IV (3) + Am/Cla 375 mg /8 h VO (4) 3. Cefotaxima 1g/8 h IV (3) + Cefuroxima axetilo 500 mg/12 h VO	78,5 71,3 68,2				6 7 9	
Bassarís H et al 1995 ⁷⁶ Europa	P, a, c, ab, m	Heterogéneas	474 (1. 247/ 2. 227) (56,5)	1. Oflo 400 mg/24 h IV (>3) + Oflo 400 mg/24 h VO (7-10) 2. Cipro 200 mg/12 h IV (>3) + Cipro 500 mg/12 h VO (7-10)	87,8 90,6	89 89	86,8 89,6	6,6 4,8	7-11 (6 mediana IV) 8-11 (6 mediana IV)	
Hendrickson JR et al 1995 ⁴⁸ EE UU	Ab, nc,	Neumonía comunitaria, Tracto urinario	40 (1. 20/2. 20) (66,5)	1. Ceftriaxona 1g/24 h IV (>2) + Cefpodoxima 200 mg/12 h VO (7) 2. Terapia convencional IV/VO (11,9)	100 100				9,1 11,9	Ahorro 46,05 \$ por paciente

(P) prospectivo; (a) aleatorio; (c) controlado; (nc) no controlado; (r) randomizado; (m) multicéntrico; (ab) abierto; (cipro) ciprofloxacino; (oflo) ofloxacino

Anexo 1. Estudios realizados con antibióticos en TS (continuación)

Autor Año publicación País (referencia)	Diseño del estudio	Tipo de infección	Nº de pacientes evaluables (Edad media, años)	Dosis (días de tratamiento)	Eficacia clínica (% éxito)	Eficacia bacteriológica (% erradicación)	Eficacia global (%)	Efectos adversos (%)	Días de estancia con tratamiento antibiótico (media)	Coste económico
Tuset et al 1995 ⁹⁸ España	P,c,ab	Heterogéneas	No específica	Estudio con cipro y eritro 1. Antibiótico IV/VO (no intervención) 2. Antibiótico IV/VO (intervención para la promoción de la TS)					Aceptación intervención: 69,7% cipro y 72,1% eritro. Disminución uso IV y aumento uso VO, significativos	
Solomkin JS et al 1996 ⁸⁵ EE UU, Canada	P, m, a, c, dc	Infección intrabdominal	330 (1. 111/ 2. 106/ 3. 113) (49,7/ 52,3/ 56,1)	1. Cipro 400 mg/12 h IV (9,6) y Metronidazol 500 mg/6 h IV (9,6) 2. Cipro 400 mg/12 h IV (5,2) y Metronidazol 500 mg/6 h IV (5,2) + Cipro 500 mg/12 h VO (3,8) y Metronidazol 500 mg/6 h VO (3,8) 3. Imipenem/cilastatina 500 mg/6h IV (9,6)	84 86 81	88,3 88,5	82 84 82		9,6 DE 4,9 9,0 DE 3,8 9,6 DE 4,9 Días de tratamiento total	
Amodio-Groton M et al 1996 ⁹² EE UU	P, a, c, ab	Bacteriemia	50 (1. 24/ 2. 26) (62)	1. Antibiótico IV (3) + Cipro 750 mg/12 h VO (6,1) 2. Antibiótico IV (11,2)	83,3 76,9			1,2 1,5	9,8 DE 6,1 estancia (9,1 DE 4,6 antibiótico) 15,7 DE 9,7 estancia (11,2 DE 4,6 antibiótico) p<0,05	Ahorro 78.000 \$ total
Johnson RH et al ⁶⁵ 1996 EE UU	P, m, ab, c, dc	Neumonía comunitaria	96 (1. 50/2. 46) (56,9/61,6)	1. Cipro 400 mg/12 h IV (4,9) + Cipro 500 mg/12 h VO y placebo IM (4,0) 2. Ceftriaxona 1g/24 h IV (4,3) + Ceftriaxona 1g/24 h IM y placebo VO (4,2)	90 84	93 100		29 22	8,9 antibiótico 8,4 antibiótico	

(P) prospectivo; (a) aleatorio; (c) controlado; (nc) no controlado; (m) multicéntrico; (ab) abierto; (dc) descriptivo; (cipro) ciprofloxacino

Anexo 1. Estudios realizados con antibióticos en TS (continuación)

Autor Año publicación País (referencia)	Diseño del estudio	Tipo de infección	Nº de pacientes evaluables (Edad media, años)	Dosis (días de tratamiento)	Eficacia clínica (% éxito)	Eficacia bacteriológica (% erradicación)	Eficacia global (%)	Efectos adversos (%)	Días de estancia con tratamiento antibiótico (media)	Coste económico
Bailey RR et al 1996 ⁹³ Nueva Zelanda	P, a, c	Pielonefritis aguda	41 (1. 16/ 2. 25) (32)	1. Gentamicina 10mg/Kg IV (1 dosis) + Cipro 250 mg/12 h VO (4) 2. Gentamicina /8 h IV dosis múltiple (7 dosis) + Cipro 250 mg/ 12 h VO (1-4)	81,25 96	93,75 92	No diferencia s	17 30	1,9 (0,5-5,9) 2,6 (0,6-6,7)	Mediana Ahorro 58,84 \$/paciente (coste de gentamicina)
Malfair SC et al 1996 ⁹⁹ Canada	Ab, c, a	Heterogéneas	128 (1. 78/ 2. 50) (62/ 66)	1. Cefuroxima 750 mg/8 h IV (3- 9) 2. Cefuroxima 750 mg/8 h IV (>3) + Cefuroxima 500 mg/8-12 h VO (2-7)	56 tratamiento 90 (profilaxis) 83 tratamiento 75 (profilaxis)	19 26 (60-70% no se determina)		22 52	4,9 DE 4,3 (no profilaxis) 9,7 DE 4,2 (no profilaxis) Similar estancia total	Ahorro 10,55 \$/ día de terapia en el grupo de secuencial
Weingarten SR et al 1996 ⁶⁷ EE UU	P, c	Neumonía comunitaria, pacientes bajo riesgo	146 (1. 68/ 2. 78) (69,6)	1. Antibiótico IV /antibiótico VO (intervención para promover TS) 2. Antibiótico IV/antibiótico VO (no intervención)			4,1% reingresos 30 días post-alta		4,0 DE 1,5 (estancia) 4,2 DE 1,4 (estancia)	Coste del programa 12.000 \$/año
Jensen KM & Paladino JA 1997 ⁴⁷ EE UU	M, a, r, c	Heterogéneas	187 (1. 81/2. 106) (65)	1. Antibióticos IV estándar + antibiótico VO posterior (10) 2. Terapia secuencial IV (2-4) + Cipro 750 mg/12 h VO ó enoxacino 500 mg/12 h VO (7-8)	72 76			33 50 p=0,02	12,7 DE 0,8 (mediana ALOS 11) 12,4 DE 0,7 (mediana 10)	Ahorro medio 210 \$ por paciente (nivel 4 de costes)
Partsch DJ & Paladino JA 1997 ¹⁶⁵ EE UU	P, a, c, ab	Heterogéneas	74 (1. 38/2. 36) (62,5)	1. Antibióticos IV (5,2) + antibiótico VO (2,9) 2. Oflo IV (4,9) + Oflo VO (2,6)	74 75				8 media 7,3 media (estancia con antibióticos)	Ahorro medio 399 \$ por paciente
Przybylski KG et al 1997 ³³ EE UU	P, nc	Heterogéneas	242 (1. 200/ 2.42) (50)	1. Tratamiento secuencial IV seguido de VO(3,3 duración VO) 2. Tratamiento no secuencial IV seguido de VO (4,8 duración VO)	99 100			2,3 --	3,3 DE 2,8 (duración VO) 4,83 DE 2,1 (duración VO)	1,53 días menos de estancia VO 1.023 \$ por paciente

(P) prospectivo; (a) aleatorio; (c) controlado; (nc) no controlado; (m) multicéntrico; (ab) abierto; (r) randomizado; (cipro) ciprofloxacino; (oflo) ofloxacino

Anexo 1. Estudios realizados con antibióticos en TS (continuación)

Autor Año publicación País (referencia)	Diseño del estudio	Tipo de infección	Nº de pacientes evaluables (Edad media, años)	Dosis (días de tratamiento)	Eficacia clínica (% éxito)	Eficacia bacteriológica (% erradicación)	Eficacia global (%)	Efectos adversos (%)	Días de estancia con tratamiento antibiótico (media)	Coste económico
Bailey TC et al 1997 ¹⁰⁰ EE UU	P, a, c	Heterogéneas	102 (1. 51/ 2. 51) (66)	1. Tratamiento secuencial IV seguido de VO 2. Tratamiento IV/VO convencional	Reingresos por sobreinfección No diferentes en ambos grupos				Post- aleatorización. La intervención reduce 0,98 días de tratamiento IV P=0,01	Ahorro medio 16 \$ por paciente con la intervención
Ahkee S et al 1997 ⁷⁷ EE UU	P, a	Heterogéneas	300 (1. 262/ 2. 38)	1. Terapia secuencial 2. Terapia convencional	98 ---				El 41% de antibióticos para uso terapéutico son candidatos a TS	
Salewski E et al 1997 ⁷⁸ Europa	r <i>Sobre el estudio de Bassarís HP, 1995⁷⁶</i>	Heterogéneas	474 (1. 24/2. 227) (56,5)	1. Oflo 400 mg/24 h IV (>3) + Oflo 400 mg/24 h VO (7-10) 2. Cipro 200 mg/12 h IV (>3) + Cipro 500 mg/12 h VO (7-10)	87,8 90,6	89,9 89	86,8 89,6	6,6 4,8	7-11 (6 mediana IV) 10,5 media IV 8-11 (6 mediana IV) 11,1 media IV	Ahorro 59,11 DM por paciente con ofloxacino
Zamin MT et al 1997 ¹⁰¹ Canadá	P, c	Infección respiratoria, Infección de piel y partes blandas	57 (1. 27/2. 30) (68,5)	1. Terapia antibiótica convencional 2. Terapia secuencial (diferentes antibióticos)	No consta				Días totales IV (194) (<i>inapropiados 79</i>) Días totales IV (191) (<i>inapropiados 49</i>)	Ahorro 28,85 \$ por paciente
Van den Brande P et al 1997 ¹⁵⁵ Europa	P, c, a, m, ab	Neumonía comunitaria	636 (1. 310/2. 326) (59,9)	1. Cefuroxima 1,5g/8 h IV (2-3) + Cefuroxima 500 mg/12 h VO (7) 2. Cefuroxima 1,5g/12 h IV (2-3) + Cefuroxima 500 mg/12 h VO (7)	79 84	96 86	7		9-10 días antibiótico IV+VO	No calculado ahorro
Vogel F et al 1997 ²⁰³ Europa	P, a, m, ab	Infección respiratoria	628 (1. 323/ 2. 305) (62,6)	1. Cefuroxima 750g/8 h IV (2-3) + Cefuroxima 500 mg/12 h VO(5-7) 2. Cefuroxima 750g/12 h IV (2-3)+ Cefuroxima 500 mg/12 h VO(5-7)	86 88	66 70	85 84	7 6	7-10 días antibiótico IV+VO	No calculado ahorro

(P) prospectivo; (a) aleatorio; (c) controlado; (nc) no controlado; (m) multicéntrico; (ab) abierto; (r) randomizado; (cipro) ciprofloxacino; (oflo) ofloxacino

Anexo 1. Estudios realizados con antibióticos en TS (continuación)

Autor Año publicación País (referencia)	Diseño del estudio	Tipo de infección	Nº de pacientes evaluables (Edad media, años)	Dosis (días de tratamiento)	Eficacia clínica (% éxito)	Eficacia bacteriológica (% erradicación)	Eficaci a global (%)	Efectos adversos (%)	Días de estancia con tratamiento antibiótico (media)	Coste económico
File TM et al 1997 ⁶⁹ EE UU	P, a, m, r, c,	Neumonía comunitaria	456 (1. 226/ 2. 230) (49,5)	1. Levofloxacin 500 mg/24 h IV (3,4) + Levofloxacin 500 mg/24 h VO (10,6) 2. Ceftriaxona 1-2 g/24 h IV (3,4) + cefuroxima 500 mg/12 h VO (10,3)	96 90	98 85		5,8 8,5	No medido	No medido
Vallejo C et al 1997 ⁶⁴ España	P	Infección en hematológicos inmunocom- prometidos sin neutropenia severa	66 (59)	1. Cipro 300 mg/12 h IV ó 300 mg/8 h IV (>3) y Amoxcl 500-125 mg/8 h IV + Cipro 750 mg/12 h VO y Amoxcl 500-125 mg/8 h VO (>7)	71			6	11 días mediana (estancia mediana 6 días)	
Martínez et al 1997 ⁴⁹ España	P,c,m	Heterogéneas	1479 (1. 740/ 2. 739) (61,4)	1. Antibiótico IV (7,3)+ Antibiótico VO (no intervención) 2. Antibiótico IV (6,4)+ Antibiótico VO (nota TS orden de tratamiento)	1. 95,1% (TS) / 88,8% (no TS) 2. 92,0% (TS) / 89,7% (no TS)			Compara TS frente a no TS: IV 14,3% / 20,9%	No diferencias total días con tratamiento. Incremento de TS del 27,4% al 46,7%.	Ahorro > 1,5 millones pesetas en el grupo estudio
Laing RBS et al 1998 ¹⁰² UK	P, c	Heterogéneas	327 (1. 111/ 2. 113/ 3. 103) (65)	1. Antibiótico IV (4,35) + Antibiótico VO (7) 2. Antibiótico IV (4,4) + Antibiótico VO (6,5) (nota terapia secuencial Hª clínica) 3. Antibiótico IV (3,7) + Antibiótico VO (7,1) (nota terapia secuencial orden de tratamiento)				solo flebitis: 21% secuencial 32% no secuencial	11,6 DE 9,9 estancia (4,35 antibiótico IV) 10,9 DE 10,6 estancia (4,4 antibiótico IV) 10,8 DE 7,8 estancia (3,7 antibiótico IV)	
Rhew DC et al 1998 ⁶⁶ EE UU	R, c	Neumonía comunitaria	144 (1. 102/2. 40) (71/67)	1. Antibiótico IV + Antibiótico VO (pacientes observados) 2. Antibiótico IV + Antibiótico VO (pacientes con terapia secuencial, no observados)					4,08 DE 1,4 estancia 3,46 DE 2 estancia	Ahorro 57.200 \$ totales en 22 meses de estudio

(P) prospectivo; (a) aleatorio; (c) controlado; (nc) no controlado; (m) multicéntrico; (ab) abierto; (r) randomizado; (cipro) ciprofloxacino; (amoxcl) amoxicilina-ácido clavulánico

Anexo 1. Estudios realizados con antibióticos en TS (continuación)

Autor Año publicación País (referencia)	Diseño del estudio	Tipo de infección	Nº de pacientes evaluables (Edad media, años)	Dosis (días de tratamiento)	Eficacia clínica (% éxito)	Eficacia bacteriológica (% erradicación)	Eficacia global (%)	Efectos adversos (%)	Días de estancia con tratamiento antibiótico (media)	Coste económico
Omidvari K et al 1998 ¹⁷⁸ EE UU	P, m, r, c	Neumonía comunitaria	95 (1. 58/2. 37) (60,5/63,5)	1. Cefamandol 1g/6h IV (2)+ Cefaclor 500 mg/8h VO (5) 2. Cefamandol 1g/6h IV (7)	95 97			18,9 24,3	7,3 estancia (7,3 antibiótico) 9,7 estancia (6,9 antibiótico)	2.953 \$ 5.002 \$ (p<0,05)
Solomkin JS et al 1998 ⁸⁶ EE UU, Canada (Estudio coste- efectividad Walters DJ et al ⁸⁷)	R, m, p, c, dc	Infección intrabdominal	176 (1. 61/ 2. 51/ 3. 64) (49,7/ 52,3/ 56,1)	1. Cipro 400 mg/12 h IV (9,6) y Metronidazol 500 mg/6 h IV (9,6)+ placebo VO 2. Cipro 400 mg/12 h IV (5,2) y Metronidazol 500 mg/6 h IV (5,2) + Cipro 500 mg/12 h VO (3,8) y Metronidazol 500 mg/6 h VO (3,8) 3. Imipenem/cilastatina 500 mg/6h IV (10,0)+ placebo VO	88,9 95,6 98,2			9,8 DE 3,4 9,1 DE 3,7 10,4 DE 5,3 Días de estancia antibiótica	8.422 \$ 7.678 \$ 9.109 \$	
Ramirez JA et al 1999 ⁷⁰ EE UU	P, o	Neumonía comunitaria	200	Terapia secuencial IV (3) + VO (>4) (macrólidos 2ª G, cefalosporinas, levofloxacino)	99,3				44% 3,4 días de estancia media	Ahorro en 88 pacientes de 158.928 \$
Beumont M et al 1999 ²⁰⁴ EE UU	P, nc	Infecciones diversas	94 (48,7)	Terapia secuencial IV (5,6)+ VO (las primeras 24 h en el hospital para observación)			No reingresos en 30 días	5% (en el periodo de 24 h VO en hospital)		Ahorro derivado del periodo VO hospitalario 741 \$/paciente
Krumpe PE et al 1999 ⁷⁹ EE UU	M, p, r	Infecciones severas diversas	395 (1. 270/ 2. 125) (58,6/58,2)	1. Cipro 400 mg/8h IV (>2)+ Cipro 750 mg/12 h VO (14) 2. Antibiótico convencional (>2) + Antibiótico VO (7-14) (22,5% del total reciben otro antibiótico asociado)	83,5 85/70	82 68		22 20	Duración antibiótico: *Terapia secuencial =14- 17 días *Terapia IV o combinación antibiótica = 9-10 días	

(P) prospectivo; (a) aleatorio; (c) controlado; (nc) no controlado; (m) multicéntrico; (ab) abierto; (dc) descriptivo; (r) randomizado;(cipro) ciprofloxacino

Anexo 1. Estudios realizados con antibióticos en TS (continuación)

Autor Año publicación País (referencia)	Diseño del estudio	Tipo de infección	Nº de pacientes evaluables (Edad media, años)	Dosis (días de tratamiento)	Eficacia clínica (% éxito)	Eficacia bacteriológica (% erradicación)	Eficacia global (%)	Efectos adversos (%)	Días de estancia con tratamiento antibiótico (media)	Coste económico
Mombelli G et al 1999 ⁸² Suiza	P, m, a, c	Tracto urinario, infección severa	141 (1. 69/2. 72) (65/67)	1. Cipro 200mg/12 h IV (8) 2. Cipro 200mg/12 h IV (3) + cipro 500mg/12 h VO (4)	97 96	98 97		1,4 1,4	8 mediana (estancia) 7 mediana (estancia)	
Swiontkowski MF et al 1999 ²⁰⁵ EE UU	P, c	Osteomielitis crónica del adulto	111 (1. 93/2. 22) (45/46)	1. Antibiótico IV (5-7)+ antibiótico VO (6 semanas) 2. Antibiótico IV (6 semanas)	91 similar a la rama de estudio					
Al-Eidan FA et al 1999 ¹⁷³ Irlanda	P, c	Tracto respiratorio inferior severa (niños)	89 (1. 45/ 2. 44) (3,3/3,2)	1. Antibiótico IV (1,7) + antibiótico VO (2,2) 2. Antibiótico IV (5,6) + antibiótico VO (2)	Indican igual eficacia en ambos grupos				4,0 estancia (4,0 antibiótico) 8,3 estancia (7,9 antibiótico)	Ahorro por paciente 1.296 Libras (52% de ahorro)
Kim HKW et al 2000 ⁵⁹ Canadá	r	Artritis séptica aguda en niños	20 (18 pacientes <10 años)	Antibiótico IV (8,2) + antibiótico VO (4 semanas)	No recurrencias ni reingresos				9,4 días de estancia	
Skoutelis AT et al 2000 ⁶⁰ Grecia	P, nc	Absceso cerebral	8 (rango 17-65)	Ceftriaxona 2g /12 h IV+ penicilina G 3-4 mU/4 h IV+ metronidazol 500mg /6 h IV (7,6) seguido de cipro 750mg /12 h VO+ amoxicilina 1,5g /8 h VO+ metronidazol 500mg /6 h VO (16 semanas)	100 favorable			2 pacientes con efectos adversos leves		
Cohn SM et al 2000 ⁸⁸ EE UU	P, m, c, a, dc	Infecciones intraabdominales	282 pacientes válidos para eficacia 171 candidatos a terapia secuencial (1. 96/ 2. 75) (47/49)	1. Cipro 400mg /12 h IV+ metronidazol 500mg /6 h IV (4) seguido cipro + metronidazol VO (6)+ placebo IV 2. Piperacilina/tazobactam 3,3g/6 h IV (11) + placebo VO desde el día 5 (7)	85 70	91 80		14 náuseas 17 náuseas (458 pacientes)	14 días estancia (10 días antibiótico) 17 días estancia (11 días antibiótico) (282 pacientes)	

(P) prospectivo; (a) aleatorio; (c) controlado; (nc) no controlado; (m) multicéntrico; (ab) abierto;(r) randomizado; (dc) descriptivo; (cipro) ciprofloxacino

Anexo 1. Estudios realizados con antibióticos en TS (*continuación*)

Autor Año publicación País (referencia)	Diseño del estudio	Tipo de infección	Nº de pacientes evaluables (Edad media, años)	Dosis (días de tratamiento)	Eficacia clínica (% éxito)	Eficacia bacteriológica (% erradicación)	Eficacia global (%)	Efectos adversos (%)	Días de estancia con tratamiento antibiótico (media)	Coste económico
Plouffe J et al 2000 ²⁰⁶ EE UU	P, c, m, a, ab	Neumonía comunitaria	615 (1. 415/2. 201) (>45 años 73%/75%)	1. Azitromicina 500mg/24 h IV (2-5) + azitromicina 500mg/24 h VO (5-8) 2. Cefuroxima 750mg/8 h IV (2-7) + cefuroxima 500mg/12 h VO (3-8) asociado a macrólido si precisaba	80 71	90-96 73-85		39/202 pacientes (19,3%) 49/201 pacientes (24,4%)	Total antibiótico 8,6 días (3,6 días IV) Total antibiótico 10,3 días (4,0 días IV)	
Paganini HR et al 2000 ²⁰⁷ Argentina	P, c, a	Neutropenia febril (bajo riesgo) en pacientes con cáncer (niños)	154 episodios (1. 74/2. 80) (72/52 meses)	1. Ceftriaxona 100mg/Kg/24h y amikacina 15mg/Kg/24 h IV (3)+ cefixima 8mg/Kg/24 h VO (4) 2. Ceftriaxona 100mg/Kg/24h y amikacina 15mg/Kg/24 h IV (7)	98,6 97,5					
Shenep JL et al 2000 ²⁰⁸ EE UU	P, c, a	Neutropenia febril en pacientes con cáncer	200 (1. 100/ 2. 100) (6,0/6,5 meses)	1. Antibióticos IV (aminoglucosido + ticarcilina + vancomicina) (2-3) + cefixima VO (aprox. 5) 2. Antibióticos IV (aminoglucosido + ticarcilina + vancomicina) (aprox. 7)	72 73			9 (diarrea) 3 (diarrea)		
Martínez et al 2000 ⁴⁴ España	P,c,m	Heterogéneas	473 (1. 269/ 2. 204) (59,7 / 57,5)	1. Antibiótico IV + Antibiótico VO (no intervención) 2. Antibiótico IV+ Antibiótico VO (nota TS orden de tratamiento)	78,4 77,5			32,3 25,5	Reducción 1,3 días IV y aumento 1,1 día VO. Reducción estancia 1 día	Ahorro de 5.246 pesetas/ tratamiento
Fernández et al 2000 ²⁰⁹ Chile	P,c,r,ab	Neumonía adquirida en la comunidad	40 (1. 21/ 2. 19) (74/65)	1. Ceftriaxona IV (10) 2. Ceftriaxona IV (3) + ceftibuteno VO (7)	100 100			0 5		
Glemaud 2000 ⁵⁷ EE UU	P,c,ab	Neumonía adquirida en la comunidad	No especificado	1. Antibiótico IV + Antibiótico VO (no intervención) 2. Antibiótico IV+ Antibiótico VO (promoción TS por e-mail)						Ahorro en 9 meses de 55.000\$

(P) prospectivo; (a) aleatorio; (c) controlado; (nc) no controlado; (m) multicéntrico; (ab) abierto; (r) randomizado

Anexo 1. Estudios realizados con antibióticos en TS (continuación)

Autor Año publicación País (referencia)	Diseño del estudio	Tipo de infección	Nº de pacientes evaluables (Edad media, años)	Dosis (días de tratamiento)	Eficacia clínica (% éxito)	Eficacia bacteriológica (% erradicación)	Eficacia global (%)	Efectos adversos (%)	Días de estancia con tratamiento antibiótico (media)	Coste económico
Castro- Guardiola et al 2001 ⁶⁸ España	P,c,r,ab, m	Neumonía comunitaria no-severa y severa	A. 85 (1. 41 / 2. 44) (68/69) B. 103 (3. 48 / 4. 55) (67/66)	A. No-severa: 1. Antibiótico VO 2. Antibiótico en TS	90 68			24 50	7±7 7±4	1187€±730 1263€±486
				B. Severa: 3. Antibiótico en TS 4. Antibiótico IV	75 76			33 62	6±4 11±3	1247€±533 1833€±489
Ramirez JA et al 2001 ¹⁷⁴ EE UU	P,c,r,ab	Neumonía comunitaria con bacteriemia	36 (1. 18/ 2. 18)	1. Terapia secuencial IV/ VO 2. Tratamiento IV convencional	100 100% en los 7 pacientes estables; 55% en los 11 pacientes inestables					
Rice et al 2001 ²¹⁰ EE UU	P,c,r,ab	Apendicitis perforada en niños	26 (1. 10 / 2. 16) (12,5 / 11,9)	1. Ampí + genta + clinda IV (10) 2. Ampí + genta + clinda IV / amoxcl + metro VO	100 (94 completa + 6 parcial) 100 (60 completa + 40 parcial)					Ahorro 1500\$/ paciente con TS
Feagan et al 2001 ¹⁰³ Canadá	P,r,c,m	Neumonía adquirida en la comunidad	1743	1. Tratamiento <i>antibiotico (previo implantación de un programa TS)</i> 2. Tratamiento <i>antibiotico (Tras implantación de un programa TS)</i>	Similar				Reducción 1,7 días estancia hospitalaria. Reducción 1,7 duración IV	
Paladino et al 2002 ²¹¹ EE UU	P,c,r,m, ab	Neumonía adquirida en la comunidad	266 (1. 136 / 2. 130)	1. Azitromicina IV/VO 2. Cefuroxima (con o sin eritromicina) IV/VO	78 75			11,8 20,7	5,8 6,4	Coste/eficaci a por curación de 5.265\$ frente a 6.145\$

(P) prospectivo; (a) aleatorio; (c) controlado; (nc) no controlado; (m) multicéntrico; (ab) abierto; (r) randomizado; (ampi) ampicilina; (genta) gentamicina; (clinda) clindamicina

Anexo 1. Estudios realizados con antibióticos en TS (continuación)

Autor Año publicación País (referencia)	Diseño del estudio	Tipo de infección	Nº de pacientes evaluables (Edad media, años)	Dosis (días de tratamiento)	Eficacia clínica (% éxito)	Eficacia bacteriológica (% erradicación)	Eficacia global (%)	Efectos adversos (%)	Días de estancia con tratamiento antibiótico (media)	Coste económico
Ng et al 2002 ²¹² China	Retros- pectivo	Absceso hepático piogénico	112 (1. 55 / 2. 57) (65,9/51,3)	1. Antibiótico IV 2. Antibiótico IV/VO			No recaídas en los 6 meses posteriores al alta		Duración IV (5,9 frente a 3,2 semanas). Duración estancia (58 frente a 28 días)	Ahorro de un 33 % en grupo TS
Lode et al 2002 ²¹³ Varios Países Europa y EEUU	P,r,c,ab, m	Neumonía adquirida en la comunidad	237 (1. 116 / 2. 121) (59,5/58,2)	1. Gemifloxacino VO (7-14) 2. Ceftriaxona IV (1-7) / cefuroxima VO (1-13. Hasta máximo 14 días duración total)	95,9 96,1	90,6 87,3	92,2 93,4	16,6 21,5	8 días (1-32) 9 días (1-45)	
Kuti et al 2002 ⁵⁸ EEUU	P,c,ab	Heterogéneas	83 (1. 30 / 2. 53) (74/69)	1. Levofloxacino IV/VO (no intervención) 2. Levofloxacino IV/VO (intervención. Cambio automático a VO por Farmacia cuando candidato a TS)	100			Ninguno para ambos grupos	Día de conversión 7º frente a 3. Duración estancia (9,5 días frente a 6,0 días).	Reducción costes en pacientes candidatos Nivel 1: (133\$ / 77\$). Nivel 2: (151\$ / 91\$) Nivel 3: (17.198\$ / 13.931\$)
Correa et al 2003 ²¹⁴ Varios Países	P,r,c,ab, m	Neumonía adquirida en la comunidad	170 (1. 85 / 2. 85) (57,3/57,5)	1. Gatifloxacino IV/VO (7-14) 2. Ceftriaxona IV (±macrólido) / claritromicina VO (7-14)	97,4 90,9	100,0 90,9		27,1 21,2		
Jantusch et al 2003 ²¹⁵ EEUU	P,r,c,ab, m	neumonía nosocomial o bacteriemia por gram- positivos resistentes (niños)	152 (1. 104 / 2. 48) (2,6/2,6)	1. Linezolid IV/VO 2. Vancomicina IV	Neumonía: 1. 90% 2. 100% Bacteriemia: 1. 84,8% 2. 80,0%	Similar		19,4 28,3		

(P) prospectivo; (a) aleatorio; (c) controlado; (nc) no controlado; (m) multicéntrico; (ab) abierto; (r) randomizado

Anexo 1. Estudios realizados con antibióticos en TS (continuación)

Autor Año publicación País (referencia)	Diseño del estudio	Tipo de infección	Nº de pacientes evaluables (Edad media, años)	Dosis (días de tratamiento)	Eficacia clínica (% éxito)	Eficacia bacteriológica (% erradicación)	Eficacia global (%)	Efectos adversos (%)	Días de estancia con tratamiento antibiótico (media)	Coste económico
Wilson et al 2003 ²¹⁶ UK	P,c,r,ab, m	Exacerbación Bronquitis Crónica	274 (1. 138 / 2. 136)	1. Gemifloxacino VO (5) 2. Ceftriaxona IV (≤ 3) / cefuroxima VO (≤ 7)	86,8 81,3	89,6 86,3		11,0 5,9	9 días 11 días estancia total	
Yogev et al 2003 ²¹⁷ Varios Países	P,c,r,ab, m	Piel y partes blandas (niños)	120 (1. 80 / 2. 40) (3,48 / 3,03)	1. Linezolid IV/VO (cambio a VO cuando posible a partir de día 3) 2. Vancomicina IV Duración total tratamiento entre 10-28 días	93,2 90,0	similar		23 48		
Fischer et al 2003 ¹⁰⁶ fischer EEUU	P,c	Heterogéneas	No especifica	Centrado en fluconazol, levofloxacino y metronidazol 1. Antibióticos IV/VO (no intervención) 2. Antibióticos IV/VO (intervención informatizada online en prescripción médica)					Reducción en la media de DDD IV del 11.1% y un aumento de las DDD VO de un 3.7%	
Von Gunten et al 2003 ¹⁰⁵ Netherlands	P,c	Heterogéneas	55 (1. 29 / 2. 26)	1. Antibióticos IV/VO (no intervención) 2. Antibióticos IV/VO (intervención para promoción de TS)					Duración estancia mayor grupo 2(13,3 frente a 9,7 días). Grupo 2 la conversión se realizó de forma más temprana (1,5 días frente a 3,2 días).	No diferencias significativas
Mendonça et al 2004 ²¹⁸ Brasil	P,c,r,ab, m	Neumonía adquirida en la comunidad	51 (1. 26 / 2. 25)	1. Gatifloxacino IV/VO 2. Ceftriaxona IV (\pm eritromicina)/ claritromicina VO	92 88			No diferencia s		
Erard et al 2004 ⁷¹ Suiza	P,c,r,ab, m	Neumonía adquirida en la comunidad	116 (1. 79 / 2. 37) (77/77)	1. Levofloxacino VO 2. Ceftriaxona IV (\pm claritromicina) / antibiótico VO	91,1 91,9				8 días 11 días Estancia hospitalaria	

(P) prospectivo; (a) aleatorio; (c) controlado; (nc) no controlado; (m) multicéntrico; (ab) abierto; (r) randomizado

Anexo 1. Estudios realizados con antibióticos en TS (continuación)

Autor Año publicación País (referencia)	Diseño del estudio	Tipo de infección	Nº de pacientes evaluables (Edad media, años)	Dosis (días de tratamiento)	Eficacia clínica (% éxito)	Eficacia bacteriológica (% erradicación)	Eficacia global (%)	Efectos adversos (%)	Días de estancia con tratamiento antibiótico (media)	Coste económico
Vogtlander et al 2004 ¹⁰⁷ Netherlands	P,c,ab	Heterogéneas	497 (1. 247 / 2. 250)	1. Antibiótico IV/VO (no intervención) 2. Antibiótico IV/VO (intervención para promover TS)					Aumento paso a VO de 46% a 62%, produciéndose 1,6 días antes	
Pinteño et al 2004 ¹⁰⁸ España	P,c,ab	Heterogéneas	250 (1. 113 / 2. 137) (69/61)	1. Fluoroquinolona IV/VO (no intervención) 2. Fluoroquinolona IV/VO (intervención para promover TS)					Disminución duración IV 3,2 días (levo) y 3,3 días (cipro). Reducción retraso VO 2 días (levo) y 3 días (cipro). Aumento de pacientes con VO al 4º día de 20% a 95% (levo) y de 48% a 94% (cipro)	Reducción costes medicación 89,6€/pacien te (levo) y 115,7€/pacie nte (cipro)
Zervos et al 2004 ⁷² EEUU	P,c,r,ab, m	Neumonía adquirida en la comunidad	212 (1. 110 / 2. 102) (70/71)	1. Ceftriaxona IV + azitromicina IV/azitromicina VO (±cefuroxima) 2. Levofloxacin IV/VO	91,5 89,3	Similar excepto para <i>S. pneumoniae</i>		89,2 85,1		
McLaughlin et al 2005 ¹⁰⁹ UK	P,c,ab	Heterogéneas	757 (1. 282 / 2. 215 / 3. 260) (70/71/73)	1. Antibiótico IV/VO (4 semanas pre-implantación guías TS) 2. Antibiótico IV/VO (4 semanas post-implantación guías TS) 3. Antibiótico IV/VO (4 semanas más a los 6 meses)					Vía IV apropiada 92% frente a 100% (grupo 1 vs. 2). En grupos 2 y 3, el cambio temporal a VO fue apropiado en 90% y 88%, frente a 17% en grupo 1. Entre grupos 1 y 2 duración tratamiento IV se redujo de 3 a 2 días. En los grupos 2 y 3 estancia hospitalaria se redujo de 13 a 10 días.	Coste por paciente un 13% menos entre los grupos 1 y 2.
Pablos et al 2005 ¹¹⁰ España	P,c,ab	Heterogéneas	----	1. Fluoroquinolona IV/VO (no intervención) 2. Fluoroquinolona IV/VO (intervención para promover TS)					Consumo IV se redujo 60% ,consumo VO aumentó 66%. En DDD/100 estancias día, el consumo IV se redujo 53% y VO aumentó un 36%.	Estiman ahorro económico de 41.420\$

(P) prospectivo; (a) aleatorio; (c) controlado; (nc) no controlado; (m) multicéntrico; (ab) abierto; (r) randomizado

Anexo 1. Estudios realizados con antibióticos en TS (continuación)

Autor Año publicación País (referencia)	Diseño del estudio	Tipo de infección	Nº de pacientes evaluables (Edad media, años)	Dosis (días de tratamiento)	Eficacia clínica (% éxito)	Eficacia bacteriológica (% erradicación)	Eficacia global (%)	Efectos adversos (%)	Días de estancia con tratamiento antibiótico (media)	Coste económico
Hagaman et al 2005 ¹¹¹ EEUU	Retrospe ctivo	Neumonía adquirida en la comunidad	119 (1. 59 / 2. 60) No especifica edad	1. Antibiótico IV/VO (previo a implantar guía que contempla TS) 2. Antibiótico IV/VO (tras implantar guía que contempla TS)					Tras implantar guía TS aumenta de 60% a 96% y reducción estancia de 3,6 a 2,4 días	
Giordano et al 2005 ²¹⁹ EEUU	P,c,r,a,a b,doble ciego, m	Piel y partes blandas	367 (1. 180 / 2. 187) (54,4/52,8)	1. Moxifloxacino IV/VO (7-14) 2. Piperacilina-tazobactam IV / amoxcl VO (7-14)	79 82	78 80 para <i>S. aureus</i>		31 30		
Fogarty et al 2005 ²²⁰ EEUU	Análisis agrupado de 6 ensayos clínicos: P, c, m, ab, a, r	Neumonía adquirida en la comunidad por <i>S. pneumoniae</i> resistentes	----	1. Moxifloxacino VO (7-14) o Moxifloxacino IV/VO (7-14)			% eficacia en Resistentes a : -penicilinas: 100 -macrólidos: 95,7 -multiresistentes: 96,4			
Carratala et al 2005 ⁵⁴ España	P,c,r,a, ab,m	Neumonía adquirida en la comunidad de bajo riesgo	224 (1. 110 / 2. 114) (67,5 / 64,9)	1. Levofloxacino VO ambulatorio 2. Levofloxacino IV/VO hospital	83,6 80,7			9,1 9,6	satisfacción global mayor para pacientes ambulatorios 91,2%frente a 79,1%	
Kuzman et al 2005 ²²¹ Croacia	P,c,r,ab, a,m	Neumonía adquirida en la comunidad	180 (1. 89 / 2. 91) (55,4 / 53,3)	1. Azitromicina IV (1-4) / VO (3) 2. Cefuroxima IV (1-4) / VO (7)	81,7 82,0	75,0 81,8		38,2 29,7	duración total del tratamiento menor (6,2 frente a 10,1 días).	
Angeli et al 2006 ⁸⁹ Italia	P,c,r,ab, a,m	Peritonitis bacteriana espontanea	116 (1. 61 / 2. 55) (59 / 60)	1. Ciprofloxacino IV/VO 2. Ceftazidima IV	80 84			1,8 3,3	El paso a VO de ciprofloxacino permitió que 75 % de pacientes se fueran de alta hospitalaria temprana	Ahorro de 1150\$ por paciente en el grupo de TS

(P) prospectivo; (a) aleatorio; (c) controlado; (nc) no controlado; (m) multicéntrico; (ab) abierto; (r) randomizado

Anexo 1. Estudios realizados con antibióticos en TS (*continuación*)

Autor Año publicación País (referencia)	Diseño del estudio	Tipo de infección	Nº de pacientes evaluables (Edad media, años)	Dosis (días de tratamiento)	Eficacia clínica (% éxito)	Eficacia bacteriológica (% erradicación)	Eficacia global (%)	Efectos adversos (%)	Días de estancia con tratamiento antibiótico (media)	Coste económico
Malangoni et al ²²² 2006 Canadá	P,c,r,a,a b,m, doble ciego	Infecciones intra- abdominales complicadas	379 (1. 183 / 2. 196) (47,4 / 45,1)	1. Moxifloxacino IV/VO (5-14) 2. Piperacilina-tazobactam IV / amoxicilina-clavulánico VO (5- 14)	80 78	78 77		84 83		
Wacha et al ⁹⁰ 2006 Alemania	P,c,r,a, ab	Infecciones intra- abdominales complicadas	475 (1. 235 / 2. 240)	1. Ciprofloxacino + metronidazol IV/VO (7-14) 2. Ceftriaxona + metronidazol IV(7-14)	98,9 96,9	No diferencias				
Frei et al ³ 2006 EEUU	Cohortes retros- pectivo	Neumonía adquirida en la comunidad resistentes	631 (1. 357 / 2. 274) (74 / 72)	1. Pacientes que siguen recomendaciones guías clínicas 2. Pacientes que no siguen recomendaciones guías clínicas					Menor tiempo para estabilidad clínica y para TS y disminución de la duración de la estancia hospitalaria y de la mortalidad en pacientes en los que se siguen recomendaciones	
Oosterheert et al ²²³ 2006 Netherlands	P,c,r,a, ab,m	Neumonía adquirida en la comunidad grave	265 (1. 132 / 2. 133) (69,9 / 69,0)	1. Antibiótico IV (2) + antibiótico VO (8) 2. Antibiótico IV (7)	83 85				Reducción de 3,4 días de duración IV y de 1,9 días de estancia hospitalaria en grupo con TS	

(P) prospectivo; (a) aleatorio; (c) controlado; (nc) no controlado; (m) multicéntrico; (ab) abierto; (r) randomizado

Anexo 2. Estudio Piloto

TÍTULO: “ESTUDIO PROSPECTIVO Y COMPARATIVO PARA EVALUAR EL IMPACTO DE LA INTERVENCIÓN FARMACÉUTICA EN LA PROMOCIÓN DE LA TERAPIA SECUENCIAL CON FLUOROQUINOLONAS”

RESUMEN

Objetivo: Evaluar el impacto de una intervención farmacéutica en la aplicación de la Terapia Secuencial (TS) con fluoroquinolonas.

Métodos: Estudio prospectivo comparativo de intervención farmacéutica en dos fases: Fase Observacional y Fase de Intervención para la promoción de la TS.

Resultados: Se estudiaron 250 pacientes con terapia intravenosa con fluoroquinolonas (113 Levofloxacino y 137 Ciprofloxacino) siendo 76 y 70, respectivamente, candidatos a un Programa de Intervención Farmacéutica para la Promoción de la TS. La intervención farmacéutica mostró, para ambos medicamentos, una disminución de la duración del tratamiento intravenoso y aumento de la duración del tratamiento vía oral, así como una disminución de los costes de la medicación, todo ello de forma estadísticamente significativa.

Discusión: La promoción de la TS es una oportunidad para expandir el papel clínico del farmacéutico hospitalario y optimizar el tratamiento con fluoroquinolonas, consiguiendo disminuir la terapia intravenosa y constituyendo una alternativa más coste-efectiva.

PALABRAS CLAVE

Fluoroquinolonas. Ciprofloxacino. Levofloxacino. Intervención farmacéutica. Administración oral.

Terapia Secuencial. Paso de vía parenteral a oral. Intervención farmacéutica.

INTRODUCCIÓN

La administración de medicamentos por vía intravenosa (IV) consigue niveles plasmáticos de forma inmediata y garantiza el cumplimiento terapéutico, lo que la hace de elección en casos de urgencia (1-4), pero esta vía de administración también se asocia con una mayor morbilidad que la vía oral (VO) (2,5-7).

Frente a la vía parenteral, la vía oral presenta múltiples ventajas, entre las que podemos citar ser más cómoda y menos agresiva para el paciente, evitar el riesgo de flebitis e infecciones nosocomiales, y ser más económica en costes directos del tratamiento, recursos humanos y estancias hospitalarias (3,7-19). Estos datos hacen que, siempre que la situación del paciente y del medicamento lo permitan, sea aconsejable cambiar de la vía parenteral a la oral tan pronto como sea posible (20,21).

Sin embargo, numerosos estudios muestran que en muchos casos se prolonga el tratamiento por vía parenteral de forma innecesaria (14,22) lo que se asocia con un mayor riesgo de morbilidad y con un aumento de costes no justificado (23-26).

Estos hechos han ocasionado que se promuevan de forma específica programas de Terapia Secuencial (TS) en medicamentos cuya biodisponibilidad vía oral permite predecir una efectividad del tratamiento por vía oral similar a la que se consigue por la vía parenteral (7,8,10,17,19,27-33).

Se entiende por Terapia Secuencial el cambio del tratamiento iniciado por vía parenteral a la vía oral cuando el paciente está clínicamente estable y no existen problemas de absorción gastrointestinal o tolerancia oral (8,10), con el fin de reducir el coste del tratamiento sin comprometer el resultado clínico final (12,20,34).

En el presente trabajo se seleccionaron los medicamentos cuyo impacto de la TS fuese mayor desde el punto de vista económico y de Atención Farmacéutica, por su utilización en un número de pacientes cuyo abordaje pudiera realizarse de forma individualizada; en base a estos datos se seleccionaron las fluoroquinolonas disponibles por vía parenteral en la guía farmacoterapéutica: ciprofloxacino y levofloxacino (22,31,35-41).

El objetivo de este trabajo es evaluar el impacto de una intervención farmacéutica en la aplicación de la Terapia Secuencial con fluoroquinolonas, con evaluación de la repercusión en costes.

MÉTODOS

Diseño experimental

Se diseñó un estudio abierto, prospectivo y comparativo para evaluar el impacto de una intervención farmacéutica en la promoción de la Terapia Secuencial con fluoroquinolonas en pacientes ingresados en un hospital de especialidades de nivel 3.

El estudio se realizó en dos fases de 3 meses de duración cada una. La primera fue una Fase Observacional, en la que no se realizó ninguna intervención ni se estableció contacto con el médico, y que sirvió como grupo control. La segunda fue una Fase de Intervención Farmacéutica en la que se realizaba la promoción de la TS desde el Servicio de Farmacia mediante un programa de intervención estructurado.

Selección de pacientes

Se incluyeron en el estudio todos los pacientes a los que se prescribió tratamiento con alguna de las fluoroquinolonas endovenosas disponibles en el hospital (levofloxacino y ciprofloxacino).

Los pacientes se seleccionaron desde el Área de Dispensación de Medicamentos en Dosis Unitarias (DMDU) del Servicio de Farmacia Hospitalaria quedando excluidos, por tanto, los pacientes que realizaron tratamiento exclusivamente en las áreas sin DMDU (Urgencias, Cuidados Intensivos, Reanimación o área Materno-Infantil).

Criterios de inclusión

Para considerar un paciente candidato a realizar TS debía cumplir los siguientes criterios de inclusión:

1. Paciente con tratamiento intravenoso con fluoroquinolonas durante más de 48 horas.

2. Tratamiento farmacológico indicativo de buena tolerancia oral: terapia concomitante vía oral, no prescripción de antieméticos ni antidiarreicos, paciente que estuviera recibiendo alimentos y/o nutrientes por vía oral.
3. Ausencia de posibles interacciones de las fluoroquinolonas con otros fármacos prescritos: calcio, preparados de hierro y/o sucralfato.
4. Ausencia de absorción oral comprometida debido a alguna de las siguientes causas: náuseas, vómitos o diarreas graves, succión naso-gástrica, síndrome de malabsorción, alteraciones de la motilidad intestinal, ausencia de respuesta previa a la medicación oral, síndrome de intestino corto.

En determinados casos la TS era realizada directamente por el médico antes de la intervención del farmacéutico. En el caso de que el paciente fuera candidato a TS y ésta no fuera realizada por el médico, el paciente se consideró candidato al Programa de Intervención Farmacéutica para la promoción de la Terapia Secuencial.

Programa de Intervención Farmacéutica para la promoción de la Terapia Secuencial

Los pacientes que cumplían criterios para ser candidatos a TS, al tercer día de tratamiento endovenoso, se enviaba un mensaje al médico en la hoja/pantalla de prescripción, y adjuntando a la hoja de prescripción médica una nota informativa más detallada en papel sobre la TS, los beneficios que conlleva y recomendaciones de dosis parenteral y oral. En aquellos casos en los que, al día siguiente del envío de las notas informativas, el médico continuaba confirmando el tratamiento IV del paciente, se procedía a hablar personalmente con él para conocer el motivo e informarle del Programa.

Se consideró el inicio del Programa al tercer día de la terapia intravenosa debido a la existencia en el hospital de protocolos terapéuticos que indican 48 horas de tratamiento intravenoso al inicio de la terapia con fluoroquinolonas, tal y como se recoge también en la literatura (12,20,42,43).

Recogida de datos

Se registraron las características demográficas y clínicas del paciente en un formulario específico: nombre y apellidos, edad, número de historia clínica, cama, unidad clínica,

diagnóstico, tipo de dieta, medicación oral concomitante, presencia de interacciones, fecha de inicio y duración de la terapia intravenosa, fecha en el que se cumplían criterios para la TS, fecha de la conversión de intravenosa a oral y duración de la estancia hospitalaria. El diagnóstico clínico se tomó del informe de alta del paciente.

Variables de eficacia utilizadas

Las variables evaluadas para cuantificar el impacto de la intervención farmacéutica fueron: número de días con tratamiento IV, número de días con tratamiento VO, día de la conversión de IV a VO, % de pacientes que realizan TS antes de la intervención, % de pacientes que realizan TS después de la intervención, coste del tratamiento por paciente y duración de la estancia hospitalaria.

Análisis estadístico

Los valores se expresan como número (y porcentaje) para las variables categóricas y como media aritmética \pm desviación estándar para las variables continuas.

Los resultados obtenidos se han procesado con el programa estadístico SPSS for Windows versión 8.0.0 y se eligió un valor de $p < 0.05$ como nivel de significación estadística. La comparación de dos medias en muestras con datos independientes se ha realizado mediante la aplicación del test no paramétrico de Mann-Whitney. Para la asociación entre dos variables categóricas se usó la prueba de Chi-cuadrado.

RESULTADOS

La Fase Observacional se llevó a cabo de Octubre a Diciembre de 2002, y la Fase de Intervención Farmacéutica de Febrero a Abril de 2003. Durante el periodo de estudio se prescribieron fluoroquinolonas IV a 250 pacientes (1,8% de los pacientes ingresados), de los que 137 recibieron Ciprofloxacino y 113 Levofloxacino.

De los 113 pacientes que recibieron Levofloxacino, 98 fueron candidatos a TS (40 en la Fase Observacional y 58 en la de Intervención), de los que 36 (90.0%) durante la Fase Observacional se hubieran considerado candidatos a Intervención Farmacéutica y 40 (68,9%) durante la Fase de Intervención ($p=0.096$); estos datos indican una

tendencia a la disminución de los pacientes con Levofloxacino parenteral candidatos a Intervención Farmacéutica a lo largo del estudio, lo que se considera un efecto docente del mismo.

Por otra parte, de los 137 pacientes que recibieron Ciprofloxacino, 114 fueron candidatos a TS (52 en la Fase Observacional y 62 en la de Intervención), de los que 36 (69,2%) durante la Fase Observacional se hubieran considerado candidatos a intervención y 34 (54,8%) durante la Fase de Intervención ($p=0.209$).

La distribución de los pacientes candidatos y los motivos que justificaron a los no-candidatos puede verse en la Tabla 1.

Tabla 1: Características basales de los pacientes.* Los resultados se expresan como media (\pm desviación estándar).

Variables	LEVOFLOXACINO 113 pacientes			CIPROFLOXACINO 137 pacientes		
	Fase	Fase	p	Fase	Fase	p
	Observacional	Intervención		Observacional	Intervención	
Total de Pacientes	48	65	...	63	74	...
Candidatos a TS N° (%) pacientes	40 (83.3)	58 (89.2)	0.647	52 (82.5)	62 (83.7)	0.877
No candidatos a TS N° (%) pacientes	8 (16.6)	7 (10.7)	0.257	11 (17.4)	12 (16.2)	0.862
Cambio de antibiótico antes del 3º día	1	2	...	4	2	...
Fin tratamiento antibiótico antes del 3º día	0	0	...	0	2	...
Alta Hospitalaria antes del 3º día	0	0	...	0	3	...
Ausencia de tratamiento OR concomitante	3	2	...	3	2	...
Intolerancia para OR	2	1	...	2	2	...
Prescripción de antieméticos	1	1	...	0	0	...
Tratamiento antibiótico OR previo	1	1	...	2	0	...
Éxito	0	0	...	0	1	...
Candidatos a Intervención N° (%) pacientes	36 (90.0)	40 (68.9)	0.096	36 (69.2)	34 (54.8)	0.209
Edad (años)*	71.4 (\pm 14.4)	67.0 (\pm 17.1)	0.141	61.9 (\pm 15.8)	61.0 (\pm 18.7)	0.883
N° (%) de hombres	25 (\pm 69.4)	26 (\pm 65.0)	0.730	24 (\pm 66.6)	20 (\pm 58.8)	0.476
Dosis IV (mg)/día*	500.0 (\pm 0.0)	512.5 (\pm 79.0)	0.343	599.4 (\pm 199.9)	670.5 (\pm 189.9)	0.103
Dosis OR (mg)/día*	500.0 (\pm 0.0)	500.0 (\pm 0.0)	1.000	1217.3 (\pm 331.1)	1310.3 (\pm 280.7)	0.296
Diagnóstico						
N° (%) con neumonía adquirida en la comunidad	17 (47.2)	18 (45.0)	0.835			
N° (%) otras infecciones respiratorias	16 (44.4)	17 (42.5)	0.829	14 (38.9)	13 (38.2)	0.909
N° (%) con infección genitourinaria	1 (2.7)	1 (2.5)	0.655	7 (19.4)	7 (20.5)	0.873
N° (%) con infección cutánea, tejidos blandos	1 (2.7)	1 (2.5)	0.655			
N° (%) con infección gastrointestinal				6 (16.7)	6 (17.6)	0.866
N° (%) con otras infecciones	1 (2.7)	3 (7.5)	0.132	9 (25.0)	8 (23.5)	0.773

Datos basales

No se encontraron diferencias significativas en cuanto a edad, sexo, dosis antibiótica IV diaria, dosis antibiótica OR diaria, servicio de adscripción y diagnóstico entre los pacientes de ambas fases de estudio (Tabla 1), por lo que pueden considerarse comparables entre sí.

Resultados de las variables estudiadas

Días de tratamiento IV, OR, día de la conversión de IV a OR, duración de la estancia hospitalaria

Los resultados de las variables estudiadas pueden verse en la Tabla 2 .

Tabla 2: Resultados de las variables estudiadas en los pacientes candidatos a Intervención Farmacéutica y costes de medicación.

Variables	LEVOFLOXACINO			CIPROFLOXACINO		
	Fase	Fase	p	Fase	Fase	p
	Observacional (n=36)	Intervención (n=40)		Observacional (n=36)	Intervención (n=34)	
Nº días IV	6.4 (±2.7)	3.2 (±0.9)	<0.001	6.6 (±4.3)	3.2 (±1.0)	<0.001
Nº días OR	2.8 (±3.2)	5.2 (±3.1)	0.001	4.1 (±6.6)	6.0 (±6.7)	0.026
Día de conversión	6.3 (±2.0)	4.1 (±0.2)	<0.001	7.0 (±3.3)	4.1 (±0.7)	<0.001
Duración de la estancia hospitalaria	14.6 (±6.4)	11.4 (±5.6)	0.012	23.8 (±16.8)	17.8 (±16.2)	0.010
Coste Total (€)*	199,5 (± 78,5)	109,9 (± 27,9)	<0,001	269,0 (± 211,1)	153,3 (± 66,8)	0,009

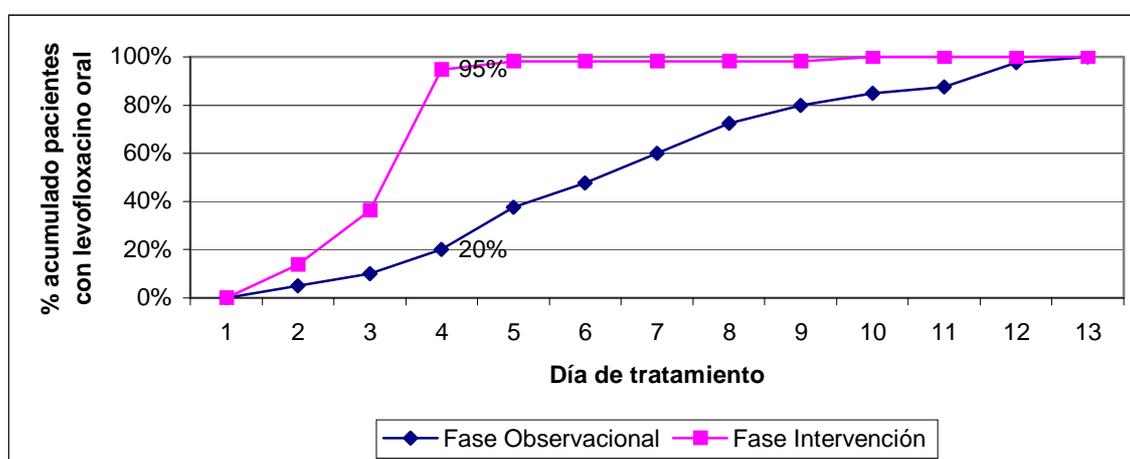
Los resultados se expresan como media (± desviación estándar).

* Coste de adquisición del medicamento en PVL

En el caso del Levofloxacino, la duración de la terapia IV fue de 6.4 (±2.7) días en la Fase Observacional y de 3.2 (±0.9) días en la de Intervención ($p < 0.001$), por lo que la intervención realizada por el Servicio de Farmacia logró que, de forma estadísticamente significativa, disminuyera en 3.2 días la duración media de tratamiento antibiótico IV y aumentara en 2.4 días la duración media de tratamiento antibiótico OR, que fue de 2.8 (±3.2) días en la Fase Observacional y 5.2 (±3.1) días en Fase de Intervención ($p = 0.001$); la duración total del tratamiento antibiótico se mantuvo, y fue de 9.2 (±3.1) días en la Fase Observacional y de 8.4 (±3.0) días en la de Intervención ($p = 0.122$). En cuanto al día de conversión de la terapia con Levofloxacino IV a VO, fue el 6.3 (±2.0) durante la Fase Observacional y el 4.1 (±0.2)

en la de Intervención ($p < 0.001$). Al cuarto día de tratamiento con Levofloxacino, 8 (20%) pacientes durante la Fase Observacional frente a 55 (95%) pacientes durante la Fase de Intervención Farmacéutica, recibían el antibiótico por vía oral ($p < 0.001$) (Figura 1). También se observa una disminución estadísticamente significativa de la duración media de la estancia hospitalaria de los pacientes candidatos a intervención (14.6 (± 6.4) días en la Fase Observacional frente a 11.4 (± 5.6) días en la Fase de Intervención Farmacéutica) ($p = 0.012$).

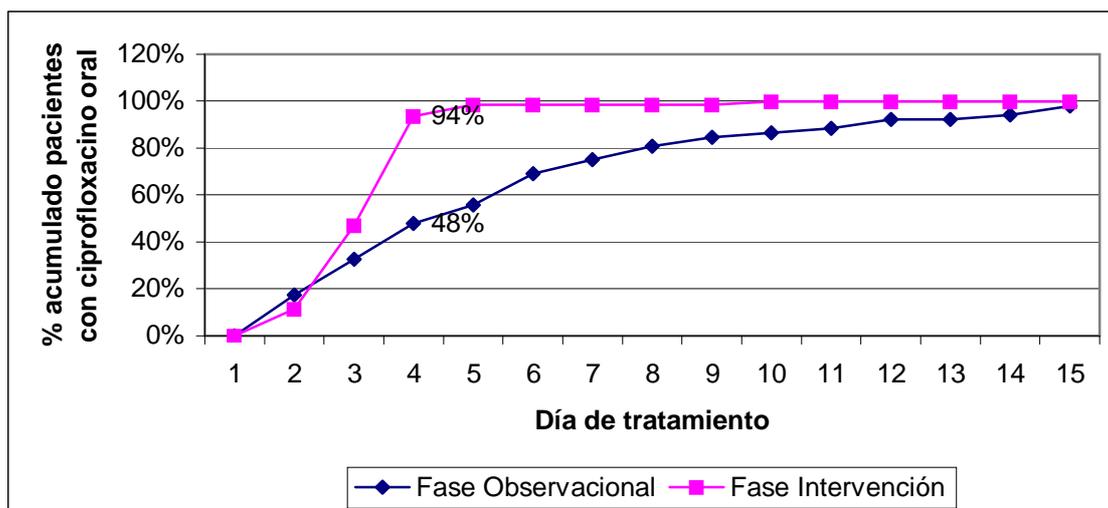
Figura 1: Porcentaje acumulado de pacientes candidatos a TS con conversión a Levofloxacino oral.



En el caso del Ciprofloxacino, la intervención también logró que, de forma estadísticamente significativa, disminuyera en 3.3 días la duración media de tratamiento antibiótico IV (6.6 (± 4.3) días en la Fase Observacional frente a 3.2 (± 1.0) días en la de Intervención) ($p < 0.001$) y aumentara en 1.9 días la duración media de tratamiento antibiótico OR, que fue de 4.1 (± 6.6) días en la Fase Observacional y 6.0 (± 6.7) días en la de Intervención, ($p = 0.026$), manteniéndose la duración total del tratamiento antibiótico, que fue de 10.6 (± 7.7) días en la Fase Observacional y de 9.2 (± 6.6) días en la de Intervención ($p = 0.430$). En cuanto al día de conversión de la terapia con Ciprofloxacino IV a oral, en la Fase Observacional fue el 7.0 (± 3.3) y el 4.1 (± 0.7) en la de Intervención ($p < 0.001$). Al cuarto día de tratamiento con Ciprofloxacino, la terapia fue oral para 25 (48%) pacientes en la Fase Observacional, frente a 58 (94%) pacientes en la Fase de Intervención ($p < 0.001$) (Figura 2). Así mismo, también disminuyó de forma estadísticamente significativa la duración media de la estancia

hospitalaria de los candidatos a intervención (23.8 (\pm 16.8) días en la Fase Observacional frente a 17.8 (\pm 16.2) días en la Fase de Intervención Farmacéutica) ($p=0.010$).

Figura 2: Porcentaje acumulado de pacientes candidatos a TS con conversión a Ciprofloxacino oral.



Aceptación de la Intervención Farmacéutica:

Durante la Fase de Intervención Farmacéutica se llevaron a cabo un total de 74 intervenciones, 40 para Levofloxacino y 34 para Ciprofloxacino. De estas, un total de 39 (97.5%) para Levofloxacino y 29 (85.3%) para Ciprofloxacino, dieron lugar a una conversión a vía oral. En los 6 pacientes (1 de Levofloxacino y 5 de Ciprofloxacino) en los que no hubo una aceptación de la recomendación por parte del médico el motivo estuvo justificado: el paciente con Levofloxacino y 2 de los pacientes con Ciprofloxacino eran pacientes de Oncología que, el mismo día en el que se les enviaron las recomendaciones, iniciaron tratamiento quimioterápico de capacidad emetógena elevada, por lo que se mantuvo el tratamiento antibiótico por vía IV, se pasó a dieta absoluta y se cambió toda la medicación oral del paciente a IV. Los dos pacientes con Ciprofloxacino que restan requirieron un cambio de antibiótico el mismo día en el que se envió la recomendación.

El cambio a vía oral en los pacientes candidatos a Intervención Farmacéutica se llevó a cabo al día siguiente del envío de las recomendaciones para 39 (100.0%) y 27 (93.1%) pacientes, en tratamiento con Levofloxacino y Ciprofloxacino respectivamente. En los dos pacientes en tratamiento con Ciprofloxacino que restan, la conversión a vía oral se llevó a cabo al segundo día de envío de la nota. En uno de ellos el motivo fue que el día siguiente al envío de la recomendación fue domingo, y no se pasó visita al paciente, mientras que en el otro paciente pasó visita un médico residente que no quiso modificar la prescripción existente.

Costes de medicación

En el caso de Levofloxacino, el coste medio del tratamiento por paciente fue de 199.5 (± 78.5) € en la Fase Observacional frente a 109.9 (± 27.9) € en la Fase de Intervención ($p < 0.001$), lo que representa un 45% de disminución, y un ahorro de 89,6 €/paciente. En el caso de Ciprofloxacino, el coste medio por paciente fue de 269,0 ($\pm 211,1$) € en la Fase Observacional frente a 153.3 (± 66.8) € en la Fase de Intervención ($p = 0.009$), es decir, un 43% de disminución, lo que supone 115,7 €/paciente de ahorro (Tabla 2). Extrapolando estos datos al número de pacientes tratados en el hospital durante un año, indica que el ahorro que puede presentar este programa se estima en 13.619, 2 €/año en Levofloxacino y 16.198,0 €/año de Ciprofloxacino, con unas cifras globales de 29.817,2 €/año de ahorro para el hospital.

DISCUSIÓN

Este estudio ha mostrado que el programa de Intervención Farmacéutica para la promoción de la Terapia Secuencial con Fluoroquinolonas aumenta de forma significativa el número de pacientes que pasan a vía oral, así como que esta conversión se realice de forma precoz antes del tercer día de tratamiento, disminuyendo el número de días de tratamiento intravenoso, aumentando la duración del tratamiento oral y disminuyendo por tanto los costes de la terapia con estos fármacos.

En el presente estudio se consideró conveniente que la Fase Observacional fuera previa a la Fase de Intervención Farmacéutica, para evitar el sesgo que pudiera producirse de la propia actividad del estudio, por lo que se decidió por un estudio secuencial en el tiempo, pero con la suficiente proximidad para que se evitaran diferencias en las pautas de tratamiento pero que fueran realizados por los mismos médicos, para que las dos fases pudieran ser comparables entre sí.

Como era de esperar, durante la realización del estudio se observa una disminución del número de pacientes candidatos a Intervención Farmacéutica, lo que indica que la puesta en marcha del programa tiene un efecto docente, que indica que los prescriptores conocen el programa y lo ponen en práctica por sí mismos, especialmente en el caso del Levofloxacino, debido a que su utilización está muy concentrada en el Servicio de Neumología. En el caso del Ciprofloxacino se observa menos ya que su uso está más disperso en el hospital a lo largo de múltiples servicios clínicos.

Según diferentes estudios, los médicos presentan una tendencia a continuar la terapia intravenosa por diversos motivos entre los que están la incertidumbre de la respuesta al tratamiento por vía oral, desconocimiento de la biodisponibilidad oral de medicamento o simplemente no cuestionarse el tratamiento una vez instaurada la vía IV (14,22,31) por lo que se hace necesario impulsar la Terapia Secuencial desde las actividades de Atención Farmacéutica.

Los estudios publicados sobre la promoción de la Terapia Secuencial mediante una intervención farmacéutica muestran resultados similares al presente estudio, reflejando un aumento del paso a la VO (7,19,27-31), una disminución de la duración del tratamiento IV (7,19,27-30) y una disminución de costes (7,8,10,12,17,19,27,28,30-32).

La promoción explícita de la TS ha mostrado sus beneficios en distintos grupos terapéuticos (principalmente antibióticos y antiulcerosos) y se ha perfilado como una estrategia para la disminución directa de los costes del tratamiento y de la estancia hospitalaria (8,13,26,38,44), que se considera, además, el factor que más influye en el coste (13).

En este estudio la estancia media se ha visto disminuida en el grupo de intervención, al igual que en otros estudios publicados (10,12,13,30,33), pero debido a que no era el objetivo del presente trabajo, y a que la duración total del tratamiento antibiótico no se modificó, este dato debe ser considerado con precaución. Esta disminución de la estancia media deberá ser confirmada con estudios posteriores, que conlleven estrategias hospitalarias de planificación y adelanto del alta hospitalaria tras un paso precoz a la vía oral con buenos resultados clínicos, especialmente en los procesos en los que la estancia media se aleja de los valores óptimos (45).

La implantación de programas de TS se ha destacado como uno de los programas más eficaces para prestar una Atención Farmacéutica poblacional en un hospital, siendo realizada en algún caso directamente por el farmacéutico en base a un protocolo previo (30). La intervención desde el área de dispensación no es suficiente en muchos casos, ya que se requiere un intercambio de información con el médico para conocer los datos clínicos que llevan a una decisión segura (9,30,42,45), por lo que programas de este tipo facilitan y justifican el contacto con el médico, colaborando para lograr la mejor terapia del paciente.

El método seguido para la implantación del programa es reproducible y se puede ampliar a otros medicamentos. Se ha incorporado como un programa continuo de Intervención Farmacéutica desde el área de DMDU para ser llevado a cabo en la selección de pacientes a intervenir en el cuarto año de residencia.

De cara al futuro se considera que es necesaria la incorporación de alertas al programa informático en el caso de pacientes con duración de terapia intravenosa con fluoroquinolonas superior a 48 horas y que mantengan concomitantemente fármacos vía oral, con lo que la detección e intervención sería más fácil y homogénea (32).

La implantación de un programa de Terapia Secuencial se presenta como una oportunidad para expandir el papel clínico del farmacéutico hospitalario y optimizar el tratamiento con fluoroquinolonas, consiguiendo disminuir la duración de la terapia intravenosa y constituyendo una alternativa más coste-efectiva.

BIBLIOGRAFÍA

1. Underhill EJ. Why IV antibiotics? *Eur Hosp Pharm* 1995; 1:155-159.
2. Craig WA, Andes DR. Parenteral versus oral antibiotic therapy. *Medical Clínicas of North America* 1995;79(3):497-508.
3. Cunha BA. Intravenous to oral antibiotic switch therapy. *Drugs of Today* 2001;37(5):311-319.
4. Vogel F. Sequential therapy in the hospital management of lower respiratory tract infections. *Am J Med* 1995;29;99(6B Suppl):14S-19S.
5. Cohen MR. Important news! IV route not needed to justify hospitalization for antibiotics (editorial). *Hosp Pharm* 1993;28:946.
6. Parker SE, Davey PG. Pharmacoeconomics of intravenous drug administration. *Pharmacoeconomics* 1992;1:103-115.
7. Martínez MJ, Freire A, Castro I, Inaraja MT, Ortega A, Del Campo V, et al. Clinical and economic impact of a pharmacist-intervention to promote sequential intravenous to oral clindamycin conversion. *Pharm World Sci* 2000; 22(2): 53-58.
8. Frighetto L, Nickoloff D, Martinusen M, Mandani F, Jewelson P. Intravenous-to-oral stepdown program: four years of experience in a large teaching hospital. *Ann Pharmacother* 1992;26:1147-1152.
9. Milkovich GB. Intravenous-to-Oral Transition Therapy in Community-Acquired Pneumonia: The INOVA Health System Experience. *Pharmacotherapy* 2001; 21 (7s): 83s-88s.
10. Przybylski KG, Rybak MJ, Martin PR, Weingarten CM, Zaran FK, Stevenson JG, et al. A pharmacist-initiated program of intravenous to oral antibiotic conversion. *Pharmacotherapy* 1997;17(2):271-276.
11. Nathwani D, Tillotson G, Davey P. Sequential antimicrobial therapy: the role of quinolones. *J Antimicrob Chemother* 1997;39:441-446.
12. Siegel RE, Halpern NA, Almenoff PL, Lee A, Cashin R, Greene JG. A prospective randomized study of inpatient IV antibiotics for community-acquired pneumonia: the optimal duration of therapy. *Chest* 1996;110:965-971.
13. Ramirez JA, Vargas S, Ritter GW, Brier ME, Wright A, Smith S, et al. Early Switch from Intravenous to Oral Antibiotics and Early Hospital Discharge. A Prospective Observational Study of 200 Consecutive Patients with Community-Acquired Pneumonia. *Arch Inter Med* 1999; 159: 2449-2454.

14. Fine MJ, Medsger AR, Stone RA, Marrie TJ, Coley CM, Singer DE, et al. The hospital discharge decision for patients with community-acquired pneumonia: results from the Pneumonia Patients Outcomes Research Team Cohort Study. *Arch Intern Med* 1997;157:47-56.
15. Ramirez JA. Advances in antibiotic use: switch therapy. *Curr Ther Res* 1994;A:30-34.
16. Janknegt R, Van der Meer JW. Sequential therapy with intravenous and oral cephalosporins. *J Antimicrob Chemother.* 1994;33(1):169-77.
17. Paladino JA, Sperry HE, Backes JM, Gelber JA, Serrienne DJ, Cumbo TJ, et al. Clinical and economic evaluation of oral ciprofloxacin after an abbreviated course of intravenous antibiotics. *Am J Med* 1991;91:462-470.
18. Grasela TH Jr, Paladino JA, Schentag JJ, Huepenbecker D, Rybacki J, Purcell JB, et al. Clinical and economic impact of oral ciprofloxacin as follow-up to parenteral antibiotics. *Ann Pharmacother* 1991;25:857-862.
19. Sevinç F, Prins JM, Koopmans RP, Langendijk PNJ, Bosuyt PMM, Daukert J, et al. Early switch from intravenous to oral antibiotics: guidelines and implementation in a large teaching hospital. *J Antimicrob Chemother* 1999;43:601-606.
20. Barlett JG, Dowell SF, Mandell LA, File TM, Musher DM, Fine MJ. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2000;31:347-382.
21. Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A, Bass JB, Broughton WA, Campbell GD, et al; American Thoracic Society. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy and prevention. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163 :1730-1754.
22. Conort O, Gabardi S, Didier MP, Hazebroucq, Cariou A. Intravenous to oral conversion of fluoroquinolones: knowledge versus clinical practice patterns. *Pharm World Sci* 2002;24(2):67-70.
23. Ivey MF. Re-engineering for dramatic improvement in the medications-use process. *Am J Health Syst Pharm* 1995;52(23):2681-2685.
24. Frampton JE, McTavish D. Ranitidine: a pharmaco-economic review. *Pharmacoeconomics* 1994;6:57-89.
25. Cohen MR. Unnecessary intravenous therapy? (editorial). *Hosp Pharm* 1993;28:7.
26. Jewesson P. Cost-effectiveness and value of an IV switch. *Pharmacoeconomics* 1994;5(suppl 2):20-26.

27. Llopis Salvia P, Real Soler JV, Pérez Ruixo JJ, Jiménez Torres NV. Programa de Farmacoterapia Secuencial centrado en Ranitidina y Omeprazol. *Farm Hosp* 1997;21(6):309-315.
28. Martínez MJ, Castro I, Inaraja MT, Cuiña JR, Freire A, Rodríguez I, et al. Análisis Coste / Efectividad de la implantación de un programa de terapia secuencial con antibióticos. *Farm Hosp* 1997;21(2):99-110.
29. Tuset M, Gómez B, Codina C, Trilla A, Fos S, Camacho C, et al. Influencia del Servicio de Farmacia en el cambio de terapia antibiótica intravenosa a oral. *Farm Hosp* 1995;19(4):193-198.
30. Kuti JL, Le TN, Nightingale CH, Nicolau DP, Quintiliani R. Pharmacoeconomics of a pharmacist-managed program for automatically converting levofloxacin route i.v. to oral. *Am J Health-Syst Pharm* 2002;59(15):2209-2215.
31. Wong-Beringer A, Nguyen KH, Razeghi J. Implementing a program for switching from i.v. to oral antimicrobial therapy. *Am J Health-Syst Pharm* 2001;58:1146-1149.
32. Glemaud I, Use of a physician order entry system to identify opportunities for intravenous to oral levofloxacin conversion. *Am J Health-Syst Pharm* 2000;57(Suppl 3):S14-S16.
33. Ramírez JA, Srinath L, Ahklee S, Huang A, Raff MJ. Early switch from intravenous to oral cephalosporins in the treatment of hospitalised patients with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 1995;155:1273-1276.
34. Vogel F. A guide to the treatment of lower respiratory tract infections. *Drugs* 1995;50(1):62-72.
35. Press RA. The Use of Fluoroquinolones as Antiinfective Transition-Therapy Agents in Community-Acquired Pneumonia. *Pharmacotherapy* 2001;21(7s):100s-104s.
36. Furlanut M, Brollo L, Lugatti E, Di Qual E, Dolcet F, Talmassons G, et al. Pharmacokinetic aspects of levofloxacin 500 mg daily during sequential intravenous/oral therapy in patients with lower respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother* 2003;51:101-106.
37. Chien SC, Rogge MC, Gisclon LG, Curtin C, Wong F, Natarajan J, et al. Pharmacokinetic profile of levofloxacin following once-daily 500-milligram oral or intravenous doses. *Antimicrob Agents Chemother.* 1997;41(10):2256-2260.
38. Paladino JA. Pharmacoeconomics of antimicrobial therapy. *Am J Health-Syst Pharm* 1999;56:S25-S28.

39. Martin SJ, Jung R, Garvin CG. A risk-benefit assessment of levofloxacin in respiratory, skin and skin structure, and urinary tract infections. *Drug Saf* 2001;24:199-222.
40. Pea F, Milaneschi R, Baraldo M, Lugatti E, Talmassons G, Furlan M. Ciprofloxacin disposition in elderly patients with LRTI being treated with sequential therapy (200mg intravenously twice daily followed by 500mg per os twice daily): comparative pharmacokinetics and the role of therapeutic drug monitoring. *Therapeutic Drug Monitoring* 2000;22(4):386-399.
41. Cathpole C, Andrews JM, Woodcock J, Wise R. The comparative pharmacokinetics and tissue penetration of single-dose ciprofloxacin 400mg IV and 750mg VO. *J Antimicrob Chemother* 1994;33:103-110.
42. Vogel F. Intravenous/Oral Sequential Therapy in Patients Hospitalised with Community-Acquired Pneumonia. Which patients, When and What Agents?. *Drugs* 2002;62(2):309-317.
43. Van den Brande P, Vondra V, Vogel F, Schlaeffer F, Staley H, Holmes C. Sequential therapy with cefuroxime followed by cefuroxime axetil in community-acquired pneumonia. *Chest* 1997;112(2):406-415.
44. Dunn AS, Peterson KL, Schechter CB. The utility of an in-hospital observation period after discontinuing intravenous antibiotics. *Am J Med* 1999;106:6-10.
45. Rhew DC, Tu GS, Ofman J, Henning JM, Richards MS, Weingarten SR. Early Switch and Early Discharge Strategies in Patients With Community-Acquired Pneumonia: A Meta-analysis. *Arch Int Med* 2001; 161(5): 722-727.

Anexo 3. Índice de Comorbilidad de Charlson.

Puntuación 1	Infarto de miocardio
	Insuficiencia cardíaca
	Enfermedad vascular periférica
	Enfermedad cerebrovascular
	Demencia
	Enfermedad pulmonar crónica
	Enfermedad del tejido conectivo
	Enfermedad ulcerosa
	Hepatopatía crónica de poca gravedad
	Diabetes
Puntuación 2	Hemiplejia
	Enfermedad renal moderada o grave
	Diabetes con daños titulares
	Cualquier tumor maligno
	Leucemia
	Linfoma
Puntuación 3	Hepatopatía crónica
Puntuación 6	Tumor sólido metastásico o SIDA

Anexo 4. Escala de Gravedad utilizada.

Atributo y puntuación		Atributo y puntuación	
Temperatura corporal	<ul style="list-style-type: none"> • Tª máxima diaria (°C): <ul style="list-style-type: none"> ✓ 37,5 – 38,4..... 1 ✓ 38,5 – 39..... 2 ✓ > 39..... 3 ✓ < 36..... 3 	Lugar de la Infección	<ul style="list-style-type: none"> • Tracto urinario ^c <ul style="list-style-type: none"> ✓ Superior..... 2 ✓ Postoperatoria..... +4 • Tracto respiratorio <ul style="list-style-type: none"> ✓ Orofaringea..... 1 ✓ Bronquitis..... 2 ✓ Bronquiectasias..... 2 ✓ Neumonía..... 4 ✓ Nosocomial..... +4 ✓ Tuberculosis..... 2 • Tracto gastrointestinal <ul style="list-style-type: none"> ✓ Gastroenteritis..... 1 ✓ Inf. Gastrointestinal ^d. 2 ✓ Inf. Intraabdominal ^e.. 2 ✓ Peritonitis..... +1 • Infección ósea/articular <ul style="list-style-type: none"> ✓ Articular/capsular..... 2 ✓ Osteomielitis..... 2 • Infección genital <ul style="list-style-type: none"> ✓ Enfermedad inflamatoria pélvica..... 1 ✓ Prostatitis..... 1 • Infección quirúrgica <ul style="list-style-type: none"> ✓ Superficial herida.... 2 ✓ Profunda herida..... 4 ✓ Profunda de órganos / espacios ^f 6 • Infección Sistema Nervioso Central..... 6 • Bacteriemia <ul style="list-style-type: none"> ✓ Primaria ^g..... 2 ✓ Secundaria..... 4 ✓ Shoc séptico..... +4
Hematología	<ul style="list-style-type: none"> • Hemoglobina (g/100ml) <ul style="list-style-type: none"> ✓ < 7..... 2 • Leucocitos (x10⁹/L) <ul style="list-style-type: none"> ✓ 10 – 30 1 ✓ > 30 2 ✓ < 3 3 • Plaquetas (x10⁹/L) <ul style="list-style-type: none"> ✓ 100 – 150 1 ✓ < 100 2 		
Bioquímica	<ul style="list-style-type: none"> • Albúmina plasmática (g/100ml) <ul style="list-style-type: none"> ✓ < 2,5 2 • Bilirrubina plasmática total (g/100ml) <ul style="list-style-type: none"> ✓ > 1,5 2 • Glucosa sérica (g/100ml) <ul style="list-style-type: none"> ✓ > 180 2 • Creatinina sérica (mg/ml) <ul style="list-style-type: none"> ✓ < 0,23 2 ✓ > 1,56 3 		
Enfermedad de base	<ul style="list-style-type: none"> • Diabetes..... 2 • Hepatopatía..... 3 • Fallo renal..... 3 • Edad > 80 años..... 1 		
Lugar de la infección	<ul style="list-style-type: none"> • Infección piel y partes blandas <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Úlceras decúbito <ul style="list-style-type: none"> ✓ No complicada..... 1 ✓ Complicada..... 2 <input type="checkbox"/> Quemaduras no complicadas..... 1 <input type="checkbox"/> Tejidos Blandos <ul style="list-style-type: none"> ✓ No complicada ^a 1 ✓ Complicada ^b 4 		

(anexo 14.4. Continuación)

- ^a: Celulitis, mastitis...
- ^b: Celulitis y fascitis necrotizante, gangrena.
- ^c: Considerar bacteriemia secundaria si hay evidencia de clínica de bacteriemia y hemocultivo positivo.
- ^d: Excluir apendicitis y gastroenteritis si hay hemocultivo positivo y contar bacteriemia.
- ^e: Absceso intra-peritoneal, pancreático, hepático, biliar; infección del tracto biliar.
- ^f: Absceso subfrénico, absceso pélvico, empieza, peritonitis generalizada, osteomielitis.
- ^g: Incluida la asociada a cateter.

