



Universidad de Santiago de Compostela

Impacto clínico y económico de una intervención farmacéutica para promover el uso de la terapia secuencial con cuatro antibióticos

M^a José Martínez Vázquez

Tesis de Doctorado

Facultad: Farmacia

Directora: M^a de los Reyes Laguna Francia

2001



BIBLIOTECA VIRTUAL
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA
FACULTADE DE FARMACIA

DEPARTAMENTO DE FARMACOLOXIA

**IMPACTO CLINICO Y ECONOMICO DE UNA
INTERVENCION FARMACEUTICA PARA PROMOVER EL
USO DE LA TERAPIA SECUENCIAL CON CUATRO
ANTIBIOTICOS**

María José Martínez Vázquez

Santiago de Compostela, 2001



UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA
FACULDADE DE FARMACIA

DEPARTAMENTO DE FARMACOLOXIA

**IMPACTO CLINICO Y ECONOMICO DE UNA
INTERVENCION FARMACEUTICA PARA PROMOVER EL
USO DE LA TERAPIA SECUENCIAL CON
CUATRO ANTIBIOTICOS**

Memoria que para optar
al grado de Doctor en Farmacia presenta:
María José Martínez Vázquez

Santiago de Compostela, 2001

DOÑA MARIA DE LOS REYES LAGUNA FRANCIA, PROFESORA TITULAR DEL DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA DE LA FACULTAD DE FARMACIA DE LA UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA,

CERTIFICO:

Que la presente Memoria titulada **“Impacto clínico y económico de una intervención farmacéutica para promover el uso de la terapia secuencial con cuatro antibióticos”**, que presenta **Dña. María José Martínez Vázquez** para optar al Grado de Doctor en Farmacia, ha sido realizada bajo mi dirección en el Departamento de Farmacología de esta Facultad.

Y considerando que se halla concluida, autorizo su presentación en la Facultad de Farmacia de la Universidad de Santiago de Compostela a fin de que pueda ser juzgada por el tribunal correspondiente.

Para que conste, expido y firmo la presente certificación en Santiago de Compostela a 17 de abril de dos mil uno.

Fdo.: María de los Reyes Laguna Francia

AGRADECIMIENTOS:

Ante todo me gustaría expresar mi agradecimiento a todas aquellas personas que han contribuido de alguna manera a la realización de esta Memoria:

A mi directora de tesis, la Dra. Reyes Laguna Francia por su inestimable ayuda, dedicación y confianza que han hecho posible que esta memoria sea una realidad.

Al Dr. Víctor del Campo Pérez, por su apoyo en el diseño y tratamiento estadístico de los resultados y, por supuesto, por su enorme paciencia con todas mis dudas.

A todos mis compañeros y compañeras del Servicio de Farmacia del Hospital Meixoeiro que me han ayudado en la parte experimental del estudio, en especial a las Dras. M^a Teresa Inaraja Bobo, Inés Castro Nuñez, Noemí Martínez López de Castro y Sandra Cal Bouzón, gracias además por su ánimo constante.

A los compañeros del Hospital Arquitecto Marcide del Ferrol por su colaboración en la recogida de datos, principalmente, a las Dras. Angeles Freire Fojo, Isaura Rodríguez Penín y Belen Bardán del Servicio de Farmacia, en especial a Angeles, por su amistad e interés en ver finalizada esta memoria.

A los responsables del Hospital Meixoeiro y a aquellos compañeros de Hospital que con su trabajo diario han contribuido a los resultados de este estudio.

Al Dr. Luis Morano Amado del Servicio de Medicina Interna del Hospital Meixoeiro por su apoyo en la evaluación clínica de los casos.

A Irene Felpeto Nodar por su ánimo y su importante labor de mediadora, y a todos aquellos que han escuchado pacientemente el discurrir diario de esta tesis.

A la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria quien con la concesión de su beca bianual al proyecto inicial de investigación en terapia secuencial con cuatro antibióticos contribuyó como estímulo a la realización de esta memoria.



*A mi padre, por su confianza
A mi madre
A Miguel
A mis hijos, Miguel y Pablo
por su cariño e infinita paciencia*

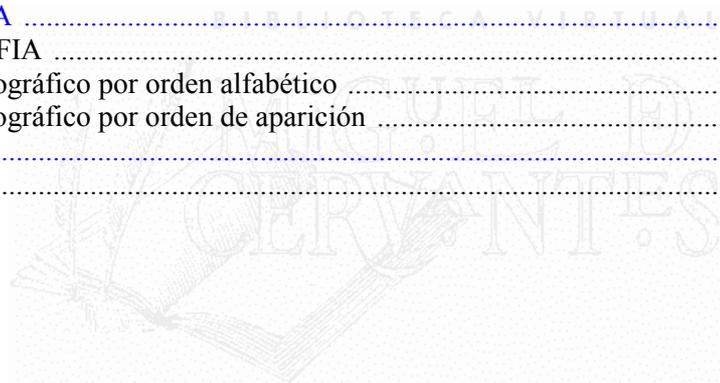
INDICE

IMPACTO CLINICO Y ECONOMICO DE UNA INTERVENCION FARMACEUTICA PARA PROMOVER EL USO DE LA TERAPIA SECUENCIAL CON CUATRO ANTIBIOTICOS

Indice de abreviaturas	9
INTRODUCCION	11
1. INTRODUCCIÓN	13
1.1. Introducción	13
1.2. Terapia secuencial	21
1.2.1. Concepto	21
1.2.2. Criterios para el establecimiento de la terapia secuencial	22
1.2.3. Terapia oral versus terapia parenteral	25
1.2.4. Características del germen (determinantes de la eficacia, relación entre la concentración y el tiempo)	27
1.2.5. Estudios clínicos sobre terapia secuencial	30
1.3. Farmacocinética de los antibióticos: ciprofloxacino, clindamicina, amoxicilina-ácido clavulánico y cefuroxima axetilo	72
1.3.1. Ciprofloxacino	72
1.3.2. Cefuroxima	76
1.3.3. Amoxicilina- ácido clavulánico	79
1.3.4. Clindamicina	83
1.4. Farmacoeconomía. conceptos aplicados	88
1.4.1. Estudios farmacoeconómicos con antibióticos	94
1.4.2. Análisis coste-efectividad. estratificación de costes. análisis de sensibilidad	96
1.4.3. Análisis de costes	100
1.4.4. Análisis de sensibilidad	101
OBJETIVO	103
2. OBJETIVO	105
MÉTODOS	107
3. MÉTODOS	109
3.1. Ámbito	109
3.2. Población de estudio	109
3.3. Estrategia de trabajo	110
3.4. Duración del estudio	110
3.5. Método de estudio	110
3.6. Recogida de datos	112
3.7. Intervención	113
3.8. Evaluación de resultados	116
3.9. Eficacia Clínica	116

3.10. Análisis de costes	117
3.11. Análisis coste-efectividad	120
3.12. Análisis estadístico	120
3.13. Análisis de sensibilidad	124
RESULTADOS	127
4. RESULTADOS	129
4.1. Análisis descriptivo del total de pacientes incluidos en el estudio	129
4.1.1. Sujetos del estudio. Distribución demográfica	129
4.1.2. Distribución de los casos a estudio por antibiótico	129
4.1.3. Distribución de los casos por servicio	130
4.1.4. Distribución de los pacientes por enfermedad de base y grupo	131
4.1.5. Infección. Diagnóstico microbiológico	134
4.1.6. Eficacia clínica	139
4.1.7. Terapia secuencial. Antibióticos	142
4.1.8. Efectos adversos del tratamiento	144
4.2. Influencia de la intervención en la terapia secuencial	149
4.2.1. Selección de pacientes candidatos	149
4.2.2. Cumplimiento de la terapia secuencial por antibiótico	151
4.2.3. Cumplimiento de la terapia secuencial por servicios	152
4.2.4. Cumplimiento de la terapia secuencial por tipo de infección	152
4.2.5. Análisis de la eficacia del tratamiento	155
4.2.6. Efectos adversos	158
4.2.7. Duración del tratamiento antibiótico	166
4.2.8. Consumo de recursos relacionados con el tratamiento antibiótico	172
4.2.9. Análisis de costes	172
4.2.10. Antibióticos asociados	179
4.2.11. Continuación de tratamiento oral ambulatorio	180
4.2.12. Estudio de la consistencia de la escala de gravedad utilizada	181
4.2.13. Estudio de regresión logística múltiple	183
4.2.14. Análisis de sensibilidad	184
4.3. Análisis del total de pacientes que recibieron tratamiento con clindamicina	189
4.3.1. Objetivo del estudio de clindamicina	189
4.3.2. Métodos del estudio de clindamicina	189
4.3.3. Resultados del estudio de clindamicina	189
4.3.4. Análisis de sensibilidad de los resultados con clindamicina	198
4.4. Ciprofloxacino en terapia secuencial. Análisis bayesiano	199
4.4.1. Objetivo del estudio	199
4.4.2. Método del estudio de ciprofloxacino	199
4.4.2.1. Ámbito	199
4.4.2.2. Población de estudio	199
4.4.2.3. Duración del estudio	200
4.4.2.4. Método de estudio	200
4.4.2.5. Análisis estadístico	201
4.4.3. Resultados	202

4.4.3.1. Análisis descriptivo del total de pacientes con ciprofloxacino	202
4.4.3.2. Análisis de los pacientes candidatos a terapia secuencial	208
4.4.3.3. Estudio bayesiano sobre los pacientes candidatos a terapia secuencial	214
DISCUSION	217
5. DISCUSIÓN	219
5.1. Terapia secuencial en el estudio de los 1.479 pacientes	219
5.2. Análisis del subgrupo de pacientes con el antibiótico clindamicina	240
5.3. Estudio posterior con ciprofloxacino	244
5.4. Análisis bayesiano del estudio con ciprofloxacino	247
CONCLUSIONES	251
6. CONCLUSIONES	253
BIBLIOGRAFIA	257
7. BIBLIOGRAFIA	259
7.1. Índice bibliográfico por orden alfabético	259
7.2. Índice bibliográfico por orden de aparición	277
ANEXOS	295
8. ANEXOS	297



Índice de abreviaturas

ACB	Análisis coste-beneficio
ACE	Análisis coste-efectividad
ACU	Análisis coste-utilidad
ALOS	Estancia hospitalaria relacionada con el tratamiento antibacteriano
AMC	Análisis de minimización de costes
AS	Análisis de sensibilidad
AUC	Area descrita por la curva de concentración del antibiótico frente al tiempo
AUC/MIC	Índice área bajo la curva/concentración mínima inhibitoria
bid	Dos veces al día
BJI	Infección ósea o de articulaciones
CIE-9 MC	Clasificación internacional de enfermedades
Cl	Aclaramiento plasmático de fármaco
Cmax	Concentración plasmática máxima
Cp	Concentración plasmática
DE	Desviación estándar
DM	Marcos alemanes
DUE	Estudio de utilización de fármacos
GRD	Grupos relacionados con el diagnóstico
IDSA	Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas
IV	Vía intravenosa
MBC	Concentración mínima bactericida
MIC	Concentración mínima inhibitoria
OR	Exceso de riesgo
PAE	Efecto postantibiótico
PO	Vía oral
qid	Cuatro veces al día
RTI	Infección respiratoria de vías bajas
Spp.	Especies
SSS	Infección de piel y partes blandas
t _{1/2} β	Semivida de eliminación
tmax	Tiempo para alcanzar la Cmax
tid	Tres veces al día
URV	Unidades relativas de valor
UTI	Infección del tracto urinario
Vd	Volumen de distribución
VAN	Valor actualizado neto



INTRODUCCION



1. INTRODUCCIÓN

1.1. INTRODUCCION

La terapia con antimicrobianos salva miles de vidas y alivia muchos sufrimientos,..... a pesar de su uso correcto pueden ocurrir efectos indeseables, daño y muerte, pero este riesgo está especialmente asociado a una prescripción indiscriminada..... El uso óptimo de los antimicrobianos puede ser conseguido con la comprensión de cuál es su lugar en la terapéutica, su valor y la administración de una adecuada dosis en el tiempo correcto.....La máxima Hipocrática "Ante todo no dañar" o la cuestión ¿Es el medicamento realmente necesario? son pertinentes.

Hobart Reimann, M.D.. 1961¹

Desde que los antibióticos aparecieron en el arsenal terapéutico, hace más de 50 años, su utilización se cifra sólo en Estados Unidos en costes superiores a 7 billones de dólares anuales, de los cuales casi el 60% se destinan al tratamiento de infecciones nosocomiales debidas al incremento de las resistencias bacterianas². El gasto de antimicrobianos supone para el hospital hasta un 30% del coste total de medicamentos^{3,4}. Otro aspecto ampliamente documentado en la bibliografía es que un alto porcentaje del uso de antibióticos en los hospitales, hasta un 50% según algunos autores^{1,5}, es inapropiado.

Entre las razones que justifican un intento en la racionalización del uso de antimicrobianos, además del objetivo claro de evitar costes innecesarios, está la importancia de reducir la selección de cepas de microorganismos resistentes². Desgraciadamente las diferentes medidas utilizadas para incrementar la susceptibilidad de las bacterias a los antibióticos no siempre han sido útiles⁶, nuestros hospitales siguen actualmente colonizados por gérmenes resistentes y es necesario el diseño de nuevas estrategias dirigidas al control de este problema.

A lo largo de estos años se han diseñado muchos programas para intentar mejorar el uso de los antimicrobianos, contener sus costes y disminuir las resistencias bacterianas. Una importante aportación en el estudio de los diferentes programas utilizados es la realizada por John y Fishman en 1997⁷ quienes, en una amplia revisión de la literatura médica

desde 1966 a 1995, analizan diferentes estrategias destinadas a la racionalización de su utilización y las clasifican en ocho tipos diferentes tal y como se recoge en la tabla 1.1.

Tabla 1. 1. Estrategias para el control del uso de antibióticos en el hospital

1. Programas educativos
 - 1a. Información directa al responsable de la prescripción
 - 1b. Información retrospectiva (verbal, escrita)
2. Formulario de antimicrobianos restringido
3. Justificación con el Servicio de Farmacia
 - 3a. Sin consulta con el especialista en enfermedades infecciosas
 - 3b. Con consulta al servicio de infecciosas
4. Terapia secuencial o “switch”
5. Programas de recomendación antibiótica desde microbiología
6. Estrategias de compra
7. Programas informáticos con sistemas expertos de decisión terapéutica
8. Programas multidisciplinarios

Con frecuencia en un mismo hospital no siempre se implantan programas puros, sino que en muchas ocasiones se combinan diversas estrategias de las mencionadas en la tabla en un intento de conseguir mejores resultados.

1. Métodos educativos

La educación de los médicos responsables de la prescripción debe ser la piedra angular de todo programa dirigido a mejorar la utilización de antimicrobianos, y aunque ha sido el método más utilizado a lo largo de la historia, todavía hoy no existe un acuerdo claro sobre cuál sería el programa educativo 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.

En general estos programas se basan en la realización de conferencias o seminarios, recomendaciones escritas elaboradas por comisiones clínicas, la consulta al servicio de farmacia, estudios de utilización de determinados antibióticos (DUE) o el desarrollo de organigramas o guías de decisión clínica.

El impacto de cualquier programa educacional es difícil de medir debido a la complejidad de las variables que intervienen en el proceso de educación. 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. De ahí la importancia de combinar otras estrategias de control para conseguir por parte de los administradores de los hospitales una adecuada justificación de recursos.

2. Formulario de antimicrobianos restringido

El formulario de selección de antimicrobianos es el método más directo para influir sobre los antimicrobianos a utilizar y controlar sus costes. Tal medida permite controlar la introducción en el hospital de nuevos antibióticos, más caros e igualmente efectivos que los ya introducidos. Parece claro que dicha selección no debe realizarse de forma aleatoria sino después de un consenso científico de diferentes expertos en antibioterapia.

Una buena selección de antimicrobianos debe tener en cuenta, según las recomendaciones de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA)⁵ en un intento de contener los costes, las siguientes consideraciones: (a) restringir el formulario al mínimo número de agentes necesarios para una terapéutica efectiva; (b) evitar la duplicidad de antibióticos de una misma clase; (c) considerar la sensibilidad de la propia flora hospitalaria; (d) limitar el uso de determinados antibióticos en base a indicaciones especiales, toxicidad o coste excesivo; y (e) revisar periódicamente el formulario.

Con el objetivo de conseguir optimizar el uso de antiinfecciosos parece clara la necesidad de crear un equipo multidisciplinar que se ocupe de esta selección y mantenga el formulario de antimicrobianos del hospital como algo dinámico.

Diversos estudios basados en esta estrategia, orientados al uso profiláctico⁸ o terapéutico⁹, han demostrado la posibilidad de reducir los costes de antibióticos manteniendo una similar eficacia para el paciente. Hoy día en nuestros hospitales, donde la posibilidad de otros proyectos de control más innovadores todavía está lejana, la selección de un formulario de antimicrobianos es el paso previo a cualquier otra medida adicional dirigida a mejorar el uso de antibióticos.

3. Justificación con el Servicio de Farmacia

Otros métodos para controlar una mejor utilización de los antimicrobianos consisten en aplicar determinadas políticas de restricción que requieren la aprobación de un médico y un farmacéutico clínico para la utilización de ciertos fármacos. Tales métodos pueden utilizar sistemas de justificación escrita o verbal de la prescripción, la aprobación de determinados antibióticos para un uso restringido, la utilización de órdenes automáticas de stop (ej. la finalización automática del antibiótico en 7 ó 10 días), etc.

Uno de los estudios en este sentido más ampliamente citado, por el importante intento que realiza de analizar críticamente el gasto en antibióticos en relación con los programas de control, es el de Coleman et al¹⁰. En él los autores definen cuatro categorías de uso restringido de antibióticos, las dosis máximas intravenosas a utilizar y establecen la creación de un equipo de vigilancia de enfermedades infecciosas para el desarrollo del programa. Este tipo de estrategias son todavía ampliamente utilizadas y aunque existen estudios que han demostrado su utilidad en la reducción de los costes de antimicrobianos e incluso recogen una acogida de los facultativos mejor de la esperada, lo cierto es que, en general, no gozan de una buena aceptación por parte de los médicos, que suelen ver en ellas un obstáculo en su capacidad de prescripción, a la vez que son interpretadas como políticas de carácter punitivo.

4. Terapia secuencial o “switch”

Por parte de los farmacéuticos clínicos también se constata, en general, que los anteriores métodos de carácter restrictivo dañan en cierta medida su imagen profesional frente a los médicos y a la larga pueden provocar un resultado contrario al deseado, y consideran sin embargo mucho mejor aceptadas políticas menos dictatoriales que eviten posibles discrepancias.

La literatura médica recoge dos tipos diferentes de programas de terapia secuencial, conocida comúnmente en los diferentes estudios publicados por el término inglés “switch therapy” o simplemente “switch”. Se entiende por terapia secuencial la sustitución de un determinado antibiótico parenteral de una clase por otro *equivalente terapéutico*, o bien el cambio a otro antibiótico de un grupo diferente, habitualmente con el objetivo de emplear un régimen oral más barato que el antibiótico parenteral. Estos programas han sido ampliamente utilizados en los últimos años tanto en la propuesta de utilización de equivalentes terapéuticos¹¹, como en los correspondientes al cambio a un agente antimicrobiano oral diferente¹², 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.

5. Programas de recomendación antibiótica desde microbiología

Básicamente, estos sistemas se basan en la emisión de un informe por parte del servicio de microbiología en el que el resultado del cultivo y antibiograma se recoge acompañado de una recomendación determinada hacia el antibiótico más barato para el cual el germen aislado es sensible. El método es sencillo de poner en práctica, y han sido publicados diversos trabajos que sugieren su beneficio económico¹³; no obstante, faltan estudios que relacionen el coste con la eficacia de dichos métodos.

6. Estrategias de compra

Actualmente son muchos los hospitales que participan en planes de compra, normalmente anuales, negociando la selección de uno u otro antibiótico con las compañías farmacéuticas. Lógicamente, el ahorro obtenido será mayor para ofertas que incluyan a varios hospitales en conjunto, aunque en cualquier caso, incluso de forma individual, siempre obtienen un buen porcentaje de ahorro respecto a los precios de referencia. Lo que parece una estrategia válida para diferentes marcas de un mismo principio activo, debe sin embargo ser consensuado con las comisiones clínicas hospitalarias respecto a la selección entre principios activos de un mismo grupo terapéutico, tratando siempre de seleccionar el agente con mejor relación entre el coste y su eficacia en la práctica diaria. En este sentido, son necesarios más estudios que realicen un verdadero análisis de costes frente a la posible eficacia de estos planes.

7. Programas informáticos

El desarrollo de programas informáticos aplicados a la dispensación de medicamentos en dosis unitarias, si bien no con un ámbito general, sí es un hecho frecuente en nuestros hospitales.

Dichos programas son variados pero básicamente todos ellos permiten obtener un perfil del tratamiento farmacológico del paciente, incluyendo evidentemente los antiinfecciosos. Más difícil resulta encontrar programas que incluyan información cruzada con el laboratorio de microbiología, donde se consideren las sensibilidades antimicrobianas. En algunos casos, estos programas han sido capaces de incorporar sistemas de análisis de decisión¹⁴, que cruzando sensibilidades de varios años y las recomendaciones de uso de antimicrobianos con datos sobre la incidencia de infección en el hospital y sus costes, permiten disponer al clínico “on line” de un algoritmo de decisión terapéutica, con un importante ahorro de tratamiento y una muy baja probabilidad de error en la decisión. Aunque son escasos los programas de este tipo, parece claro que suponen un importante avance en cuanto a una mejor utilización de los antiinfecciosos. Quizás su mayor

problema radique en la dificultad para mantener la información del sistema actualizada de acuerdo con las características de infección del propio hospital.

8. Programas multidisciplinares

Aunque cada uno de los métodos antes descritos define una actitud estratégica determinada, lo cierto es que una buena parte de los trabajos publicados combinan más de una estrategia en su desarrollo en un intento de actuar de forma multidisciplinar desde los diferentes servicios implicados en el control y seguimiento de la infección: epidemiología, enfermedades infecciosas, farmacia, microbiología y la propia dirección del hospital. Hace ya 20 años, Counts¹⁵ sugería la importancia de la existencia de un comité multidisciplinar de utilización de antimicrobianos. Programas de este tipo como el publicado por Briceland et al¹⁶ combinan la intervención de un especialista en enfermedades infecciosas para aquellos tratamientos empíricos no razonables, con una información en red cruzada entre el tratamiento antibiótico y las sensibilidades microbianas, y la intervención a tiempo completo de un farmacéutico especialista en antibióticos en los primeros días de tratamiento, en un intento de conseguir una simplificación en la terapia o un paso precoz a vía oral. En otros estudios⁴ se combina una política de antimicrobianos restrictiva con intercambio terapéutico automático para una serie de antibióticos, junto a una estrategia de terapia secuencial.

Los programas multidisciplinares son el mejor método para conseguir un ahorro sostenido en el coste de la antibioterapia. El carácter multidisciplinar de este equipo coordinado por un médico especialista en enfermedades infecciosas permite trabajar conjuntamente, no sólo para conseguir un uso de los antimicrobianos con mejor relación entre el coste y la eficacia, sino también en el intento de analizar y controlar la situación epidemiológica y la infección nosocomial en el hospital. En esta misma línea Quintiliani et al¹⁷ proponen diferentes estrategias de actuación, encabezadas por un especialista en enfermedades infecciosas y un farmacéutico clínico, dirigidas a mejorar la utilización de antiinfecciosos, que consiguen importantes ahorros y beneficios. Incluyen desde el “streamlining”, término inglés utilizado para explicar una dinamización de la terapia (estrechando el

espectro del antibiótico al tercer día o pasando a vía oral al séptimo día), a la racionalización de las pautas posológicas, el desarrollo de guías de profilaxis o programas adecuados de selección de antimicrobianos entre otros.

El problema del control de los antiinfecciosos en el hospital requiere que los administradores se den cuenta de los beneficios de las nuevas estrategias que pueden llevarse a cabo, así como la selección del equipo más adecuado para realizar dicha estrategia. Habitualmente, los beneficios son claros en los dos primeros años y justificarían sobradamente la financiación del programa, pero una vez que el ahorro se estabiliza han de demostrar la necesidad de su existencia para sostener el coste evitado, además de la mejora conseguida en la calidad de la asistencia.

La informática es una nueva e importante herramienta de ayuda a estos programas de control, permite un ahorro de tiempo importante a los miembros del equipo, puede utilizarse como herramienta de ayuda en la educación de los profesionales en el campo de la terapéutica antiinfecciosa, y contribuye además a facilitar el registro, análisis y explotación de los resultados obtenidos.

1.2. TERAPIA SECUENCIAL

1.2.1. CONCEPTO

En esta breve exposición de las diferentes formas con las que se puede afrontar el control del gasto de antimicrobianos en el hospital, ya se ha indicado que un adecuado y sencillo método que se ha ido desarrollando en estos últimos años es la estrategia de terapia secuencial o “switch”. Este concepto es relativamente novedoso en el tratamiento de las infecciones, ya que tradicionalmente los médicos han aceptado que la mejor forma de conseguir una rápida instauración de la acción y unos niveles terapéuticos adecuados de un medicamento era administrándolo por vía intravenosa (IV). Evidentemente, esto es así en la medida 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 consciencia. Resulta claro por tanto que en una fase inicial el paciente solo podrá ser tratado por esta vía, pero una vez que su situación clínica se estabiliza, el mantenimiento de un acceso intravenoso obliga a prolongar la estancia hospitalaria, con el consiguiente incremento de los costes. Si bien en el pasado la mayor parte de los antibióticos sólo estaban disponibles por vía parenteral, actualmente el arsenal terapéutico cuenta con un elevado número de agentes antimicrobianos de excelente biodisponibilidad para la vía oral (PO).

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 al tratamiento de determinadas infecciones, como es el caso de la infección respiratoria, 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 paciente¹⁸. Esta estrategia fue denominada en la literatura médica inglesa como “sequential therapy”, “switch therapy”, “step-down IV to PO therapy” o “follow-on therapy”; en definitiva, terapia secuencial.

Los programas de “streamlining”, para reducir costes de antiinfecciosos, entendiendo como tales el paso precoz de un régimen antimicrobiano parenteral de amplio espectro a un antiinfeccioso de espectro más reducido, engloban habitualmente programas de “switch” a antibióticos orales^{16, 19, 20}.

Se entiende, por tanto, por terapia secuencial en el tratamiento de infecciones el paso precoz de un antibiótico intravenoso a vía oral, 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. Este paso a antibioterapia oral puede realizarse con el mismo antibiótico, si éste está disponible para ambas vías de administración y presenta una biodisponibilidad oral adecuada, o bien con diferente antibiótico siempre que éste tenga un espectro antibacteriano superponible al parenteral utilizado^{18, 21, 22}.

El objetivo de la terapia secuencial es mantener o mejorar la evolución clínica del paciente y disminuir el coste sanitario.

El principio en el que se basa es que si el paciente puede ser tratado eficazmente con un curso corto de antibioterapia intravenosa y continuar con tratamiento oral sin comprometer el resultado clínico final, se conseguiría reducir la estancia hospitalaria y los costes asociados.

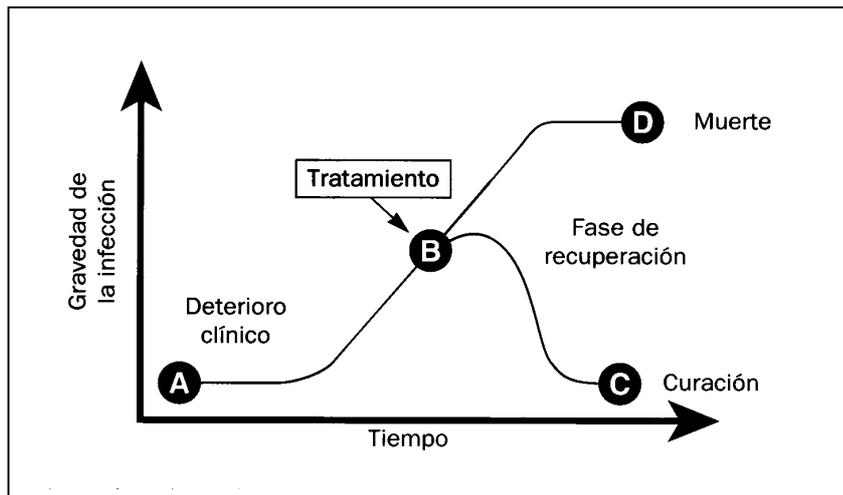
1.2.2. CRITERIOS PARA EL ESTABLECIMIENTO DE LA TERAPIA SECUENCIAL

Para poder implantar un programa de terapia secuencial 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 tiene como desenlace final la muerte debido al incremento en la severidad de la infección. Este deterioro clínico habitualmente se consigue detener

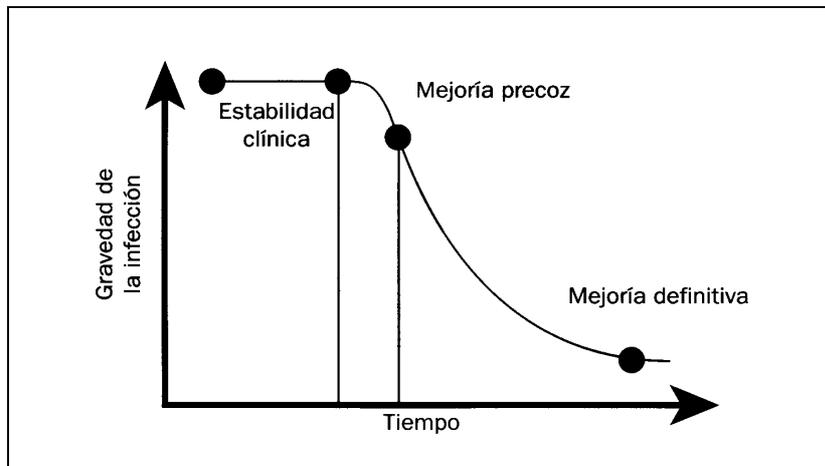
con el inicio de un tratamiento antibiótico adecuado. En este momento, la mayor parte de los pacientes entran en una fase de recuperación que se resuelve con la curación clínica o erradicación de la infección (figura 1.1).

Figura 1.1. Fases del proceso infeccioso



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 volver a la normalidad. La tercera etapa se caracteriza por una mejoría clínica definitiva, normalizándose los signos y síntomas de la infección (figura 1.2).

Figura 1.2. Etapas para identificar el momento idóneo para aplicar la terapia secuencial



La situación tradicional de tratamiento de una infección grave es iniciar la antibioterapia intravenosa y mantenerla hasta la fase final de mejoría del paciente, o bien durante todo el tratamiento hasta el alta hospitalaria. El objetivo de la terapia secuencial es detectar la segunda etapa, o periodo precoz de mejoría clínica, cambiando en este momento a antibioterapia oral, 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 por tanto para que un paciente sea candidato a terapia secuencial son^{18, 23, 24}:

- 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 vía oral (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 terapia secuencial son:

- Formulación oral disponible
- Buena biodisponibilidad para la vía oral
- 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 terapia secuencial 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 prescritos²⁵.

1.2.3. TERAPIA ORAL VERSUS TERAPIA PARENTERAL

Antes de revisar los diferentes estudios publicados que justifican la estrategia de terapia secuencial en el tratamiento de determinadas infecciones, es necesario revisar cuáles son las ventajas y desventajas asociadas al empleo de una u otra vía de administración.

Tradicionalmente se ha reconocido que la administración intravenosa de fármacos es la forma de administración que 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. Las ventajas y desventajas de la administración intravenosa²⁶ están recogidas en la tabla 1.2.

Tabla 1. 2. Ventajas e inconvenientes de la administración por vía intravenosa

VENTAJAS	DESVENTAJAS
Biodisponibilidad del 100%	Mayor toxicidad por dosis (todo el fármaco entra en la circulación)
Evita el posible metabolismo de primer paso	Mayor riesgo de reacciones alérgicas inmediatas
Inicio inmediato de la acción	Riesgo de flebitis
Menos dolorosa que la administración intramuscular	Riesgo de infección asociada al acceso venoso
Rápido acceso sistémico en pacientes incapaces de adecuada absorción oral	Administración inadvertida de burbujas de aire
	Necesidad de hospitalización o atención IV 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 (1) 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, (2) un importante aumento de la biodisponibilidad de los antiinfecciosos orales, que proporcionan un nivel sérico y tisular más alto y persistente del fármaco, y (3) el creciente interés en reducir los costes de la terapia antimicrobiana, contribuyen a plantear la terapia oral con antibióticos como una ventajosa alternativa frente a la vía intravenosa²⁴. Estas ventajas de la vía oral podrían resumirse en las siguientes²⁶:

- Menor coste de adquisición de los antimicrobianos orales
- Menor necesidad de accesorios y dispositivos para la preparación y administración del fármaco que la vía parenteral (agujas, equipos de infusión, jeringas, soluciones intravenosas, etc.)
- Menor tiempo de preparación de las dosis
- Administración más sencilla y con menor tiempo de dedicación del personal de enfermería
- Proporciona al paciente mayor confort, movilidad e independencia
- Facilita un acortamiento de la estancia hospitalaria debido a la facilidad para el paciente de continuar el tratamiento oral en su domicilio
- Menor riesgo de complicaciones al disminuir la frecuencia de efectos adversos relacionados con la administración IV, principalmente flebitis e infección nosocomial asociada a la vía IV (bacteriemia secundaria, flebitis séptica). La flebitis postinfusión puede afectar hasta un 70% de las infusiones, estando asociada con un mayor riesgo de sepsis²⁷. La frecuencia de estas infecciones está relacionada con una mayor duración de la inserción del catéter en la vena. Otra complicación evitada sería la posibilidad de contraer cualquier tipo de infección nosocomial asociada a una mayor estancia hospitalaria.

1.2.4. CARACTERISTICAS DEL GERMEN (DETERMINANTES DE LA EFICACIA, RELACION ENTRE LA CONCENTRACION 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 concentración mínima inhibitoria (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. La continua exposición de un inóculo bacteriano constante a una determinada concentración de

antibiótico no refleja la situación 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 (PAE)^{24, 28}.

Hoy 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 β -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 de 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^{28, 29}.

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 el ratio concentración plasmática máxima (Cp)/MIC y el ratio área bajo la curva (AUC)/MIC. El AUC corresponde al área descrita por la curva de concentración del antibiótico frente al tiempo. 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 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 el ratio 24h AUC/MIC. Diversos estudios²⁹ indican que un valor de este 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 al³⁰ 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 Cp/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 implicaciones 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.

1.2.5. ESTUDIOS CLINICOS SOBRE TERAPIA SECUENCIAL

La eficacia de los nuevos antibióticos orales frente a la administración parenteral clásica ha sido evaluada en diferentes estudios. Aunque algunos de los trabajos recogidos por MacGregor et al²⁸ hacen referencia a la utilización exclusiva de antibióticos orales en diversas infecciones como neumonía, otitis, sinusitis, cistitis, infecciones de piel y tejidos blandos, etc., la mayor parte de los trabajos realizados en esta última década en infecciones moderadas o graves utilizan un corto periodo inicial de tratamiento intravenoso seguido de antibiótico oral. La justificación de esta alternativa inicial radica en la situación clínica del paciente, hemodinámicamente inestable en las primeras horas, con síntomas de hipotensión, vómitos o diarrea que pueden afectar a la propia tolerancia oral o alterar la biodisponibilidad de los antibióticos orales.

La mayor parte de los estudios revisados se centran en el empleo de quinolonas y cefalosporinas comparando la eficacia de los tratamientos secuenciales frente a la terapia intravenosa convencional. Generalmente, el tratamiento es inicialmente IV en ambos grupos para pasar después de 2 a 5 días, de forma aleatoria, a la administración por vía oral o parenteral, bien con el mismo antibacteriano o con otro diferente.

El tipo de infecciones en las que se ha evaluado esta alternativa de tratamiento es muy amplio, abarcando infecciones del tracto respiratorio inferior, infecciones complicadas del tracto urinario, infecciones intraabdominales, piel y tejidos blandos, bacteriemia, infección pélvica, intraarticular y osteomielitis.

La revisión bibliográfica de estos estudios presenta varias posibilidades de abordaje. El análisis de los mismos podría realizarse considerando el tipo de infección que se trata, el antibiótico utilizado, el que presenten evaluación farmacoeconómica de las alternativas o no, el tipo de administración y su evolución hasta el actual concepto de terapia secuencial, o bien sencillamente siguiendo un desarrollo cronológico.

Ante la dificultad de agrupar los trabajos revisados debido a su heterogeneidad en cuanto a los primeros criterios, se ha decidido comentarlos en base a un orden cronológico de publicación que a su vez nos permite ver la evolución a lo largo del tiempo del concepto de terapia secuencial. Asimismo, en cada revisión anual se comentan los tipos de infecciones consideradas tratando de agrupar los estudios por tipo de antibiótico, y se analizan los resultados más relevantes. En algún caso, cuando la proximidad de los trabajos lo permite – un intervalo de tiempo entre ellos máximo de dos años – con objeto de facilitar la comprensión y permitir un análisis comparativo de los resultados, se ha dado prioridad a la agrupación por tipo de infección o tipo de antibiótico.

Aspectos como 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 terapia secuencial, tipo de infección estudiada, 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 serán comentados al evaluar los diferentes trabajos.

Desde una perspectiva cronológica podemos decir que el mayor auge de publicación de estos trabajos surge con posterioridad al año 1995 (corresponde al inicio de la parte experimental de este estudio), aunque el mayor grupo inicial de estudios se publica en el año 1989.

En 1988 Nightingale et al³¹ proponen las bases para la aplicación de la terapia secuencial con antibióticos en los hospitales, lo que ellos entienden como dinamización de la terapia, implicando en el desarrollo de esta estrategia a la Comisión de Farmacia y Terapéutica. Indican la posibilidad de obtener un ahorro importante si una vez superada la fase empírica inicial de tratamiento (3 días) y conocido el microorganismo causante, se cambia a un antibiótico de espectro más reducido, con posibilidad de cambio a administración oral, como sucede por ejemplo con las nuevas quinolonas.

Entre los trabajos realizados con quinolonas, se puede citar el de Khan et al³², realizado en 1989, en el cual estudian 122 pacientes con infección respiratoria moderada o severa comparando ceftazidima IV frente a ciprofloxacino IV/PO. 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, relativamente elevada para lo que se entiende como tratamiento secuencial precoz.

En 1989 se publican tres estudios prospectivos, aleatorios, con ciprofloxacino versus ceftazidima para infecciones del tracto respiratorio inferior. Menon et al³³ estudian 37 pacientes: 17 reciben ciprofloxacino IV durante al menos dos días seguido de administración oral, frente a 20 con 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 terapia secuencial. Haddow et al³⁴ comparan la eficacia y la seguridad de ciprofloxacino IV/PO (40 pacientes) frente a ceftazidima IV (40 pacientes). La media de días para el grupo de ciprofloxacino estuvo comprendida entre 4,8 DE 1,9 días en pacientes con bronquiectasias y 7,1 DE 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 al³⁵ tratan a 23 pacientes que presentaban un diagnóstico de neumonía nosocomial o comunitaria con ciprofloxacino IV/PO 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.

Gaut et al³⁶ y Peacock et al³⁷ realizan en 1989 dos estudios con ciprofloxacino frente a ceftazidima en infecciones heterogéneas incluyendo bacteriemia e infecciones del tracto

respiratorio inferior, osteoarticular, piel y tejidos blandos, abdominal y complicada de vías urinarias. En el primero 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 gérmenes anaerobios 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 (39 pacientes) el 23% de los pacientes tenían bacteriemia asociada a su infección de base. La duración media del tratamiento IV fue 7,37 días para ciprofloxacino y 9,95 días para ceftazidima. Un 63% de los pacientes del grupo de ciprofloxacino reciben 17 días de tratamiento oral frente a 12 días de PO 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.

En relación con la utilización de la terapia secuencial en infecciones urinarias, el trabajo de Cox³⁸, realizado sobre pacientes con infección urinaria complicada, compara ciprofloxacino secuencial con ceftazidima. Incluye 77 pacientes, con una duración media de 4 días de ciprofloxacino IV y 7 días para la vía oral frente a 9 días IV para el grupo de ceftazidima. El autor concluye una eficacia significativamente mayor en el grupo de ciprofloxacino ($p=0,002$), con buena tolerancia de ambos regímenes.

Otros estudios prospectivos, aleatorios, no ciegos, comparando igualmente ciprofloxacino en terapia secuencial con ceftazidima son los realizados por Gentry et al³⁹ en 51 pacientes con infecciones cutáneas severas por bacterias Gram negativas y por Leal del Rosal et al⁴⁰ sobre 80 pacientes con infecciones quirúrgicas severas. Ninguno de los estudios indica la duración del tratamiento IV con ciprofloxacino. En el caso de infecciones cutáneas se obtiene significativamente mejor respuesta con ciprofloxacino, aunque también una mayor tasa de sobreinfección, mientras que para infección quirúrgica

la respuesta clínica es comparable para ambas ramas. El estudio de Leal del Rosal 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 días en el de infección de herida quirúrgica, debido al paso a vial oral del antibiótico, indicando una reducción en el coste total hospitalario del 11%. Con este estudio se inicia el análisis de la repercusión de la terapia secuencial en los costes.

Por otra parte es necesario mencionar algunos estudios publicados como terapia secuencial con amoxicilina-ácido clavulánico. El primero de ellos publicado por Büchi et al⁴¹ en 1988 es un estudio multicéntrico, abierto, realizado en 18 hospitales suizos, que incluye 249 pacientes con infecciones del tracto respiratorio inferior, cutáneas, urinarias, pélvicas y bacteriemias. No se utilizó grupo control y la pauta posológica más frecuente fue la de amoxicilina-ácido clavulánico 1,2 g IV cada 8 horas con una duración media de 7,9 días seguido de 625 mg PO cada 8 horas durante una media de 7,8 días. La eficacia clínica fue del 96,7% y la bacteriológica de un 94,1%, con una buena tolerancia (3,6% de diarrea y 4,8% de reacciones cutáneas). En este estudio hay que tener en cuenta que la duración de la terapia IV, superior a 7 días, cuestiona que pueda considerarse propiamente un trabajo de terapia secuencial.

En 1989 se publican otros dos estudios con amoxicilina-ácido clavulánico; Marhoum El Filali et al⁴² estudian, sobre 43 pacientes, la eficacia de la pauta de 1,2 g IV cada 8 horas durante 3 días seguido de idéntica dosis vía oral durante al menos 7 días. La infección más frecuente fue la respiratoria y la tasa de respuesta clínica fue de un 88,4% con una tolerancia excelente. El segundo es un estudio comparativo, aleatorio y multicéntrico, realizado por Whittaker et al⁴³ sobre 174 pacientes con un protocolo propiamente de terapia secuencial, una duración de tratamiento IV de 48-96 horas seguida de 5 días para la vía oral. Los regímenes terapéuticos comparados fueron amoxicilina-ácido clavulánico 1,2 g IV cada 8 horas seguido de 375 mg PO tres veces al día, una dosis oral baja para la posología actualmente admitida, frente a cefuroxima 750 mg IV cada 8 horas seguido de cefalexina PO 500 mg cada 6 horas. Los pacientes presentaban bronquitis o neumonía y

las tasas de respuesta fueron 81% y 74% respectivamente. La tolerancia al antibiótico fue similar en ambos casos. Ambos grupos fueron comparables según los autores en enfermedad de base y gravedad de la infección, sin embargo no se informan aspectos concretos sobre la gravedad de los pacientes, ni cuántos en cada grupo precisaron continuar el tratamiento IV más de 48 horas en función de su gravedad. Tampoco se analiza la necesidad inicial del tratamiento IV en los pacientes.

En 1990, Khajotia et al⁴⁴ publican un estudio comparativo con ofloxacino frente a amoxicilina-ácido clavulánico IV seguido de administración oral en pacientes con infección del tracto respiratorio inferior. Iniciaban con tratamiento IV que se mantenía durante al menos tres días, pasando a continuación a vía oral durante al menos 7-10 días. Los resultados muestran una respuesta clínica similar y un resultado bacteriológico satisfactorio en un 95% de los casos para ofloxacino frente a un 82% para amoxicilina-ácido clavulánico.

A continuación se revisan tres estudios que analizan la eficacia de ciprofloxacino en enfermedad pélvica inflamatoria, y se han agrupado alterando el orden cronológico con objeto de facilitar su comprensión, a pesar de que el primero de ellos corresponde a 1989. En ese año Crombleholme et al⁴⁵ diseñan un estudio prospectivo, controlado, aleatorio, no ciego, con 70 pacientes para comparar la eficacia de ciprofloxacino en terapia secuencial frente al régimen convencional de clindamicina más gentamicina. *Neisseria gonorrhoeae* fue erradicada en todos los casos y *Chlamydia trachomatis* en el 92% de los casos. 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 vía oral 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 al⁴⁶ en 1991 estudian a 71 pacientes comparando el tratamiento con ciprofloxacino también en terapia secuencial 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 días para clindamicina, continuando ambos tratamientos por vía oral 7,2 y 6,6 días respectivamente. La estancia hospitalaria fue mayor en el grupo de ciprofloxacino 5,3 días frente a 3 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 terapia secuencial 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. En enfermedad inflamatoria pélvica aguda Landers et al⁴⁷ en un estudio sobre 148 pacientes, utilizan clindamicina en terapia secuencial (durante al menos 4 días IV) combinada con tobramicina frente a cefoxitina más doxiciclina. El tratamiento se completó por vía oral hasta 14 días. Los autores obtienen una tasa de respuesta y toxicidad asociada al tratamiento similar en ambos grupos de pacientes.

Retomando de nuevo el orden cronológico, aparecen en ese año 1991 dos importantes estudios con ciprofloxacino en terapia secuencial que incluyen un análisis de costes. Paladino et al⁴⁸ 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. A pesar del ahorro conseguido, no se produce una reducción de la estancia hospitalaria en el grupo de

ciprofloxacino debido a la terapia oral, que pudiera incrementar el ahorro del coste diario que supone la hospitalización.

El otro estudio es un análisis multicéntrico¹² (54 hospitales) con 78 farmacéuticos clínicos implicados y fue diseñado en la misma línea del estudio presentado por Paladino. En el estudio se incluyen 766 pacientes que fueron tratados inicialmente con antibioterapia parenteral diversa para cuatro tipos de infecciones severas: del tracto urinario (UTI), respiratoria de vías bajas (RTI), de piel y partes blandas (SSS) y ósea o de articulaciones (BJI). 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 vía oral con ciprofloxacino cuando esta conversión era posible. Se calculó el ahorro asociado al cambio a la vía oral, así como el obtenido por una alta hospitalaria precoz. La mediana de antibioterapia parenteral fue 4, 6, 6 y 7,5 días para las cuatro infecciones anteriores respectivamente. En cuanto a ciprofloxacino por vía oral la mediana de días hasta el alta hospitalaria fue 2, 2, 2 y 4 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 vía oral, 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 vía oral 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.

La mayor parte de los estudios comentados hasta ahora presentan una duración media del tratamiento IV de 6-7 días. En estos regímenes de terapia secuencial es muy difícil valorar la contribución real de la terapia oral.

En 1991 aparecen nuevos estudios con ofloxacino en terapia secuencial comparado fundamentalmente frente a amoxicilina-ácido clavulánico o ciprofloxacino. El trabajo de Feist⁴⁹ compara ofloxacino frente a amoxicilina-ácido clavulánico – ambos en tratamiento secuencial – en un estudio abierto, aleatorio, en 92 pacientes con infección respiratoria de vías bajas. De los 59 pacientes tratados con ofloxacino un 22% no continuaron con terapia oral, mientras que en el grupo de amoxicilina-ácido clavulánico los pacientes que no tuvieron tratamiento oral fueron un 21%. Los pacientes recibieron tratamiento intravenoso durante al menos tres días, aunque no se indica la duración media. El 69% de los pacientes del grupo de ofloxacino recibió 200 mg cada 12 horas PO aunque el intervalo posológico habitual recomendado por el fabricante es de 24 horas. Los autores obtienen un 100% de mejoría clínica para el grupo de ofloxacino frente a un 94% con amoxicilina-ácido clavulánico, con efectos adversos leves que desaparecen al retirar el tratamiento con ofloxacino. Otros investigadores⁵⁰ evalúan la eficacia clínica y la seguridad de un régimen IV inicial de 3-10 días seguido de administración PO durante una media de 6,1 días para el tratamiento de infecciones severas de piel y partes blandas también con ofloxacino, en este caso sin grupo comparativo. La duración media del tratamiento IV seguido de PO fue de 8,3 días. El porcentaje de éxito sobre 21 pacientes evaluables es de un 87,5%. Khajotia et al⁵¹ publican en ese año un nuevo estudio en infección respiratoria de vías bajas comparando la eficacia de ofloxacino, doxiciclina y amoxicilina-ácido clavulánico. Se evalúa la eficacia clínica de este tratamiento en un total de 161 pacientes. La duración media de tratamiento fue de 9 días. La mayor parte de los pacientes recibieron antibiótico IV durante 3 días y oral durante 7 días. La curación o mejoría se obtuvo en el 88% de los casos del grupo de ofloxacino y en el 77% del grupo restante. Los autores concluyen que la alternativa de tratamiento con ofloxacino es válida para pacientes con este tipo de infecciones, aunque hay que señalar que en infección por *Streptococcus pneumoniae* utilizan una dosis oral doble a la habitualmente recomendada.

Un posterior estudio en 1992, comparativo, aleatorio, realizado por Peters⁵² en pacientes con infección complicada del tracto urinario compara la eficacia de ofloxacino frente a ciprofloxacino. La dosis intravenosa de ciprofloxacino 2x100 mg era inferior a la recomendada e igual a la administrada para ofloxacino. Fueron necesarios al menos 3 días de tratamiento IV, continuando con 2x200 mg PO en el grupo de ofloxacino y 2x500 mg PO en ciprofloxacino hasta completar una media de 9 días. La eficacia clínica es valorada como idéntica en ambos grupos. Gentry et al⁵³ realiza en ese mismo año otro estudio también con ofloxacino en terapia secuencial. Aunque este fue diseñado como estudio abierto, no controlado, lo que limita su calidad metodológica, presenta el interés de haber incluido a pacientes con neumonías de mayor gravedad ya que de un total de 100 pacientes estudiados, 13 presentaban neumonía nosocomial. Obtuvieron curación en 71 pacientes y mejoría en 24. La duración media del tratamiento IV fue de 5,7 días (algo elevada para el actual concepto de terapia secuencial) y de 6,9 días para la vía oral.

En 1992 aparece uno de los trabajos pioneros en el diseño de estrategias para promocionar el uso de la terapia secuencial dentro del hospital. El estudio, de Frighetto et al⁵⁴, se centra en el desarrollo de un programa en el que son los propios farmacéuticos clínicos quienes intervienen en promover la utilización de la terapia secuencial 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 terapia secuencial.

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 promoviendo el paso a terapia oral en la orden de tratamiento del paciente. La hoja documentaba en el anverso las ventajas de la terapia secuencial y en el reverso indicaba los perfiles farmacocinéticos de ambas vías de administración y el coste del tratamiento/día del antibiótico IV y PO.

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 vía oral.

De forma similar, aunque más atrevido, el trabajo de Allen et al⁵⁵ describe una campaña educacional, 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 PO. 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 los trabajos publicados a partir de 1993 se observa que los estudios ya utilizan el concepto de terapia secuencial actual, caracterizado por un periodo breve de tratamiento IV inicial. En este sentido se orienta el trabajo de Heppt et al⁵⁶ con ofloxacino secuencial en infecciones crónicas de oído, en el que se utiliza una dosis inicial de 400 mg IV para continuar con idéntica dosis por vía oral durante 7 días. Los resultados obtenidos no son especialmente satisfactorios (23% de curación y 59% de mejoría), aunque debido a la dificultad de erradicar este tipo de infecciones, los autores consideran importante el efecto

conseguido con ofloxacino sobre bacterias multirresistentes. Podría ser muy discutible la necesidad real del inicio de antibioterapia parenteral (un solo día) en estos pacientes.

En el estudio de Gelfand et al⁵⁷ con fleroxacino secuencial en pacientes con infección complicada del tracto urinario se utiliza una dosis inicial de 400 mg IV con una duración media de 3,2 días seguido de la misma dosis PO durante una media de 5,3 días. El porcentaje de curación clínica que consiguen es del 84%. Un 19% de los pacientes presentan un fracaso terapéutico desde el punto de vista bacteriológico debido a la persistencia de enterococos o pseudomonas resistentes.

En 1994 Janknegt y Van der Meer⁵⁸ publican una interesante revisión de diferentes trabajos sobre terapia secuencial con las nuevas cefalosporinas orales activas sobre bacterias Gram negativas: cefuroxima axetilo, cefpodoxima proxetil y cefixima. Su buena biodisponibilidad oral permite que puedan ser utilizadas como continuación al tratamiento IV con cefuroxima o ceftriaxona.

Para que un antibiótico pueda ser utilizado en terapia secuencial se exige que sus concentraciones plasmáticas excedan la MIC de la mayor parte de los agentes patógenos, durante 24 horas. Las cefalosporinas como cefixima, cefetamet o cefpodoxima presentan con las pautas de administración oral recomendadas, una concentración sérica superior a la MIC de la mayor parte de los gérmenes sensibles durante 24 horas, siendo por lo tanto candidatos idóneos para estudios de terapia secuencial. Los autores analizan los aspectos más importantes que deben tenerse en cuenta en el diseño de dichos estudios: la aleatorización, la justificación de la antibioterapia IV inicial, los criterios clínicos para el “switch” o para evaluar la evolución de los pacientes y el análisis de los posibles efectos adversos. Los estudios revisados en este artículo se han realizado en pacientes con infección comunitaria del tracto respiratorio inferior (neumonía y bronquitis). En estas infecciones se utilizan habitualmente cefalosporinas de segunda o tercera generación.

Aunque cronológicamente los trabajos comentados a continuación corresponden a años anteriores, resulta más comprensible analizarlos en conjunto dentro del artículo de revisión.

En el trabajo de Reginer⁵⁹, realizado en 1989, comentado en el artículo de Janknegt y Van der Meer⁵⁸ se compara, en un estudio abierto, controlado que incluye a 95 pacientes con infección severa del tracto urinario, la eficacia de ceftriaxona (1g IV o intramuscular cada 24 horas) frente a cefixima (200 mg PO cada 12 horas) durante 11 días. Ambos grupos recibían un tratamiento inicial durante 4 días con 2 g de ceftriaxona IV. Las tasas de respuesta clínica y microbiológica así como la incidencia de recaídas fue similar en ambos grupos, con una menor incidencia de efectos adversos para el grupo de cefixima. En tres estudios también incluidos en la revisión, abiertos, comparativos y aleatorios, cefuroxima y amoxicilina-ácido clavulánico, ambos en terapia secuencial, demuestran ser igualmente efectivos (Britton⁶⁰, 1990; Kastanakis⁶¹, 1991; Brambilla et al⁶², 1992). En el estudio no queda claro si era necesario iniciar tratamiento parenteral en todos los pacientes. Las tasas de erradicación bacteriológica con cefuroxima para neumococos, *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis* fueron altas en todos los estudios. En el trabajo de Kohl⁶³, prospectivo, controlado, llevado a cabo en 1992, el porcentaje de curación es superior en el grupo de cefuroxima IV/PO en terapia secuencial que en el que recibió cefotiam por vía parenteral, y la duración de tratamiento fue de 12,6 días totales para cefuroxima frente a 8,3 días con cefotiam.

En definitiva, en su revisión los autores reconocen estos estudios como esperanzadores, aunque entienden que no son ciegos, que se realizan sobre infección comunitaria y que en algunos casos la indicación de la vía parenteral o incluso de las cefalosporinas puede ser cuestionada. Consideran que son necesarios estudios posteriores para comprobar las posibilidades de las cefalosporinas en terapia secuencial en el tratamiento de la infección nosocomial.

En un estudio de Vogel et al⁶⁴, multicéntrico, controlado, también publicado en 1994, se compara la eficacia en infección respiratoria de vía bajas de cefotaxima IV frente a

cefotaxima IV 2g cada 12 h entre 2 y 3 días, seguido de cefixima 400 mg cada 24 h de 5 a 8 días. El estudio no recoge la severidad de la infección, no indica si esta es comunitaria o nosocomial, ni las condiciones exigidas para el cambio a vía oral. La eficacia clínica y bacteriológica obtenida fue similar en ambas ramas. Merece también mención el trabajo de Weingarten et al⁶⁵ realizado sobre una muestra de 503 pacientes hospitalizados con neumonía, cuyo objetivo es detectar aquellos pacientes de bajo riesgo que podrían ser candidatos a una descarga precoz del hospital. Los autores aplican a los pacientes con neumonía un cuestionario de recomendaciones que permite detectar si son pacientes de bajo o alto riesgo. La duración media de la hospitalización para los pacientes fue de 9,5 DE 9,8 días. Un total de 166 pacientes (33%) fueron identificados para alta precoz. La estancia media de este grupo fue 7,73 DE 6,12 días. Si el alta se hubiese producido al cuarto día de ingreso, de acuerdo con su bajo riesgo, se habrían ahorrado 3,75 días de hospitalización por paciente. Los autores concluyen que este grupo de pacientes puede pasar a terapia oral al cuarto día de tratamiento y ser dado de alta sin disminuir la respuesta clínica. Un estudio publicado por Dagan et al⁶⁶ en pacientes pediátricos con neumonía utiliza también el concepto de terapia secuencial aunque en este caso la secuenciación se produce en el segundo o tercer día de tratamiento según la rama de estudio. La pauta antibiótica es ceftriaxona - 50mg/Kg/día IV 1-2 días - seguido de cefetamet pivoxil, 20mg/Kg/día dividido en dos dosis durante 5 ó 6 días. La edad media de los niños es de un año, y sobre un total de 177 pacientes ambas ramas obtienen entre un 96-100% de curación, con una incidencia de 11 a 12% de efectos adversos, principalmente gastrointestinales. Los autores concluyen que esta pauta supone una buena alternativa de tratamiento en pacientes pediátricos con neumonía comunitaria severa. La mayor crítica de este estudio es que quizás en estos pacientes podría ser posible iniciar terapia oral desde el principio, al menos en términos de eficacia, a no ser que presentaran imposibilidad inicial para esta vía de administración por no tolerancia gastrointestinal.

La aparición de gran cantidad de estudios con el actual concepto de terapia secuencial puede introducirse con el trabajo de Ramirez et al²¹ publicado en 1995. En este estudio se definen claramente los principios básicos de la terapia secuencial, los criterios que debe

cumplir el paciente para el paso a vía oral, y además, se demuestra la trascendencia que tiene este paso precoz a antibiótico por vía oral para reducir la estancia hospitalaria, con un 99% de éxito terapéutico. El trabajo se realiza sobre 120 pacientes con neumonía comunitaria que recibieron cefalosporinas de tercera generación por vía IV con una media de duración de 2,98 días, seguido de cefixima PO 400 mg una vez al día durante 10 días. Los autores encuentran que un 38% de los pacientes no eran candidatos para terapia secuencial. El 62% restante sí cumplieron criterios de “switch” y recibieron entre 1 y 6 días de antibiótico IV. El estudio consigue reducir en 2 días la estancia hospitalaria con una estancia media de 4 días. Esto permitió evitar 148 días totales de hospitalización con un ahorro global de 104.524\$.

En un estudio posterior Ramirez²³ analiza el conjunto de pacientes que han entrado en el programa de terapia secuencial para neumonía comunitaria, incluyendo además a 59 pacientes con neumonía atípica que recibieron “switch” terapia con el paso de eritromicina IV a un macrólido por vía oral. Evalúa un total de 164 pacientes, con un porcentaje de éxito terapéutico de un 99,3%. En este estudio presenta un análisis farmacoeconómico de minimización de costes para calcular el ahorro conseguido con la terapia secuencial sobre 80 pacientes. Se incluyen en el análisis únicamente aquellos pacientes en los que la estancia hospitalaria era imputable al tratamiento de su neumonía. El estudio demostró una disminución de 6 días en el control histórico a 4 días en terapia secuencial. El ahorro fue calculado en base al coste del medicamento, reducción en la estancia hospitalaria y episodio de sepsis por catéter evitado, estimando un ahorro global de 119.947\$.

Una revisión interesante sobre terapia secuencial es la realizada por Vogel en 1995¹⁸ en pacientes con infección del tracto respiratorio inferior (neumonía). Incluye una relación de antibióticos que pueden ser utilizados en terapia secuencial, recoge los criterios clínicos para que un paciente pueda ser candidato a este tipo de terapia, y analiza diferentes estudios, algunos ya comentados, valorando la efectividad del “switch”.

Ese mismo año aparece un estudio abierto, controlado y aleatorio⁶⁷ que incluye a 541 pacientes con infección del tracto respiratorio inferior. Tiene interés porque compara un grupo de pacientes que recibe exclusivamente terapia oral con otro que recibe terapia secuencial, ambos con amoxicilina-ácido clavulánico, e incluye, además, un tercer grupo que recibe terapia secuencial con cefotaxima (3 días) seguido de cefuroxima axetilo PO. No hubo diferencia en la evolución clínica de los tres grupos, pero sí una reducción significativa de la estancia y consecuente coste en el grupo que recibió la terapia oral. Los autores reflexionan sobre la necesidad de seleccionar a los pacientes que ingresan por infección respiratoria en un hospital, puesto que un elevado porcentaje de los mismos podría beneficiarse de la vía de administración oral. No obstante como crítica al artículo hay que indicar que los pacientes con infección más grave fueron excluidos para la terapia secuencial y en lo que respecta a los pacientes que iniciaron terapia oral desde el ingreso, los autores no aclaran si ese grupo cumplía realmente criterios de ingreso hospitalario, o podían haber sido tratados ambulatoriamente.

También en 1995 Bassaris et al⁶⁸ publican un estudio multicéntrico comparando ciprofloxacino con ofloxacino, ambos en terapia secuencial. 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, UTI y RTI. Concluyen similar eficacia y perfil de seguridad, pero hay que reseñar que la mediana de tratamiento IV está en 6 días. También merece ser comentado el trabajo publicado por Hendrickson et al⁶⁹, ya que aunque se trata a un número reducido de pacientes con UTI o RTI (40 pacientes, 20 en cada grupo), demuestra la eficacia de la intervención activa del fármaco 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 terapia secuencial.

Mandell et al⁷⁰ hacen una revisión exhaustiva de 32 estudios publicados a lo largo de siete años (13 aleatorios, controlados y 19 no aleatorios). Para comprobar la efectividad de la terapia secuencial frente a la antibioterapia convencional los autores toman como un buen

indicador de resultados la curación o mejoría clínica. La regla de decisión consistió en considerar que si ambas alternativas resultaban clínicamente equivalentes, la terapia oral era superior a la IV. El metaanálisis incluyó 5 reglas de evidencia científica para evaluar la aplicabilidad y validez de los ensayos. Únicamente 6 de los 32 estudios cumplieron estos criterios. Los seis estudios evalúan quinolonas, usualmente ciprofloxacino IV/PO frente a ciprofloxacino parenteral u otros regímenes en el tratamiento de diversas infecciones graves. De los trabajos incluidos en el estudio el de Kalager et al es el más amplio, mejor diseñado y de mayor rigor estadístico. En él se obtuvo igual eficacia para ciprofloxacino IV/PO o tobramicina/cefuroxima IV en el tratamiento de sepsis grave. Los autores no obtienen diferencias significativas entre ambas alternativas terapéuticas.

Nuevamente cabe destacar este año la publicación de un programa de intervención farmacéutica, similar al publicado por Frighetto et al⁵⁴ en el 92, realizado en Washington por Hunter y Dormaier⁷¹. 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 terapia secuencial, 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 vía oral es el farmacéutico de sala, 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 vía oral, 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 PO 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 PO sino suspendidos.

El año 1996 cuenta con un importante número de trabajos publicados sobre terapia secuencial con diferentes antibióticos. Un trabajo prospectivo, multicéntrico, aleatorio y doble ciego, interesante por la calidad de su diseño, presenta la novedad de estudiar la aplicación de la terapia secuencial al tratamiento de la infección intra-abdominal complicada. En el mismo, Solomkin et al⁷² plantean la posibilidad de utilizar el “switch” con ciprofloxacino IV/PO 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/PO 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 fue de 5,2 DE 1,7 días seguido de 3,8 DE 3,2 días de antibióticos orales, con un éxito terapéutico del 95,6%. La gravedad del grupo de terapia secuencial fue significativamente menor que la del grupo que no recibió tratamiento oral (8,1 DE 4,9 frente a 10,9 DE 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 vía oral 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 terapia secuencial en infección abdominal, en pacientes capaces de tolerar una ingesta oral, es una eficaz alternativa de tratamiento.

Otro estudio de interés, también con ciprofloxacino, en este caso para bacteriemia por Gram negativos, es el publicado por Amodio-Groton et al⁷³ en este mismo año. 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 PO, 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 terapia secuencial ($p < 0,05$) 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 al⁴⁸ en el tratamiento de las bacteriemias, los autores destacan que, sin embargo, el suyo es el primer trabajo con quinolonas que demuestra que la terapia secuencial tiene una excelente relación coste/efectividad e incluye una reducción de la estancia hospitalaria.

En el trabajo de Johnson et al⁷⁴ en 96 pacientes evaluables, estudio multicéntrico, controlado y doble ciego, se compara la eficacia de ciprofloxacino IV/PO (50 pacientes) con ceftriaxona IV/IM (46 pacientes) en neumonía comunitaria. 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, $p < 0,05$). Aunque la tasa de erradicación obtenida para neumococo fue alta con ciprofloxacino, hay que destacar que actualmente éste no es un antibiótico de elección en neumonía comunitaria, por la alta aparición de neumococos resistentes.

Bailey et al⁷⁵, 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 (10 mg/kg IV) seguido de ciprofloxacino 250 mg/12 PO y 25 pacientes recibieron la pauta habitual de gentamicina en dosis múltiples (ajustada según niveles plasmáticos, cada 8 horas IV), con una media de 7 dosis, para continuar con ciprofloxacino oral 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, y posiblemente el ahorro sería mayor si se consideraran otros costes no incluidos.

Entre los trabajos publicados a lo largo de este año presenta un interés especial el realizado por Malfair et al⁷⁶. Este grupo de investigadores destaca por su gran labor como impulsores de la intervención farmacéutica en terapia secuencial, y para nosotros presenta, además, un doble interés por haber sido realizado con cefuroxima, uno de los antibióticos evaluados en la presente memoria.

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 terapia secuencial (a una muestra de 50 pacientes). La intervención realizada por los farmacéuticos para promover el uso del “switch” es la introducción de una nota informativa en la historia clínica del paciente indicando las ventajas de la terapia secuencial con cefuroxima. Los resultados nos muestran que un 22% de los tratamientos fueron secuenciales (podían haberlo sido un 46%) y que el cambio a PO 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/PO la indicación principal fue infección respiratoria; esto provocó que la duración total de tratamiento fuera significativamente menor en el grupo que no utilizó la terapia secuencial. 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 Weingarten⁷⁷ publica también este año un estudio sobre la eficacia, seguridad del “switch” 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 terapia secuencial 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 terapia secuencial 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.

En este año 1996 aparecen tres trabajos de divulgación sobre terapia secuencial, interesantes en cuanto a que resumen la filosofía y ventajas de la misma. Cunha⁷⁸ revisa los factores a considerar para la selección del antibiótico más adecuado para el tratamiento de la neumonía comunitaria, valorando la importancia de seleccionar un agente que pueda ser usado en monoterapia y permita la cobertura de los microorganismos patógenos más comunes, además de permitir su uso en terapia secuencial. El autor propone 3 antibióticos útiles, con una biodisponibilidad oral similar a la IV, doxiciclina, azitromicina y ofloxacino, que contribuirían a reducir los costes de forma importante en el tratamiento de esta infección. Aunque la selección de antibióticos propuesta podría ser discutible, como es el caso de ofloxacino, el trabajo es una buena reflexión sobre la patogenia de esta enfermedad y cuáles deben ser los criterios a valorar a la hora de seleccionar el antibiótico con mejor relación entre el coste y su efectividad. El trabajo de Norvell⁷⁹ indica la forma de proceder más adecuada, desde la actividad del

farmacéutico clínico, en un programa de optimización del uso de antibióticos en el hospital, lo que se ha descrito como “streamlining program”, que se apoya básicamente en tres aspectos: reducir la cobertura antibiótica redundante, eliminar antibióticos innecesarios y promover un paso precoz del antibiótico IV a PO. La intervención contaba con un soporte informático que proporcionaba la información sobre los tratamientos antibióticos y permitía al farmacéutico, una vez conocida la información microbiológica disponible, contactar con el médico responsable, cuando se consideraba precisa una intervención, para comentar las posibles alternativas terapéuticas. Por otra parte, Ramírez⁸⁰ presenta en su artículo una de las técnicas que él considera con una mejor relación coste/efectividad de optimización de terapia antimicrobiana, la terapia secuencial. Desarrolla el concepto, la buena evolución clínica y el ahorro que la puesta en marcha de esta técnica aplicada a la neumonía comunitaria ha tenido en su institución.

A lo largo del año 1997 aparecen diferentes trabajos de farmacoeconomía con terapia secuencial con antibióticos. En enero de 1997 Jensen y Paladino⁸¹ publican un análisis coste-efectividad realizado sobre 187 pacientes hospitalizados, con infecciones serias, de una red integrada de salud (managed care) que participaron en ensayos clínicos controlados comparando el régimen de antibioterapia convencional con terapia secuencial (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 terapia secuencial 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 terapia secuencial, 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 terapia secuencial.

Un estudio similar es el publicado por el grupo de Partsch y Paladino⁸² en octubre de 1997; se realizó en 89 pacientes hospitalizados para recibir, de forma aleatoria, terapia estándar o secuencial con ofloxacino. Los pacientes fueron hospitalizados por UTI complicada, infección respiratoria de vías bajas o infección de piel y partes blandas. El análisis de costes se realizó en tres niveles, incluyendo costes por estancia hospitalaria en el tercer nivel. El ahorro obtenido con la terapia secuencial fue de 399\$ por paciente. La terapia secuencial fue tan efectiva como la convencional y consistentemente menos cara para los costes de adquisición del medicamento y de hospitalización. Del estudio se concluye que para cambiar la decisión económica, la terapia convencional tendría que ser un 25% más efectiva que la secuencial.

El trabajo publicado también este año por Przybylski et al²⁷ es un estudio de minimización de costes aplicado a un programa de terapia secuencial 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 terapia secuencial 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 1,53 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, también en *Pharmacotherapy*, en 1997. El primero de Bailey et al⁸³ es realizado simultáneamente en

dos hospitales en 102 pacientes candidatos a terapia secuencial que fueron distribuidos al azar en dos grupos, con y sin intervención farmacéutica, para promover el “switch”. La media de días de tratamiento IV se redujo en 0,98 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 intentan estimar cuál puede ser el ahorro anual en base al número de pacientes sobre los que podrían intervenir. El trabajo de Ahkee et al⁸⁴ es 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 terapia secuencial. Estudian un total de 665 pacientes, 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 terapia secuencial para diversas infecciones, el 65% fueron evaluables para eficacia clínica, obteniéndose un 98% de éxito terapéutico. Los autores concluyen que la terapia secuencial se correlaciona con una buena evolución clínica y puede ser aplicada a un elevado porcentaje de pacientes hospitalizados.

En abril de 1997, Salewski et al⁸⁵ publican un estudio retrospectivo de minimización de costes realizado sobre los resultados del ensayo clínico de Bassaris et al⁶⁸. 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 (DM) 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 59,11 DM 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.

Zamin et al⁸⁶ 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 terapia secuencial 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 28,85\$ por paciente. En el análisis de costes no se incluyó los gastos de material auxiliar para preparación y administración.

También en el año 1997, aparecen dos estudios multicéntricos en terapia secuencial que utilizan cefuroxima IV seguido de cefuroxima axetilo PO. El trabajo de Van den Brande et al⁸⁷ compara, en 636 pacientes con neumonía comunitaria, el régimen de cefuroxima 1,5g IV tid frente a bid durante 48-72 horas seguido de cefuroxima axetilo 500 mg PO cada 12 horas. Se diseñó como un estudio multicéntrico, prospectivo, aleatorio realizado en 6 hospitales de Europa y Sudáfrica. La tasa de respuesta clínica fue similar en ambos grupos de tratamiento (79% versus 84%) y la incidencia total de efectos adversos baja (7%). Los autores concluyen que el régimen inicial de cefuroxima 1,5g IV cada 12 horas

es igualmente eficaz que la pauta posológica convencional cada 8 horas, ofreciendo una potencial ventaja en ahorro económico para esta indicación. Con un diseño similar Vogel et al⁸⁸, del mismo grupo de investigadores, publican un estudio sobre 628 pacientes con exacerbación aguda de bronquitis crónica. Comparaban en este caso el régimen posológico inicial de cefuroxima 750 mg IV tid frente a bid durante 48-72 horas seguido de cefuroxima axetilo 500 mg PO cada 12 horas durante 5-7 días. Tampoco obtuvieron diferencias en la tasa de respuesta (86% versus 88%) ni en la incidencia de efectos adversos (7% vs 6%), demostrando en definitiva una equivalencia clínica con un menor coste de tratamiento para el régimen bid IV.

El ensayo de File et al⁸⁹ es el primero publicado comparando levofloxacin IV/PO frente a ceftriaxona seguido de cefuroxima axetilo, ambos en terapia secuencial, para neumonía comunitaria. El estudio - multicéntrico, prospectivo y aleatorio - incluyó a 456 pacientes. Los autores demuestran que levofloxacin 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 levofloxacin. 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 terapia secuencial, los autores no evalúan la estancia hospitalaria, únicamente comparan resultados en términos de eficacia y seguridad.

En España Vallejo et al⁹⁰ publican en 1997 un estudio de terapia secuencial con ciprofloxacino 600-900 mg IV divididos en 2-3 dosis al día asociado a amoxicilina-ácido clavulánico 1,2 g cada 8 horas IV, pasando cuando se producía una respuesta clínica favorable, a ciprofloxacino 750 mg cada 12 horas PO más amoxicilina-ácido clavulánico 500-125 mg cada 8 horas PO. 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 $500 \times 10^6/L$).

En 1997 también se publican dos artículos de revisión sobre terapia secuencial; el trabajo de Cunha⁹¹ recoge un análisis de los costes evitados al utilizar antibióticos orales (incluidos los costes de efectos adversos), describe cuáles son las razones de peso para utilizar antibióticos con una biodisponibilidad del 100% vía oral en pautas de “switch” y proporciona una relación de pautas antibióticas recomendadas para terapia secuencial por tipo de infección. La revisión de Nathwani et al²⁵ además de tratar diferentes aspectos de la terapia secuencial ya mencionados, hace una reflexión sobre las posibles limitaciones de esta alternativa, principalmente la posibilidad de incumplimiento terapéutico por parte del paciente una vez de alta en su domicilio, con el consiguiente fracaso terapéutico o desarrollo de resistencias y describe también la posibilidad de interacciones farmacológicas no previstas. El autor reflexiona sobre la necesidad de convencer a los médicos respecto a la eficacia de las quinolonas por vía oral, comentando diferentes estudios, incluido el metaanálisis de Mandell et al⁷⁰. También recoge la importancia de seleccionar bien el antibiótico adecuado para cada infección, citando diversos estudios sobre utilización inadecuada de quinolonas y su relación con la aparición de gérmenes resistentes. Una última consideración corresponde a la biodisponibilidad oral de las quinolonas - ésta podría estar disminuida en pacientes con ileo postquirúrgico, diarrea o sepsis - comenta en este sentido los resultados divergentes de dos estudios clínicos e indica la importancia de seleccionar aquellos pacientes candidatos a recibir quinolonas por vía oral.

A principios de 1998 Ramirez⁹² vuelve a publicar una revisión de los principios de la terapia secuencial con antibióticos en infección respiratoria. En este caso indica la

necesidad de un equipo multidisciplinar (incluye a médicos especialistas en enfermedades infecciosas y farmacéuticos) que contribuya a optimizar el uso del “switch” indicando que esta es una estrategia que ha demostrado buena utilidad en su medio, a la vez que comenta el programa informático “ACES” que utilizan para el seguimiento de sus pacientes. Laing et al⁹³ evalúan el grado de aceptación de su política de terapia secuencial con la realización de tres estudios consecutivos, el primero sin intervención, el segundo con introducción de las recomendaciones de “switch” 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 terapia secuencial (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 terapia secuencial fuera insuficiente para conseguir disminuir la estancia en el segundo y tercer grupo.

Un interesante trabajo de Rhew et al⁹⁴ publicado en este mismo año, fue planteado de forma retrospectiva sobre una muestra consecutiva de 717 pacientes hospitalizados correspondiente al estudio prospectivo publicado por Weingarten et al⁷⁷. 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 terapia secuencial podían ser dados de alta inmediatamente después del paso a vía oral 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 vía oral 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.

Nathwani⁹⁵ publica en este año 1998 una importante revisión sobre terapia secuencial en infección respiratoria del tracto inferior. Indica que en un intento de reducir los costes asociados al tratamiento de estas infecciones es importante: 1) valorar qué pacientes pueden ser candidatos a tratamiento ambulatorio, 2) considerar la posibilidad de la terapia oral desde el principio en determinados pacientes ingresados en el hospital, y 3) identificar aquellos pacientes hospitalizados que cumplen criterios para recibir terapia secuencial precoz. La revisión incluye los criterios para la aplicación de la terapia secuencial, la evidencia científica sobre el tema disponible hasta la fecha, las opciones terapéuticas a utilizar y los estudios publicados que demuestran beneficios económicos, la mayoría de ellos ya comentados. Propone un algoritmo de tratamiento para pacientes con neumonía comunitaria moderada o severa según las recomendaciones de la Sociedad Torácica Americana o Británica. Comenta la importancia del equipo multidisciplinar para la implantación y seguimiento del “switch” y la necesidad de auditar el programa e informar a los médicos sobre los resultados positivos obtenidos con el programa para animarlos a participar. Por último estima la necesidad de establecer unos criterios adecuados de evolución en los estudios de terapia secuencial con antibióticos (porcentaje de muerte intrahospitalaria, complicaciones, índice de readmisiones en 14 días, erradicación, sobreinfección, etc.), así como unos datos económicos válidos (recursos consumidos, ahorro de estancias). Aunque esta debe ser la línea de trabajo a seguir, admite que en la mayor parte de los hospitales es difícil obtener toda esta información. El mismo Nathwani⁹⁶ revisa en un suplemento del Journal of Infection de 1998 los resultados de un programa de terapia secuencial, dentro de las estrategias para el

tratamiento racional de la sepsis en su hospital. Después de promocionar las ventajas de la terapia secuencial los autores realizan un estudio sobre 368 pacientes con 528 prescripciones antibióticas y encuentran que en un 82% de los pacientes se producía el paso a la vía oral cuando estaba indicado. En el 18% restante había un retraso medio de 1 día en el cambio a tratamiento oral. En cuanto a las prescripciones, el 50% de las que cumplían los criterios de “switch” en 48 horas realizaban el cambio a vía oral en 24 horas a partir de cumplir criterios. Extrapolando, el ahorro anual que podría haberse conseguido debido a 2.900 días de tratamiento IV ahorrados si se cumpliera el 100% de secuenciación, sería de 23.770 Libras contabilizando únicamente el coste de medicamentos. En el artículo se reconoce el papel importante del farmacéutico clínico en la implantación y seguimiento del programa. Davey et al⁹⁷ en la misma publicación revisa, al igual que estudios anteriores, cuál es el perfil del paciente candidato al “switch”, cuándo se debe hacer el cambio de vía de administración y cuál es la evidencia publicada para demostrar la efectividad de la terapia secuencial. Hace una reflexión respecto al metaanálisis de Mandell⁷⁰ sobre la baja calidad de los estudios en terapia secuencial. Incluye una valoración positiva en cuanto a la metodología empleada en el estudio de Solomkin et al⁷², pero indica que éste carece de importante información para el análisis de los resultados. Únicamente el 52% de los pacientes de ese estudio fueron evaluables para eficacia y de éstos un 47% cambiaron a medicación oral generalmente después de superar los 4 días de antibiótico IV; además, los pacientes con terapia oral presentaban infecciones menos graves según la escala de puntuación empleada. Considera también que un 40% de estos pacientes presentaban apendicitis como cuadro clínico, y reflexiona sobre la posibilidad de obtener en estos casos una curación clínica con un corto periodo de tratamiento parenteral (3-5 días).

Lo importante, según el autor, es analizar la biodisponibilidad de los antibióticos orales en los diferentes grupos de pacientes, teniendo en cuenta las posibles interacciones del antibiótico oral o los cambios fisiológicos del paciente que puedan disminuir su capacidad de absorción, tal como se indica en el estudio de Cohn et al⁹⁸ en pacientes post-operados en los que demostraba una disminución en la capacidad de absorción para

ciprofloxacino. Por último para la elección de un fármaco oral destaca la importancia de saber si se selecciona el mismo antibiótico con una biodisponibilidad elevada, u otro diferente de espectro reducido o con menor biodisponibilidad. El autor prefiere la terapia secuencial con el mismo fármaco, aunque remarca la importancia de que éste se haya elegido correctamente cuando se seleccionó para administrarlo por vía intravenosa. Un aspecto fundamental para el autor es que se realice terapia secuencial cuando realmente esté indicado, ya que esta alternativa presenta una mejor relación coste efectividad únicamente si el antibiótico es el adecuado, la infección está presente y siempre que en este caso no se hubiera podido iniciar tratamiento con terapia oral. No hay que olvidar que un porcentaje nada desdeñable de tratamientos antibióticos se realizan con poca o ninguna evidencia objetiva de infección.

Otro interesante artículo de revisión es el realizado por Wilcox⁹⁹, quien introduce el punto de vista del microbiólogo sobre la terapia secuencial, destacando la dificultad que puede presentarse en aquellos tratamientos donde el fármaco oral tiene un espectro antibacteriano más reducido que el intravenoso, o incluso, la posibilidad de que éste no haya sido probado microbiológicamente. Se pueden plantear dudas respecto a su posible eficacia si no se ha llegado a establecer un diagnóstico microbiológico, de ahí la simplificación que supone la decisión cuando se puede recurrir al mismo antibiótico. Remarca también la ventaja de la terapia secuencial en reducir la incidencia de sepsis por catéter o incluso la prevalencia de determinados patógenos nosocomiales como *Clostridium difficile*, ampliamente extendida debido a la utilización de cefalosporinas de tercera generación. Propone la utilización de quinolonas en “switch” como una posible solución al problema, aunque esta opinión puede ser discutible ya que la utilización de quinolonas también se asocia a sobreinfección por *C. difficile*. En este mismo suplemento Cairns¹⁰⁰ indica cuál puede ser el papel del farmacéutico en el desarrollo de un programa de terapia secuencial. Después de analizar los beneficios ya conocidos para el paciente y el ahorro económico que supone, señala que es importante centrar la terapia secuencial como una parte dentro de una aproximación global a una mejor utilización de los antibióticos. A este respecto comenta los resultados de un estudio de prevalencia

realizado en un hospital inglés en 1995, donde de cada 100 pacientes que recibían antibióticos IV, un 90% de los mismos disponían de una presentación vía oral, el 75% de los pacientes podían haber tomado medicación oral y el 67% tomaban otros medicamentos orales simultáneamente al tratamiento antibiótico IV. Esto hace pensar que la actitud terapéutica muy probablemente se pueda mejorar. En cuanto a la participación del farmacéutico considera que es clara en el proceso de selección de aquellos antibióticos más convenientes para el “switch”, también en la campaña educativa que debe realizarse, incluso introduciendo notas informativas en la carpeta de tratamiento del paciente y señala, además, su capacidad para detectar los tratamientos, gracias a la informatización de la terapéutica que le permite aproximarse al momento adecuado para efectuar el cambio. La ventaja de recurrir al farmacéutico de sala para conseguir una óptima implantación del programa, además de permitir un seguimiento más directo, disminuye el tiempo y recursos necesarios para realizar el programa. En un intento de resumir, incluye las siguientes actividades, ya comentadas, desde las que el farmacéutico puede participar: Comisión de Farmacia, adquisición de fármacos, información y educación, auditoría del programa e intervención.

Volviendo de nuevo a los estudios clínicos, en ese mismo año aparece un estudio realizado por Omidvari et al¹⁰¹ en el que se evalúa la relación coste beneficio. El estudio - multicéntrico, prospectivo, aleatorio y paralelo - compara la eficacia en neumonía comunitaria de un curso de 7 días de tratamiento IV convencional con cefamandol (1g IV cada 6 horas) frente a cefamandol en terapia secuencial, inicialmente IV durante 2 días con idéntica pauta al grupo control, seguido de cefaclor (500 mg PO cada 8 horas) durante 5 días. Sobre un total de 95 pacientes los autores no encontraron diferencias en la evolución clínica o en la resolución radiológica de la neumonía entre ambos grupos. Los pacientes que habían recibido terapia secuencial presentaban una reducción en la estancia de 2,4 días, $p=0,01$. El estudio de los costes se estimó en base a los cargos del hospital a los pacientes, incluyendo los costes de estancias, preparación y adquisición de fármacos, costes analíticos y de microbiología y también costes ambulatorios. El coste del tratamiento secuencial fue de 2.953\$ frente a 5.005\$ para la terapia convencional, $p<0,05$.

Hay que señalar que aunque se obtiene una disminución en la estancia en los tratamientos secuenciales, la duración de la hospitalización en este estudio (7,3 días) es superior a la obtenida en otros trabajos, donde se conseguía una más precoz alta hospitalaria.

En este mismo año y en el siguiente (1999) Solomkin et al¹⁰² publican dos trabajos de terapia secuencial. El primero analiza minuciosamente los resultados del estudio publicado en 1996⁷² en lo que respecta al grupo de pacientes con tratamiento secuencial, y el segundo, en colaboración con Walters y Paladino¹⁰³, aplica un análisis coste-efectividad al mencionado estudio. Respecto al primer trabajo, los resultados de los pacientes tratados en las dos ramas de terapia secuencial 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 terapia secuencial 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 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 al¹⁰³, los autores aplican un análisis de la relación entre el coste y la efectividad sobre los resultados del estudio de Solomkin⁷², 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 PO y de ellos 51 recibieron ciprofloxacino/metronidazol IV/PO. 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 vía oral (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.

Otro interesante estudio, con un diseño prospectivo, observacional, que aparece publicado en 1999 es el realizado por Ramirez et al¹⁰⁴, sobre 200 pacientes consecutivos ingresados con neumonía comunitaria. El objetivo del estudio es determinar qué proporción de pacientes podía ser tratada con una pauta de terapia secuencial 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 EE

UU 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 terapia secuencial y una precoz alta hospitalaria, sin compromiso en su evolución clínica y con un elevado grado de satisfacción para los mismos.

También en 1999, Siegel¹⁰⁵ revisa cuáles pueden ser las estrategias para decidir la utilización de terapia secuencial y una corta estancia hospitalaria en un paciente. Se estima que entre un 67% y un 85% de los pacientes que acuden a urgencias hospitalarias con neumonía pueden ser tratados ambulatoriamente. La revisión incluye la escala de riesgo "PORT" – cuantifica en función de datos clínicos y de laboratorio la probabilidad de muerte en 30 días siguientes a la infección – como un instrumento muy útil para establecer la posibilidad de una neumonía complicada. Establece un algoritmo de decisión para diferenciar pacientes de bajo y alto riesgo, y cuáles de entre estos son candidatos a terapia oral en las primeras 72 horas. Realiza una detallada descripción de los criterios de estabilidad clínica en caso de neumonía, así como de los signos de respuesta al tratamiento. Respecto a la terapia secuencial revisa diversos estudios analizados en la presente memoria, fundamentalmente aquellos referidos a la disminución obtenida en la estancia hospitalaria. En último término incluye algunas valoraciones de biodisponibilidad del antibiótico en el pulmón, considerando la rapidez de la administración IV para conseguir niveles efectivos de fármaco en los primeros momentos, y el efecto sostenido posterior que se consigue con la administración oral, puesto que el modo de transporte de compartimento vascular a tejido pulmonar es la difusión pasiva por gradiente de concentración. Debido a que el flujo sanguíneo pulmonar es elevado, considera que aunque el pico de concentración obtenido con la administración oral sea algo inferior al IV, la acción sostenida obtenida por el mecanismo de distribución comentado permite alcanzar niveles bactericidas en parénquima pulmonar. Por último revisa los antibióticos actualmente disponibles, beta-lactámicos e inhibidores de beta-

lactamasa, cefalosporinas de segunda y tercera generación, macrólidos de espectro ampliado y nuevas fluoroquinolonas.

En la línea del trabajo de Rhew et al⁹⁴ se publica en el año 1999 un nuevo estudio observacional, prospectivo, sobre 204 pacientes consecutivos con diferentes infecciones¹⁰⁶, de los que 94 cumplieron criterios para ser incluidos en el análisis, por no presentar motivos adicionales para continuar ingresados en el hospital después del cambio a terapia antibiótica oral. Los autores concluyen que no está justificado mantener de forma rutinaria a los pacientes ingresados 24 horas después del paso a tratamiento PO, debido a que dicho periodo de tiempo no es suficiente para detectar efectos adversos asociados a esta vía de administración, ni tampoco para detectar fallos de tratamiento. La incidencia de efectos adversos que obtuvieron en dicho periodo fue baja, siendo éstos de carácter benigno, y el coste que dichas estancias supusieron extrapolado en coste anual de 1998 fue de 209.000\$.

Un estudio multicéntrico sobre 540 pacientes, diseñado para demostrar la eficacia de ciprofloxacino en terapia secuencial frente al tratamiento IV estándar en infecciones severas (neumonía, septicemia o infección de piel y partes blandas), aparece publicado en 1999 por Krumpke et al¹⁰⁷. 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/PO (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 terapia secuencial 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, imipenem-cilastatina).

También con ciprofloxacino, Mombelli et al¹⁰⁸ diseñan un estudio multicéntrico sobre 141 pacientes, comparando la administración de 500 mg por vía oral frente a 200 mg por vía intravenosa 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 vía oral 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 terapia secuencial. 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.

En otro tipo de infección, tradicionalmente candidata a tratamiento IV prolongado durante 6 semanas, como es el caso de la osteomielitis crónica en adultos, Swiontkowski et al¹⁰⁹ proponen la utilización de una pauta corta de antibiótico IV (5-7 días) seguido por 6 semanas de antibiótico PO asociada al desbridamiento quirúrgico como una terapéutica adecuada en estas infecciones. Sobre un total de 93 pacientes obtienen un porcentaje de éxitos del 91%, similar a la serie histórica utilizada como control (21 casos), concluyendo que la administración IV prolongada no es necesaria en este tipo de pacientes.

El estudio de Al-Eidan et al¹¹⁰ trata de extrapolar los buenos resultados obtenidos en neumonía en adultos, al tratamiento de la infección respiratoria de vías bajas en una población pediátrica. Evalúa a 89 pacientes (45 con terapia secuencial) y realizan un

análisis de minimización de costes (indican haber obtenido igual eficacia entre los grupos sin cuantificar esta). Los autores obtienen una estancia significativamente menor en el grupo de tratamiento secuencial además de una menor duración del tratamiento antibiótico intrahospitalario (4 días en terapia secuencial frente a 7,9 días en terapia convencional) y estiman un 52% de reducción en los costes. Llama la atención el corto régimen de tratamiento secuencial (4 días en el hospital) puesto que el estudio no indica si el paciente continúa con antibiótico oral ambulatoriamente, únicamente hace referencia a que los pacientes son seguidos por un periodo de 4 a 6 semanas.

Una estimación del porcentaje de pacientes que pueden beneficiarse de los principios de terapia secuencial es la realizada por Sevinç et al¹¹¹, similar a la realizada por el grupo de Ramirez⁸⁴. Los autores obtienen que aproximadamente el 40% de los pacientes que inician antibióticos IV en el hospital son candidatos a terapia secuencial. Después de la implantación de un protocolo de terapia secuencial en su hospital, el porcentaje de pacientes candidatos que pasaban a tratamiento oral, con una media de 4 días de tratamiento IV previo, fue del 83%. No obtuvieron readmisiones o recurrencia de la infección seis semanas después de finalizado el tratamiento. Estimaron un coste evitado en adquisición y administración de antibióticos de 57.000\$ anuales, así como una buena aceptación del protocolo por parte de los clínicos responsables de los pacientes.

Por último, hay que reseñar los estudios más recientes en terapia secuencial publicados durante el año 2000. Los trabajos de Kim et al¹¹² y Skoutelis et al¹¹³ destacan por aplicar el concepto de terapia secuencial a infecciones tradicionalmente tratadas con antibioterapia IV por periodos prolongados de tiempo.

El estudio de Kim revisa 20 pacientes pediátricos consecutivos con artritis séptica de cadera adquirida en la comunidad, tratados con drenaje quirúrgico y terapia secuencial con antibióticos. Los autores concluyen que su estudio es el primero en confirmar radiológica y clínicamente la evolución favorable de los pacientes que han recibido un corto curso de tratamiento antibiótico IV (8,2 días de media), seguido de tratamiento PO (4 semanas de media). Consideran que dicha alternativa terapéutica, utilizada de forma

razonable en pacientes seleccionados, es una opción segura frente a la terapia IV convencional de larga duración. Por otra parte, el trabajo de Skoutelis et al¹¹³, aunque incluye un reducido número de pacientes (8 casos), propone la utilización de terapia secuencial en el tratamiento del absceso cerebral con pronóstico favorable en casos seleccionados. La terapia empírica IV consistió en la combinación de ceftriaxona, penicilina G y metronidazol (7,6 días) seguido de tratamiento oral con ciprofloxacino, amoxicilina y metronidazol (16 semanas). Aunque señalan que son necesarios más estudios para confirmar sus resultados, los autores consideran que la utilización de terapia oral permite reducir los costes hospitalarios y puede ser adecuada para mejorar la calidad de vida del paciente, que puede continuar el tratamiento en su domicilio.

A pesar de que ambos estudios presentan una duración de antibiótico IV relativamente elevada para lo que se entiende por terapia secuencial en otras infecciones, hay que recordar que en estos estudios la duración del tratamiento convencional IV propuesto es considerablemente más elevada.

Con similar diseño al estudio de Solomkin et al⁷², Cohn et al¹¹⁴ comparan los resultados de una pauta de terapia secuencial con ciprofloxacino más metronidazol frente al tratamiento IV con piperacilina/tazobactam en el tratamiento de infecciones 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 terapia secuencial 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 PO en ambos grupos (bien con ciprofloxacino/metronidazol PO, o placebo PO 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 terapia secuencial, aspecto importante por el interés en confirmar la buena biodisponibilidad precoz de los antibióticos orales en este tipo de pacientes.

Respecto a la utilización de la terapia secuencial en la neumonía adquirida en la comunidad, aparecen, por una parte, el trabajo de revisión de Lieberman et al¹¹⁵ que constituye una guía práctica para el tratamiento de esta infección en ancianos y recoge las recomendaciones sobre terapia secuencial en estos pacientes, y por otra parte, una revisión de Siegel¹¹⁶ sobre diversos estudios publicados en los últimos 10 años con terapia secuencial con cefalosporinas, la mayor parte de ellos ya comentados en esta memoria. El autor recoge el algoritmo propuesto previamente para identificar a los pacientes candidatos, y concluye que puede obtenerse una adecuada respuesta terapéutica con una pauta de cefuroxima IV durante 2 días seguido de cefuroxima axetilo PO durante 5 días, permitiendo que los pacientes puedan ser dados de alta de forma precoz.

Plouffe et al¹¹⁷, también en neumonía comunitaria en pacientes hospitalizados, comparan la eficacia de azitromicina como monoterapia en tratamiento secuencial frente al régimen convencional de cefuroxima asociada a macrólido. El trabajo recoge el resultado de dos estudios clínicos donde 414 pacientes – 202 de un estudio abierto aleatorio comparativo y 212 de otro estudio no comparativo – son comparados con 201 pacientes tratados con cefuroxima. Los autores concluyen que para los pacientes clínicamente evaluables se obtiene una eficacia similar en ambas alternativas terapéuticas, con una menor duración del tratamiento IV y total en la rama de azitromicina ($p < 0,05$). También indican una menor incidencia de efectos adversos, proponiendo la posibilidad de utilizar de forma segura azitromicina IV/PO en monoterapia en el tratamiento de este tipo de pacientes.

Por otra parte, Grasela¹¹⁸ recoge la posibilidad de la utilización en terapia secuencial, aunque todavía con un número limitado de estudios disponibles, de una nueva quinolona, gatifloxacino, con una biodisponibilidad similar por vía IV y PO. El autor señala su eficacia y seguridad demostrada en el tratamiento de infecciones como neumonía

comunitaria y exacerbación aguda de bronquitis crónica, con una tasa de éxito en torno al 90%. Analiza la bioequivalencia entre la presentación oral e intravenosa así como su seguridad en más de 5.000 pacientes estudiados.

Los últimos estudios recogidos sobre terapia secuencial evalúan la posibilidad de utilizar el antibiótico cefixima PO en pautas de terapia secuencial en pacientes oncológicos con neutropenia febril. Los trabajos de Paganini et al¹¹⁹ y Shenep et al¹²⁰ fueron realizados en esta línea.

El estudio de Paganini et al¹¹⁹ compara la eficacia de un régimen de ceftriaxona más amikacina, ambas administradas vía IV durante 7 días, frente a una pauta de inicio de este mismo régimen durante 3 días seguido de cefixima oral (8 mg/Kg/día) durante 4 días administrada de forma ambulatoria. En el estudio se incluyeron 128 niños con cáncer, con una cifra aproximada de un 50% de leucemias agudas, que presentaron 154 episodios de neutropenia febril catalogada por los autores de bajo riesgo. Los autores obtuvieron una eficacia elevada (98,6%) en el grupo de cefixima. Si bien este hallazgo es importante hay que señalar que la ausencia de condiciones de morbilidad, el buen estado clínico de los pacientes, la obtención de un resultado negativo en los cultivos y la ausencia de fiebre en las últimas 24 horas entre otros factores, eran condiciones inexcusables para entrar en el estudio, limitando de forma importante la utilidad de esta alternativa de terapia secuencial en este grupo de pacientes. No obstante, la posibilidad de utilizar cefixima en una pauta de terapia secuencial, aunque sea en un subgrupo reducido de pacientes, supone una alternativa eficaz y coste efectiva en casos seleccionados de pacientes con neutropenia febril con cáncer. Shenep et al¹²⁰ obtienen resultados similares también utilizando cefixima como antibiótico oral en terapia secuencial en un grupo seleccionado de niños con neutropenia febril por cáncer.

Por último, recientemente, aparecen dos estudios de interés sobre el uso de la terapia secuencial en neumonía adquirida en la comunidad. El primero de ellos es un meta-análisis realizado por Rhew et al¹²¹ en el que una vez revisadas diversas bases de datos se seleccionan 121 artículos, de un total de 1.794 títulos publicados entre los años 1980 y

2000, que incluyen recomendaciones de terapia secuencial en un día concreto del estudio. De estos, se identificaron 10 trabajos prospectivos en los que se había evaluado la estancia hospitalaria. Los autores concluyen que tres de los estudios que combinan criterios de terapia secuencial 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 “switch” utilizados en los diferentes estudios. El segundo trabajo publicado por Ramirez¹²² evalúa a un total de 36 pacientes con neumonía y bacteriemia por *Streptococcus pneumoniae*. La mitad de los pacientes reciben terapia secuencial con un 100% de éxito terapéutico. De los pacientes que continuaron con tratamiento IV, siete podían haber recibido terapia secuencial y evolucionaron favorablemente, mientras que el resto de los pacientes presentaban inestabilidad clínica produciéndose en este grupo 5 fallecimientos. El estudio concluye que en pacientes clínicamente estables con neumonía comunitaria y bacteriemia por neumococo la utilización de la terapia secuencial es segura e igualmente eficaz a la terapia antibiótica convencional, indicando por tanto la posibilidad de aplicar esta estrategia terapéutica en pacientes con neumonía comunitaria de mayor gravedad por la presencia de bacteriemia asociada.

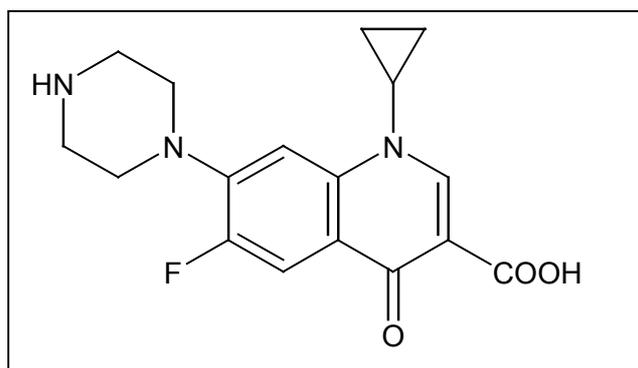
1.3. FARMACOCINETICA DE LOS ANTIBIÓTICOS: CIPROFLOXACINO, CLINDAMICINA, AMOXICILINA-ACIDO CLAVULANICO Y CEFUROXIMA AXETILO

Los antibióticos seleccionados para este estudio son: ciprofloxacino, clindamicina, amoxicilina-ácido clavulánico y cefuroxima. Su selección se ha hecho en base a su amplia utilización en nuestros hospitales así como por sus buenas características farmacocinéticas. Tal como se ha expuesto previamente, la posibilidad de utilización de un antibiótico en terapia secuencial requiere la confirmación de la existencia de una forma farmacéutica de dosificación oral con una elevada biodisponibilidad. En este sentido, existe información científica abundante que avala por su perfil farmacocinético la posibilidad de utilizar los cuatro antibióticos seleccionados en sus presentaciones intravenosas y orales en estudios de terapia secuencial.

1.3.1. CIPROFLOXACINO

Ciprofloxacino es un antibiótico perteneciente al grupo de las quinolonas. Estructuralmente, al igual que enoxacino, norfloxacino u ofloxacino, es una fluoroquinolona de amplio espectro que se caracteriza por presentar un átomo de fluor en posición 6 del núcleo 4-quinolona. Contiene un grupo piperazina en posición 7 del anillo lo que le confiere su actividad antipseudomonas, y un grupo ciclopropil en posición 1 que aumenta su actividad antimicrobiana. La estructura química aparece en la figura 1.3.

Figura 1. 3. Estructura química de ciprofloxacino



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. La penetración de las quinolonas en las bacterias se produce a través de los canales acuosos de las porinas, luego atraviesan la membrana citoplasmática para, una vez dentro, 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 bactericida^{123, 124}.

Su espectro de actividad es similar al de otras fluoroquinolonas. Es activo *in vitro* frente a la mayoría de las bacterias aerobias Gram negativas incluyendo Enterobacteriaceae y *Pseudomonas aeruginosa*. También es activo frente a muchas bacterias Gram positivas aerobias, incluyendo cepas productoras de penicilinasas y estafilococos resistentes a meticilina, aunque muchas cepas de estreptococos son menos sensibles al ciprofloxacino, en particular *Streptococcus pneumoniae* y enterococos. En general, su actividad es menor frente a gérmenes Gram positivos que Gram negativos. Las bacterias anaerobias son resistentes¹²⁵. Desde su introducción en la década de los ochenta los resultados de los ensayos clínicos con ciprofloxacino han confirmado su eficacia clínica y su baja incidencia de efectos adversos.

Las presentaciones de este antibiótico por vía oral 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.

CARACTERISTICAS FARMACOCINETICAS

Las propiedades farmacocinéticas de este antibiótico han sido revisadas en múltiples trabajos y figuran perfectamente recogidas en revisiones como las de Davis et al¹²⁶ ó Nightingale¹²⁷. Los parámetros farmacocinéticos se recogen en la tabla 1.3 (ver pág. 77).

Absorción

El ciprofloxacino oral se absorbe bien y rápidamente a través del tracto gastrointestinal. La biodisponibilidad absoluta de este antibiótico por vía oral es aproximadamente de un 70%. La administración con alimentos prolonga el tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima (C_{max}), aunque no de forma relevante. Una dosis estándar de 500 mg de ciprofloxacino por vía oral proporciona niveles de antibiótico en sangre similares a 400 mg administrados por vía IV. La C_{max} 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 diabética¹²⁸ o fiebre¹²⁹, 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 intervención⁹⁸. Gould et al¹³⁰ han constatado una disminución en la absorción oral en pacientes con neutropenia febril inducida por quimioterapia. Un aspecto importante a tener en cuenta que afecta a la biodisponibilidad oral de este antibiótico es la interacción con cationes divalentes¹³¹ (sales de calcio, hierro, cinc, antiácidos conteniendo cationes Ca, Mg o Al), o preparados de nutrición enteral¹³². 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, warfarina o ciclosporina, también recogidos en la revisión de Davis et al¹²⁶, 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 al¹³³ en un artículo en el que revisan diversas consideraciones farmacocinéticas y farmacodinámicas a tener en cuenta en terapia secuencial, 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 PO era equivalente en su actividad bactericida a 400 mg IV cada 12 horas, mientras que la administración de 750 mg PO 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, 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. En contraste la concentración en humor acuoso o tejido prostático es inferior a la plasmática. Davis et al¹²⁶ recogen datos del porcentaje de concentración de ciprofloxacino en diferentes tejidos. 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

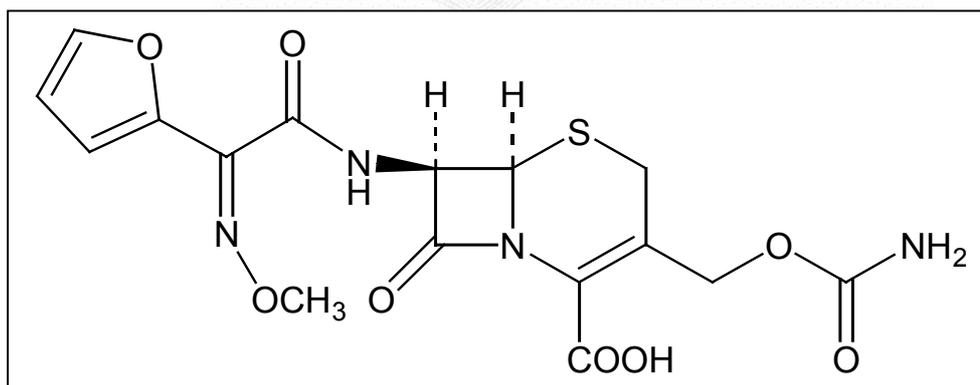
La semivida de eliminación ($t_{1/2 \beta}$) de ciprofloxacino está comprendida entre 3 y 5 horas aproximadamente. El aclaramiento renal excede el aclaramiento de creatinina, siendo unos 2/3 del plasmático, lo que indica que el mecanismo de secreción tubular es importante. La tercera parte restante se elimina por vía biliar. El porcentaje de ciprofloxacino eliminado por orina 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 revisión¹²⁶.

1.3.2. CEFUROXIMA

Cefuroxima es un antibiótico perteneciente al grupo de los beta-lactámicos. En este grupo se incluyen las penicilinas y las cefalosporinas. La diferencia fundamental de las cefalosporinas respecto a las penicilinas es la sustitución del anillo tiazolidínico por un anillo dihidrotiazina. La cefuroxima es una cefalosporina semisintética perteneciente a la segunda generación que contiene en posición 7 del anillo beta-lactámico un grupo metoxi-imino, que le confiere estabilidad frente a la hidrólisis por beta-lactamasas, y un grupo carbamato en posición 3 del anillo, que le proporciona estabilidad metabólica (figura 1.4).

Figura 1. 4. Estructura química de cefuroxima



La actividad antibacteriana de las cefalosporinas al igual que para las penicilinas es el resultado de la inhibición de la síntesis de componentes de la pared celular de la bacteria, concretamente de la formación del peptidoglicano o mureína. La cefuroxima es usualmente bactericida y al igual que el resto de los beta-lactámicos no requiere penetrar en el citoplasma celular para ejercer su acción, basta con que acceda a la cara externa de la membrana citoplasmática, se una a diversos enzimas de la membrana – las proteínas

fijadoras de penicilinas (PBP) –, responsables de la síntesis de la pared celular, inhibiéndolos. La inhibición de estos enzimas produce una pared defectuosa y desencadena una serie de mecanismos que culminan finalmente con la autólisis de la bacteria^{134, 135, 136}.

Cefuroxima es activa frente a gérmenes Gram positivos incluyendo *Streptococcus pneumoniae* (cepas sensibles a penicilina y cepas moderadamente resistentes a penicilina), *Streptococcus pyogenes* y estafilococos sensibles a meticilina. No es activa frente a estafilococos resistentes a meticilina, enterococos y *Listeria monocytogenes*. Presenta también buena actividad frente a un amplio rango de bacterias Gram negativas, incluyendo cepas productoras de beta-lactamasas de los patógenos respiratorios más comunes (*Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*). Tiene además actividad frente a *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* y *Escherichia coli*, aunque ya han aparecido algunas cepas resistentes productoras de beta-lactamasas. Muchas especies de *Enterobacter*, todas las cepas de *Pseudomonas* y *Acinetobacter* son resistentes a cefuroxima¹³⁷.

Este antibiótico se presenta para administración parenteral en viales de 750 mg y 1,5g en forma de sal sódica de cefuroxima, mientras que la presentación oral es en forma de éster, cefuroxima axetilo, una prodroga - comercializada en comprimidos recubiertos o en polvo para suspensión oral - que durante el proceso de su absorción es hidrolizada en 3-4 minutos por las esterasas de la mucosa intestinal liberando a través de la circulación portal la cefuroxima activa en circulación sistémica¹³⁷.

CARACTERISTICAS FARMACOCINETICAS

Para penicilinas y cefalosporinas se ha establecido que la mayor tasa de muerte bacteriana se consigue con concentraciones 4-5 veces superiores a la MIC¹³³. Esto indica que las altas concentraciones conseguidas con la administración IV, superiores a las señaladas, no ofrecen ventajas en términos de muerte bacteriana, como es el caso de patógenos Gram positivos con valores de MIC <0,5 mg/L.

Ya se ha definido que el parámetro determinante de una buena respuesta clínica es el tiempo en que la concentración del antibiótico se mantiene por encima de la MIC²⁹. En Gram positivos hay que añadir al intervalo el tiempo correspondiente al efecto post-antibiótico (PAE). Cuando se trata de patógenos susceptibles, MIC90 menor o igual a 0,5 mg/L, el ratio se sobrepasa con los intervalos habituales de cefuroxima y otros beta-lactámicos, pero pueden presentarse problemas con patógenos menos susceptibles¹³³.

Absorción

La absorción de cefuroxima por vía oral se incrementa de un 36% hasta un 52% cuando se administra con las comidas. En este incremento parece estar implicada la estimulación de la producción de bilis. Los datos recogidos en la bibliografía respecto a la biodisponibilidad de esta cefalosporina indican que la biodisponibilidad absoluta media es del 67,9% estimada tras la administración de 500 mg PO con un desayuno convencional con respecto a 750 mg en dosis única IV (calculada como el ratio entre el AUC de la dosis PO frente al AUC de la dosis IV corregida para las diferentes dosis administradas)¹³⁸. Los parámetros farmacocinéticos de cefuroxima axetilo presentada como comprimidos o en forma de suspensión son similares, y aunque algunos autores han encontrado menor biodisponibilidad para la suspensión¹³⁹, Powell et al¹⁴⁰ han demostrado que esto no afecta a su eficacia clínica. Sus parámetros farmacocinéticos aparecen recogidos en la tabla 1.3 (ver pág. 77).

Distribución

Después de la administración IV o IM de las dosis usuales, la cefuroxima se distribuye ampliamente en tejidos y fluidos corporales incluyendo riñón, corazón, vesícula biliar, hígado, tejido prostático, útero, humor acuoso, esputo, secreción bronquial, hueso, tejido adiposo, fluido peritoneal, pleural, sinovial y pericárdico¹⁴¹. La unión a proteínas es de un 33-50%¹³⁶. La concentración en líquido cefalorraquídeo aumenta en caso de inflamación meníngea, pudiendo alcanzar en este caso valores terapéuticos después de las dosis habituales intravenosas.

La distribución de cefuroxima en los fluidos y tejidos corporales es variable. Después de la administración de cefuroxima axetilo por vía oral se han conseguido niveles adecuados en secreción bronquial, tejido faríngeo (entre un 35 y 90%), exudado de oído medio, hueso o fluido articular¹³⁷.

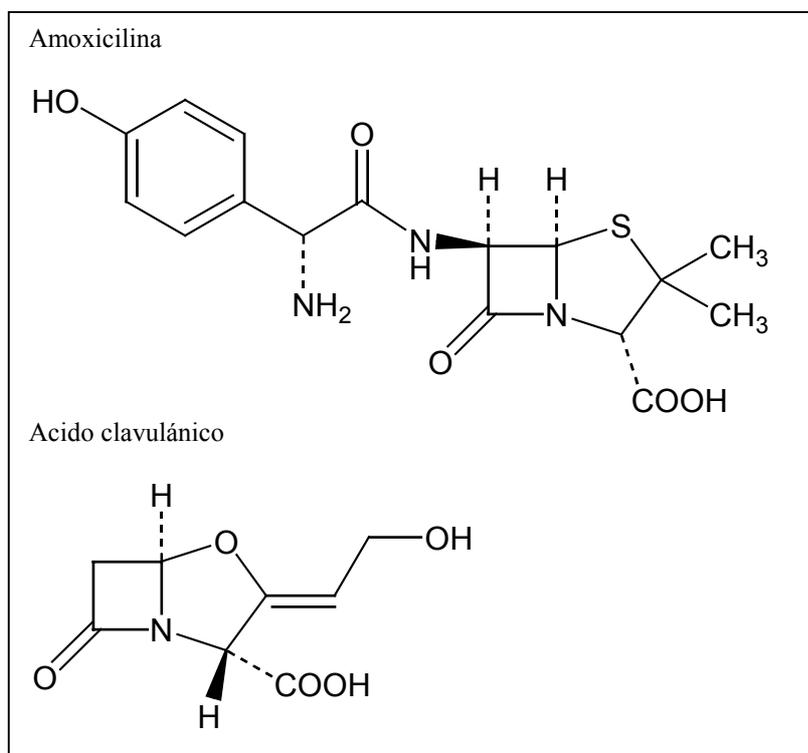
Eliminación

El 95% de la sal sódica de cefuroxima y el 52% de cefuroxima axetilo se excreta por orina sin metabolizar. Los parámetros farmacocinéticos de cefuroxima no parecen estar afectados por la edad, aunque con respecto a la eliminación renal hay que señalar que en pacientes con insuficiencia renal la vida media de eliminación puede aumentar desde 1,9 hasta 16,1 horas según el grado de fallo renal. El mecanismo de eliminación renal es por filtración glomerular y secreción tubular. Además de la presencia de alimentos, otra interacción destacable es la que se produce por la administración concomitante de probenecid que aumenta los niveles plasmáticos de cefuroxima por competición a nivel de la secreción tubular¹³⁶.

1.3.3. AMOXICILINA- ACIDO CLAVULANICO

La amoxicilina y el clavulanato potásico es una combinación fija de amoxicilina trihidrato y de la sal potásica del ácido clavulánico (figura 1.5).

La amoxicilina es una aminopenicilina similar a la ampicilina, de la que se diferencia por contener un grupo hidroxilo en la posición para del anillo benceno. Las aminopenicilinas son moléculas semisintéticas en las que se ha añadido un grupo amino en la posición α de la cadena lateral de la bencilpenicilina.

Figura 1. 5. Estructura química de amoxicilina-ácido clavulánico

El ácido clavulánico es un inhibidor de beta-lactamasas perteneciente al grupo de las clavamas, que contiene un anillo beta-lactámico similar a penicilinas y cefalosporinas. Al igual que otros inhibidores de beta-lactamasas presenta elevada afinidad por las beta-lactamasas bacterianas (mayor que los antimicrobianos a los que se asocian), a las que inhiben irreversiblemente^{134, 142, 143}.

La combinación amoxicilina-ácido clavulánico actúa habitualmente de forma bactericida. La administración conjunta de ácido clavulánico no altera el mecanismo de acción de la amoxicilina. El ácido clavulánico tiene una escasa actividad antibacteriana e inhibe de forma competitiva e irreversible determinadas beta-lactamasas bacterianas capaces de impedir la actividad de la amoxicilina. Protege, por tanto, a la amoxicilina de la acción de

las beta-lactamasas ampliando su espectro a aquellas bacterias capaces de producir dichos enzimas^{142, 144}.

La amoxicilina es activa frente a bacterias Gram positivas aerobias como *Staphylococcus aureus*, estafilococos coagulasa positivos no productores de beta-lactamasa, *Streptococcus pneumoniae* (excepto si presentan alto poder de resistencia a penicilina), *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans* y otros estreptococos, *Enterococcus* spp (existen algunas especies resistentes), *Listeria monocytogenes*, *Bacillus anthracis* y *Corynebacterium* spp. También es activa frente a enterobacterias como *E. Coli*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella* spp entre otras. *Haemophilus* spp, *M. catarrhalis*, *Neisseria* spp y *Legionella* spp son habitualmente sensibles a amoxicilina. Las bacterias Gram positivas anaerobias, entre ellas los géneros *Fusobacterium*, *Clostridium*, *Peptostreptococcus*, *Eubacterium* y *Lactobacillus* son sensibles a la amoxicilina. La asociación de amoxicilina con ácido clavulánico supone la recuperación de la actividad de la amoxicilina frente a microorganismos productores de beta-lactamasas inicialmente sensibles y amplía su actividad a bacterias resistentes por producción natural de enzimas: *Proteus vulgaris*, *Klebsiella* spp, *Bacteroides fragilis*, *Aeromonas* spp, micobacterias, *Nocardia asteroides*, *Nocardia braziliensis*¹⁴².

La asociación antibiótica amoxicilina-ácido clavulánico a dosis fijas se presenta para su administración oral en comprimidos o polvo para suspensión extemporánea conteniendo amoxicilina y ácido clavulánico en la proporción 2:1, 4:1 ó 7:1. Las presentaciones habituales por vía oral para adultos contienen 500 mg ó 875 mg de amoxicilina y 125 mg de ácido clavulánico y en su presentación parenteral está disponible en viales conteniendo 1 g ó 2 g de amoxicilina y 200 mg de ácido clavulánico.

CARACTERISTICAS FARMACOCINETICAS

Diferentes estudios utilizando la combinación fija de amoxicilina y ácido clavulánico o ambas drogas por separado demuestran que la asociación no altera los parámetros

farmacocinéticos de la amoxicilina aunque sí incrementa la absorción del ácido clavulánico y su eliminación renal respecto a la administración por separado¹⁴³.

Absorción

Ambos principios activos son estables en el medio ácido gástrico y se absorben de forma adecuada después de su administración oral, sin interferir en su absorción la presencia de alimentos. Los parámetros farmacocinéticos para las dosis más frecuentes utilizadas están recogidos en la tabla 1.3 (ver pág. 77), y han sido obtenidos de los trabajos de Jackson et al¹⁴⁵, Staniforth et al¹⁴⁶, Fraschini et al¹⁴⁷ y Cox et al¹⁴⁸.

Distribución

La unión a proteínas se cifra en un 18% para amoxicilina y un 25% para ácido clavulánico. La administración oral de 875-125 mg de amoxicilina-ácido clavulánico cada 8 horas a pacientes con bronquitis crónica han demostrado altos ratios Concentración tisular/Cp. La concentración en el tejido excedía a la Cp durante 3 horas en tejido pulmonar, 4 horas en mucosa faríngea y oído medio, y 6 horas en tejido prostático. Los niveles obtenidos en el tracto respiratorio son adecuados para proporcionar una respuesta efectiva frente a la mayoría de las cepas de *H. influenzae* y *B. catarrhalis* productoras de betalactamasas¹⁴⁷. En esta misma línea el trabajo de Cox et al¹⁴⁸ con amoxicilina-ácido clavulánico 2g-200mg administrado por vía IV, demuestra niveles de ambas drogas en tejido pulmonar suficientemente elevados como para inhibir a la mayor parte de los patógenos respiratorios. En hueso y líquido sinovial presenta también una adecuada penetración. Con dosis de 2g-200mg IV se han obtenido ratios en hueso de 11,2:1 para amoxicilina y 8,2:1 para ácido clavulánico, niveles suficientes como para exceder la CMI de *S. aureus* o estreptococos. Se ha descrito una buena penetración para esta combinación antibiótica en bilis y fluido peritoneal. En líquido cefalorraquídeo (LCR) se consiguen niveles adecuados cuando hay inflamación meníngea. Así, un estudio realizado en 21 pacientes con inflamación meníngea severa, la administración de 50mg/Kg de

amoxicilina y 5mg/Kg de ácido clavulánico por vía IV consiguió una penetración en LCR respecto al plasma de un 5,8% y 8,4% respectivamente^{149, 150}.

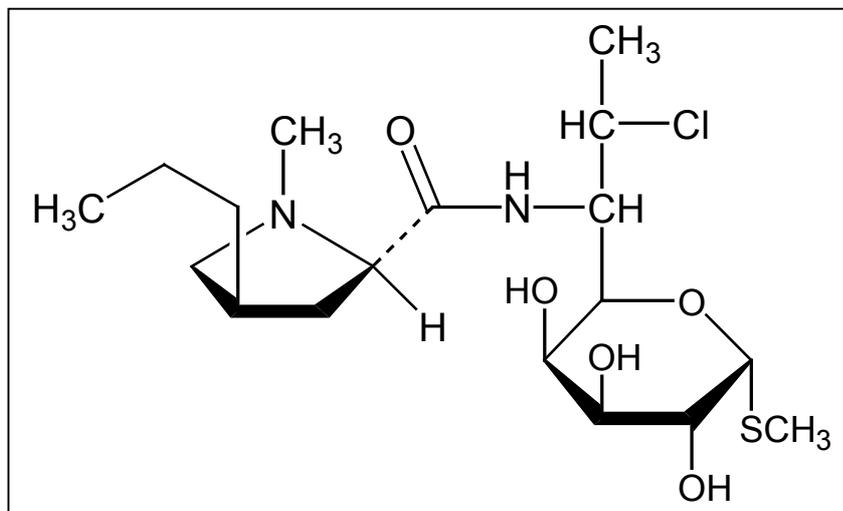
Eliminación

La cinética de eliminación de los dos principios activos es bifásica y la vida media de ambos es similar. En adultos con función renal normal, entre el 50-70% de amoxicilina y el 25-40% de ácido clavulánico aproximadamente se excretan por orina sin metabolizar en un periodo de 6-8 horas. En pacientes con función renal disminuida, la vida media de ambos fármacos aumenta. La administración conjunta de probenecid inhibe de forma competitiva la secreción tubular de amoxicilina pero no parece afectar a la eliminación del ácido clavulánico.

1.3.4. CLINDAMICINA

La clindamicina, 7-cloro-desoxi-lincomicina, es un derivado semisintético de la lincomicina, perteneciente como su precursor al grupo de las lincosamidas cuya estructura básica es un aminoácido unido a un aminoazúcar (figura 1.6). Este grupo de antibióticos presenta propiedades similares a los macrólidos. La clindamicina mejora la biodisponibilidad, aumenta la potencia antibacteriana hasta diez veces y el espectro de acción de la lincomicina por lo que en la actualidad ha desplazado su uso¹⁵¹. Su acción puede ser bacteriostática o bactericida dependiendo de la concentración del fármaco en el lugar de la infección, de la susceptibilidad del microorganismo infectante y del inóculo.

El mecanismo de acción de la clindamicina es inhibición de la síntesis proteica de las bacterias susceptibles, bloqueando la transpeptidación al unirse a la subunidad 50S del ribosoma bacteriano^{152, 153}.

Figura 1. 6. Estructura química de clindamicina

El espectro de actividad de la clindamicina es similar al de los macrólidos con diferencias puntuales de gran interés clínico. Es activa frente a bacterias Gram positivas como estafilococos, neumococos, *Streptococcus pyogenes* y estreptococos del grupo *viridans*; no obstante es cada vez mayor el número de cepas resistentes que han aparecido entre estos microorganismos. Presenta una elevada actividad frente a la mayoría de las bacterias anaerobias, siendo sensibles más del 90% de *Bacteroides fragilis*, *Fusobacterium* spp., y *Actynomices israelii*, y entre el 80% y el 90% de *Bacteroides no fragilis*, *Clostridium perfringens*, peptococos y peptoestreptococos. Carece de actividad frente a *Clostridium difficile*. También posee actividad frente a *Toxoplasma gondii*, *Pneumocystis carinii*, *Babesia* spp., *Plasmodium* spp. y *Campylobacter* spp. Enterobacterias, *Pseudomonas* spp. y *Acinetobacter* spp. son siempre resistentes a clindamicina, al igual que suele ocurrir con *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Neiseria meningitidis* y los enterococos¹⁵¹.

La clindamicina está disponible para su administración parenteral, IM o IV, como éster fosfato de clindamicina en ampollas de 300 mg y 600 mg, mientras que para vía oral se

presenta como clindamicina palmitato en forma de solución oral y como clorhidrato en cápsulas de 150 mg y 300 mg¹⁵².

PROPIEDADES FARMACOCINETICAS

Para analizar los parámetros farmacocinéticos de clindamicina hay que tener en cuenta que las bacterias son consideradas como sensibles a este antibiótico cuando presentan una MIC de 1,6 mcg/mL, son moderadamente sensibles si la MIC está entre 1,6-4,8 mcg/mL y se consideran resistentes con MIC mayores de 4,8 mcg/mL.

Absorción

Presenta una excelente biodisponibilidad para la vía oral (90%) proporcionando unos niveles plasmáticos similares a los obtenidos por administración intravenosa^{154, 155, 156}. La presentación de clindamicina como clorhidrato en cápsulas, o como palmitato en jarabe no ve alterada su biodisponibilidad cuando se administra con alimentos. Las concentraciones séricas de clindamicina parecen ser predecibles, aumentando linealmente al incrementar las dosis orales. La administración intramuscular de 300 mg cada 8 horas proporciona un pico sérico medio de 6 mg/mL¹⁵². Gatti et al¹⁵⁶ demostraron una biodisponibilidad de clindamicina en cápsulas 1,5 veces superior en pacientes con SIDA respecto a individuos sanos, proporcionando una concentración plasmática también superior en estos pacientes. Sus propiedades farmacocinéticas se recogen en la tabla 1.3 (ver pág. 77).

Distribución

Clindamicina presenta una buena distribución en tejidos y fluidos corporales incluyendo saliva, líquido ascítico, pleural, fluido sinovial, hueso y bilis. La unión a proteínas plasmáticas es de un 60-95%. En determinadas situaciones patológicas como ocurre en pacientes con SIDA, la unión a proteínas está incrementada¹⁵⁷. Algunos estudios como los de Bagley et al¹⁵⁸ y Levy et al¹⁵⁹ demuestran después de la administración IV niveles adecuados de clindamicina en herida quirúrgica o en tejido apendicular inflamado,

confirmando su posible utilidad en este tipo de infecciones. La concentración de clindamicina en líquido sinovial y hueso es de un 60-80% de la concentración sérica. Unicamente una pequeña cantidad de fármaco pasa a LCR con meninges inflamadas. La concentración en fluido pélvico es un 46% de la plasmática¹⁶⁰, las concentraciones obtenidas en útero son adecuadas para inhibir la mayor parte de los anaerobios responsables de producir endometritis¹⁶¹. Se han obtenido también adecuados niveles terapéuticos en orofaringe (tejido muscular y mucoso)^{162, 163}.

Eliminación

La vida media en adultos con función renal normal está comprendida entre 2 y 3 horas. Se incrementa ligeramente en pacientes con insuficiencia renal o hepática. Previamente a su eliminación la clindamicina es parcialmente metabolizada en hígado, siendo sus principales metabolitos activos clindamicina sulfóxido y N-dimetil clindamicina. Aproximadamente el 10% de la dosis oral se excreta en orina en 24 horas y un 3,6% por heces. El resto de la dosis se excreta como metabolitos inactivos^{150, 152}.

Tabla 1. 3. Parámetros farmacocinéticos de los antibióticos a estudio

Variable farmacocinética	Ciprofloxacino	Cefuroxima axetilo	Amoxicilina-ácido clavulánico	Clindamicina
t _{max} h	1-2	2,4-3,4	1-2,5	0,76-1
Biodisponibilidad	70-75%	52%	74-92/ 75	90%
C _{max} PO mg/L	500 mg 1,5-2,9	500 mg 4,4-7,9	500-125 mg 6,5-9,7/ 2,1-3,9	150 mg 1,9-3,9
C _{max} IV mg/L	750 mg 2,0-3,9 200 mg 2,8-3,8 400 mg 3,4-6,7	750 mg 52,6	875-125 mg 11,2/ 2,5 1000-200 mg 33,2/11 2000-200 mg 71,3/ 7,8	600 mg 5,3-7,7 600 mg 9,5 900 mg 12,1
V _d L/Kg	2,1-5,0	0,13-1,8	0,6/ 0,54	0,6-1,2
AUC PO mg/L* h	500 mg 7,0-12,7 750 mg 8,8-19,2	500 mg 21,6-41	500-125 mg 53,4/ 15,7 875-125 mg 30,1/ 4,5	---- 600 mg 16,9-32,3
AUC IV mg/L* h	200 mg 3,0-7,7 400 mg 8,1-14,2	750 mg 61,5	1000-200 mg 72,3/ 17,4 2000-200 mg 119,2/18,2	600 mg 31,8-41,7 900 mg 49,6
t _{1/2β} h	3-5	1-2	0,98/ 0,93	2,1-2,8
Cl L/h	25-86	27	30,6/ 28,5	19,8
Cl renal (L/h ó % de la dosis)	15-30 L/h	42,8-57%	50-70%/25-40%	5-28%

AUC: área bajo la curva de concentración frente al tiempo. C_{max}: concentración plasmática máxima. Cl: aclaramiento del medicamento. t_{max}: tiempo para alcanzar la C_{max}. t_{1/2β}: semivida de eliminación. V_d: volumen de distribución.

1.4. FARMACOECONOMIA. CONCEPTOS APLICADOS.

Cualquier intervención sanitaria (procedimiento diagnóstico, programa preventivo, intervención quirúrgica, prescripción de un medicamento...) forma parte de un amplio proceso asistencial orientado a mejorar el estado de salud y/o bienestar de los pacientes y la sociedad. En este contexto parece legítimo aplicar todas las tecnologías y conocimientos científicos disponibles destinados a mejorar la salud de la población. Sin embargo, el problema aparece cuando se toma conciencia de que los recursos disponibles son limitados.

A lo largo de los últimos 20 años, el contexto sanitario y su entorno político, social, demográfico y económico se han modificado, entre otras, por las siguientes razones: 1) el envejecimiento de la población; 2) el aumento del número y de la especialización de los profesionales; 3) el notable desarrollo experimentado por las tecnologías; 4) el incremento de la demanda de la población; y 5) las presiones para controlar el crecimiento de los gastos sanitarios.

Las cuatro primeras razones ponen de manifiesto que la demanda sanitaria continuará en aumento; y la última que los recursos sociales empleados en la atención sanitaria serán cuidadosamente controlados¹⁶⁴.

En este sentido, una intervención sanitaria que no sea eficaz, que se utilice incorrectamente o que pueda ser sustituida por otra con iguales resultados y menor coste, tiene unas consecuencias económicas que se valoran en términos de renuncia. El valor de la mejor alternativa a la que se renuncia al tomar una decisión es lo que se conoce como coste de oportunidad. Por tanto, en un contexto de recursos limitados el objetivo de cualquier decisión debería ser minimizar el coste de oportunidad.

La evaluación económica es una de las herramientas que pueden ser aplicadas para favorecer la toma de decisiones y conseguir este objetivo. La aplicación de la evaluación económica en la toma de decisiones puede favorecer, considerando la limitación de

recursos, el mejor cuidado para un paciente individual a la vez que puede contribuir a que las ganancias en salud se distribuyan de forma más equitativa en la sociedad.

La economía trata del reparto eficiente de unos recursos limitados. A pesar de que la evaluación económica podría ser aplicada a cualquier estrategia de intervención, ha sido en los últimos años cuando ha experimentado un gran auge en el campo de los medicamentos. La evaluación farmacoeconómica compara en el paciente los costes y los resultados de productos y servicios farmacéuticos. Tres conceptos básicos han de ser definidos para entender la farmacoeconomía: eficacia, efectividad y eficiencia. La **eficacia** se define como la probabilidad de que un individuo se beneficie de un tratamiento bajo unas condiciones ideales de utilización, habitualmente estas condiciones se consiguen en un ensayo clínico. La probabilidad real de que un paciente se beneficie de un determinado medicamento en un entorno concreto, en las condiciones de la práctica clínica habitual, es lo que se conoce como **efectividad**. Puesto que se trata del uso del fármaco en unas condiciones menos rigurosas que las del ensayo clínico, generalmente la efectividad es menor que la eficacia. La relación que existe entre el beneficio de un fármaco utilizado en condiciones de la práctica real y el coste que supone alcanzarlo se denomina **eficiencia**. La farmacoeconomía trata de determinar qué alternativa farmacológica es más eficiente, es decir cuál produce los mejores resultados para la salud según los recursos invertidos, ayudando por tanto a la toma de decisiones en un sistema sanitario de recursos limitados^{165, 166, 167}.

Los estudios de evaluación económica se clasifican habitualmente en cuatro tipos:

- Análisis que permite comparar alternativas considerando la relación que existe entre el coste de un tratamiento y el beneficio terapéutico que este tratamiento representa para el enfermo medido en unidades monetarias. De forma abreviada nos referiremos a este tipo de análisis como análisis coste-beneficio (ACB).
- Análisis que permite comparar alternativas considerando la relación que existe entre el coste de un tratamiento y la efectividad del mismo en la práctica clínica habitual.

De forma abreviada nos referiremos a este tipo de análisis como análisis coste-efectividad (ACE).

- Análisis que permite comparar alternativas considerando la relación existente entre el coste de un tratamiento y su efectividad cuando ambas efectividades son iguales. De forma abreviada nos referiremos a este tipo de análisis como análisis de minimización de costes (AMC).
- Análisis que permite comparar alternativas considerando la relación existente entre el coste del tratamiento y su utilidad (valor atribuido a un nivel específico de salud, o una mejoría en el estado de salud). De forma abreviada nos referiremos a este tipo de análisis como análisis coste-utilidad (ACU).

El ACB mide los recursos utilizados y los beneficios terapéuticos en unidades monetarias, permite comparar opciones muy distintas entre sí y con resultados múltiples. Es uno de los menos utilizados por la dificultad que entraña la valoración de los efectos de salud en unidades monetarias. El ACE mide los resultados de salud en unidades físicas, como el número de individuos hipertensos controlados o el número de pacientes con infección curados. Esta opción sólo permite comparar alternativas que persiguen un objetivo común. El AMC es una simplificación del análisis coste-efectividad. En él se evalúan dos alternativas terapéuticas cuyos efectos sobre la salud son iguales, por tanto la comparación únicamente analiza los costes asociados a cada una de las alternativas¹⁶⁸. El ACU es el método más novedoso, los efectos en salud se miden en año de vida ajustado por calidad de vida (AVAC), una unidad que integra la cantidad y calidad de vida relacionada con la salud. La calidad de vida se expresa en forma de un índice cuyo valor está comprendido entre 0 (muerte) y 1 (salud perfecta). Este último método está en auge y permite comparar diferentes tipos de intervenciones o programas sanitarios, como es el caso de diferentes pautas de actuación en pacientes oncológicos.

El análisis coste-efectividad aunque permite comparaciones mucho más restringidas, es muy útil para ser aplicado a alternativas orientadas al mismo problema de salud, como es

el caso de la utilización de antibióticos para el tratamiento de una determinada infección. El campo de la antibioterapia es notablemente amplio en relación con los enfoques que se pueden dar a las evaluaciones económicas (terapia secuencial, selección del antibiótico idóneo para una determinada infección, antibioterapia inyectable ambulatoria, etc.). Cualquier análisis farmacoeconómico tiene por objeto mostrar el valor relativo de cada alternativa para orientar en la toma de decisiones, y siguiendo las recomendaciones de Drummond et al¹⁶⁹ se deben identificar aquellos costes que sean relevantes, ya que no es útil invertir grandes cantidades de tiempo y esfuerzo en considerar costes menores, que probablemente no influyan en el resultado. Se hace innecesario además el considerar aquellos costes comunes a ambas alternativas.

Los costes se dividen clásicamente en tres tipos: directos, indirectos e intangibles. Los **costes directos** están relacionados con el fármaco y el cuidado médico. Dentro de estos hay que diferenciar los *costes fijos* y los *costes variables*. Los *costes fijos* son los generales del hospital o del servicio, corresponden a la utilización de recursos comunes del sistema sanitario como es el caso de costes de hostelería, mantenimiento, recursos materiales, recursos humanos, diagnóstico, etc. imputables proporcionalmente según necesidades de personal, consumo o superficie. En los *costes variables* se incluyen los gastos relativos a la farmacoterapia, y son diferentes según la alternativa a considerar. Se clasifican básicamente en 4 tipos: Adquisición-dispensación, administración, monitorización y yatrogenia. Los costes fijos habitualmente se consideran comunes para todos los pacientes y suelen estar incluidos en la valoración del coste de la estancia hospitalaria. La evaluación de la respuesta para dos alternativas terapéuticas diferentes computa habitualmente los costes variables y suele requerir la utilización de recursos similares, salvo en el caso de los fracasos terapéuticos en cuyo caso habrá que valorar la necesidad de incluir un análisis de los mismos.

Los **costes indirectos** son aquellos relacionados con cambios en la capacidad productiva del individuo, fundamentalmente la pérdida de días de trabajo. En general son costes difíciles de evaluar y existen discrepancias sobre su inclusión en los análisis de forma

rutinaria. En ausencias laborales cortas suele ser el propio trabajador quien se ocupa de la puesta al día del trabajo atrasado, mientras que en las largas la sustitución se realiza por otro trabajador que de otra forma estaría en paro. Estos costes tienen particular importancia en enfermedades de gran incidencia (ej. la gripe) así como en determinadas enfermedades crónicas (ej. depresión, artritis reumatoide). Una adecuada forma de solventar la controversia consiste en realizar un doble análisis incluyendo o excluyendo estos costes indirectos.

Los **costes intangibles** intentan medir el coste del dolor o del sufrimiento. Son difícilmente cuantificables por lo que raramente se incluyen en los análisis farmacoeconómicos.

Dentro de los costes directos, variables, relacionados con la farmacoterapia hay que tener en cuenta las siguientes consideraciones:

- Coste de adquisición-dispensación: se considera el precio de venta del laboratorio (PVL) más el IVA (4%). El coste real de la adquisición en cada hospital puede analizarse después en el análisis de sensibilidad. Deben considerarse aspectos relacionados con la presentación y tipo de envase así como las necesidades de reenvasado cuando se producen. Los costes de almacenaje, conservación y dispensación, en general son difíciles de cuantificar, la mayoría de las veces son similares en las alternativas estudiadas y suelen ser poco relevantes.
- Coste de administración: Se considera únicamente si las alternativas sometidas a estudio se administran de modo distinto o con distinta frecuencia. Deben incluirse en este capítulo los costes de material fungible y los sueros utilizados, tanto para la preparación de las dosis como en la administración (sueros: PVL más IVA, material fungible: tarifa del proveedor más impuestos.) Se estimará el coste de recursos humanos en la preparación, administración y vigilancia de la administración (en el caso de infusiones IV). Si bien el coste de personal podría incluirse en el apartado de costes fijos, ya que el sistema sanitario público no articula sus recursos humanos en

base a esta estimación, es importante conocer este dato en lo que al coste de oportunidad se refiere. La utilización de tablas estandarizadas para la estimación de los costes medios de preparación y administración simplifica de manera importante estas estimaciones, a la vez que permite homogeneizar los estudios en aquellos aspectos en los que las variaciones individuales tienen poca relevancia. Las tablas propuestas por Sanjurjo et al ^{170, 171} son de gran utilidad en este sentido.

- Costes de monitorización de fármacos: Es el coste añadido al fármaco como consecuencia de las pruebas analíticas o clínicas pre, durante o post-tratamiento, necesarias para la evaluación de sus efectos terapéuticos y/o tóxicos. Al tipo de pruebas hay que añadir la frecuencia media estimada por tratamiento. Una estimación adecuada, ya que no se dispone de datos de coste real de pruebas analíticas, sería utilizar las unidades relativas de valor (URV). Para estimar la valoración de cada prueba en URV se pueden utilizar baremos establecidos por el INSALUD, Servicio Catalán de Salud (SCS), etc. El dato de coste de la URV debería ser proporcionado por el servicio de contabilidad del propio hospital y ha de ser especificado en el estudio ya que puede variar entre hospitales. Las pruebas mínimas necesarias para monitorizar la posible toxicidad de un fármaco, recomendadas en su ficha técnica, también deben de ser incluidas en el análisis.
- Coste de yatrogenia: es el coste añadido a un fármaco por la aparición y consiguiente tratamiento de una reacción adversa. Para su cálculo habrán de tenerse en cuenta aquellas reacciones adversas de mayor importancia en cuanto a incidencia o gravedad, catalogadas como probables y definidas según un algoritmo de imputabilidad. Es necesario incluir todos aquellos recursos precisos para su diagnóstico y tratamiento (fármacos, material sanitario, personal). En caso de que la aparición de un efecto adverso provoque una prolongación de la estancia hospitalaria este coste ha de ser incluido en la estimación.

1.4.1. ESTUDIOS FARMACOECONOMICOS CON ANTIBIOTICOS

La importancia de aplicar los conceptos farmacoeconómicos en el campo de los antibióticos en el ámbito hospitalario radica en la utilidad que pueden presentar estos estudios para permitir la selección y uso racional de antiinfecciosos y mejorar la calidad de asistencia prestada a los pacientes al menor coste. No hay que olvidar que el gasto en antiinfecciosos puede suponer entre el 25% y el 30% de los recursos destinados al tratamiento farmacológico en los grandes hospitales.

A las consideraciones generales descritas hasta el momento, que deben tenerse en cuenta en cualquier estudio farmacoeconómico, hay que añadir las consideraciones particulares del grupo de fármacos que se va a evaluar. Así, todo estudio farmacoeconómico con antibióticos debe tener en cuenta una serie de consideraciones respecto a las propiedades específicas de este grupo de fármacos. Aspectos como los cambios en la sensibilidad de los patógenos causantes de la infección, y su diversidad en diferentes entornos geográficos pueden impedir la extrapolación de resultados de un área sanitaria a otra. Además, otras particularidades como la situación común de desconocimiento de la etiología del agente infeccioso en una gran parte de las infecciones y la aparición de nuevas resistencias bacterianas, asociado al desarrollo de nuevas y más caras terapias alternativas, obligan a determinar una serie de requisitos básicos cuando se realizan estudios con antibióticos.

Estos requisitos pueden centrarse en los siguientes puntos¹⁷²:

1. **Diseño del estudio.** Debido a los cambios tan rápidos que ocurren en las situaciones de resistencias, los estudios retrospectivos o que utilicen controles históricos tienen un valor limitado. El diseño óptimo de estos estudios debe ser prospectivo, controlado, aleatorio y preferiblemente ciego en el análisis de eficacia y seguridad. Debido a que se genera un gasto de medicamento en todos los pacientes que reciben el tratamiento, la exclusión de casos no debe permitirse. Se recomienda un análisis *por intención de tratar* para evaluar los resultados, es decir, aquel tipo de análisis que

permite incluir a todos los pacientes tratados, hayan completado el tratamiento o no, considerando como evolución final su situación clínica en el momento en que se hayan apartado del estudio. Lógicamente, en este caso, se contempla la peor situación posible para el éxito terapéutico de los pacientes que no finalizan el tratamiento, sea cual sea la causa, lo que permitirá contrastar mejor el resultado de ambas alternativas en una situación de práctica clínica real.

2. **Comparabilidad entre los grupos a tratar.** Es esencial que los grupos sean comparables en términos demográficos, de enfermedad, gravedad y etiología de la infección. La aleatorización contribuye a conseguir este objetivo.
3. **Vía de administración.** En una gran parte de los ensayos clínicos se comparan antibióticos administrados por la misma vía intentando demostrar su eficacia y seguridad. Los estudios con un análisis farmacoeconómico son menos frecuentes y tienen un valor relativo cuando sólo se incluyen pacientes con gérmenes susceptibles al antibiótico utilizado, ya que este no es habitualmente el escenario real de utilización. Es frecuente diseñar estudios aleatorios con un nuevo antibiótico oral (quinolonas por ejemplo) frente a otro inyectable. Estos estudios suelen confirmar un enorme beneficio económico para la rama oral, es decir demuestran lo obvio. Para ser válidos han de considerar si la estancia hospitalaria (incluida en el análisis) es consecuencia directa del tratamiento antibiótico o está condicionada por otros tratamientos, o medidas terapéuticas concomitantes. Aquellos estudios que demuestran una evidente ventaja con medicamentos que requieren menos administraciones, o permiten el alta del paciente han de confirmar que realmente son equivalentes en términos de eficacia, seguridad y sobreinfecciones.
4. **Punto final.** Desde un punto de vista farmacoeconómico hay que aplicar medidas de coste de adquisición, administración, yatrogenia, etc. Para una adecuada validez del estudio las alternativas en estudio - en este caso, el tratamiento antibiótico convencional frente al tratamiento en terapia secuencial - también han de ser comparadas en términos de eficacia, habitualmente referida como la mejoría o la

curación del paciente. Los diferentes aspectos de costes ya comentados han de ser considerados. No obstante, han aparecido otras medidas de efectividad novedosas como la propuesta por Paladino¹⁷³ para quinolonas, basada en el ajuste de tratamiento según el AUC obtenida, parámetro que a su juicio puede permitir claramente estimar si se producirá respuesta al tratamiento o si por el contrario se están utilizando pautas posológicas inadecuadas que pueden conducir a la aparición de resistencias. Respecto a las necesidades de personal, si se incluyen los costes asociados al mismo en la evaluación dentro de un sistema público de salud, debe ser demostrado que el tiempo ahorrado puede dedicarse a otros aspectos del cuidado del paciente. Si una alternativa permite disminuir la estancia hospitalaria parece demostrar su ventaja de forma evidente, pero no hay que olvidar considerar quién asume los costes según el paciente esté ingresado (su propio seguro médico) o ambulatorio (el propio paciente).

En un intento de unificar criterios a la hora de desarrollar estudios con antiinfecciosos, las nuevas guías o protocolos^{174, 175, 176} elaboradas por paneles de expertos son aconsejables a la hora de diseñar estos estudios e incluyen una gran parte de las recomendaciones descritas en el trabajo de Norrby¹⁷². Estas guías han actualizado su contenido tanto en aspectos de metodología estadística como de desarrollo y seguimiento de los mismos, incluyendo incluso recomendaciones relativas a estudios con antibióticos en terapia secuencial. La aplicación de sus recomendaciones en el diseño, seguimiento y análisis de los datos del estudio es la mejor garantía para que los resultados obtenidos con la evaluación farmacoeconómica sean válidos.

1.4.2. ANALISIS COSTE-EFECTIVIDAD. ESTRATIFICACION DE COSTES. ANALISIS DE SENSIBILIDAD.

El análisis coste-efectividad es una forma de evaluación económica completa en la que se examinan tanto los costes como las consecuencias de los programas o tratamientos en el área de salud. Cuando no es previsible que las dos alternativas sometidas a estudio produzcan el mismo efecto, se hace necesario aplicar este análisis. La selección de la medida de la efectividad a utilizar es crucial, debe de ser bien seleccionada desde el punto

de vista de los objetivos del estudio, medida en unidades naturales e idealmente, expresada en una sola dimensión¹⁷⁷. La utilización de unidades de una sola dimensión permite establecer comparaciones directas entre los procedimientos alternativos en términos de coste marginal por unidad de evolución.

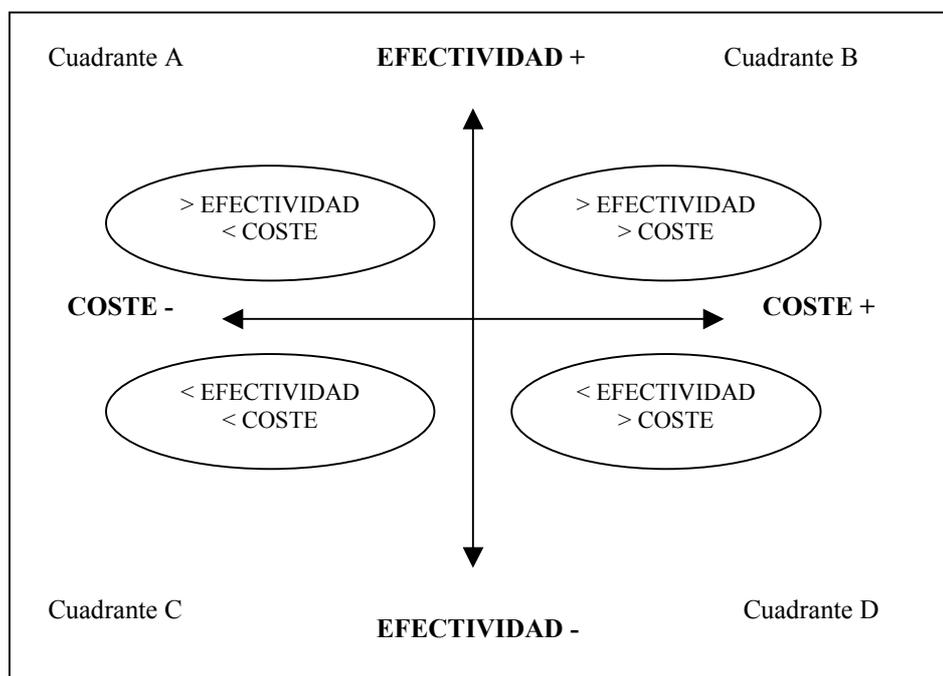
Los datos de efectividad en un análisis pueden obtenerse por diversas vías. Es bastante habitual obtener estos datos de los estudios previos o meta-análisis disponibles, aunque hay que asumir que es frecuente encontrar cierto grado de incertidumbre en la medida de la efectividad de los estudios previos, e incluso en la estimación de determinados costes. En este caso se hace absolutamente necesario realizar un análisis de sensibilidad variando uno o más de aquellos componentes y estudiar en qué medida pueden afectar a los resultados. Dos estrategias pueden ser comparadas desde el punto de vista más pesimista (menor efectividad y mayor coste) hasta el más optimista (mayor efectividad y menor coste), admitiendo una serie de variantes entre ambos extremos, estableciendo qué umbral va a fijarse por encima o por debajo del cual una alternativa va a ser más rentable que otra. En otros casos, puede plantearse la posibilidad de realizar el estudio en la perspectiva de un ensayo clínico, obteniendo los propios datos de coste y efectividad; esta situación se conoce como perspectiva determinista, donde las estimaciones son mucho menores, y en cuyo caso sólo se hace preciso realizar análisis de sensibilidad para aquellos valores estimados, no medidos. Hay que matizar que dichos estudios no deben desviarse de la práctica clínica habitual, ya que el ACE necesita basarse en un programa que pudiera llevarse a cabo según métodos de trabajo habituales¹⁶⁹.

Respecto a los costes y beneficios indirectos, existen dudas en si deben o no incluirse en un ACE. Existe todavía gran controversia en este campo^{167, 169}, de cualquier forma estos costes interesan más desde un punto de vista social que desde una visión hospitalaria. En dicho caso habría que considerar claramente las características de la población a las que se dirige el programa (ej. un ahorro en días de baja laboral interesa si el tratamiento va dirigido a una población activa, pero no si los pacientes son pensionistas). En cuanto a la influencia de un programa concreto en los resultados de otro diferente a éste, hay que

considerar lo que los economistas denominan equilibrio parcial, esto es, aunque cualquier actividad económica induce efectos propagados en toda la economía, se argumenta que tales inversiones pueden ser valoradas frente a un fondo común que permanece invariable. Por lo tanto siempre existe un límite artificial en todos los análisis¹⁶⁹. Otro aspecto controvertido es el incluir o no el descuento sobre los resultados que se producen en la salud en el futuro. Es lo que se conoce como ajuste temporal, que permite comparar intervenciones cuyos costes y efectos se producen en momentos diferentes en el tiempo. Para ello se aplica una tasa de descuento, cuyo valor establecido suele estar comprendido entre un 5 y un 10% anual. Aunque existen bastantes argumentos a favor de descontarlos, lo cierto es que en muchos ACE no se consideran porque se estima que los resultados se producen en periodos cortos de tiempo. La fórmula que se utiliza para el cálculo del valor actualizado neto (VAN) es: $VAN = \text{Coste año } n / (1+r)^n$, donde r representa la tasa de descuento (en España se considera un 6%) y n el periodo de tiempo en años.

La situación final de un estudio coste-efectividad puede situarnos en uno de los 4 escenarios recogidos en la figura 1.7.

Figura 1. 7. Escenarios en un estudio de coste-efectividad



Las alternativas que se encuentran en el cuadrante A son **alternativas dominantes**, es decir, son las que originan mejor efectividad y suponen un menor coste. Está claro que una alternativa dominante implica una decisión clara de escogerla. Sin embargo, lo habitual es encontrarse en los cuadrantes B y C, que corresponden a alternativas progresivamente más efectivas pero a un mayor coste. El cociente entre el coste de una alternativa y la cantidad de efecto que produce se denomina análisis de **coste-efectividad medio** (ratio coste-efectividad). Este análisis no relaciona los costes y efectos de las diversas alternativas que se comparan. Para ello se dispone del análisis **coste-efectividad incremental** y se calcula restando en el numerador los costes de ambas alternativas y dividiéndolos por la diferencia de los efectos. Representa el coste que supone conseguir una unidad de efecto sobre la salud adicional al pasar de una alternativa a la siguiente¹⁷⁸.

De acuerdo con las “Guidelines for economic evaluation of pharmaceuticals” editadas en 1997 por la “Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment”¹⁷⁹, la medida de los recursos utilizados debe realizarse primero en unidades naturales, y el coste resultante será el producto de la cantidad de recursos (Q) por la unidad de precios de dichos recursos (P). La valoración de costes debe realizarse bajo el concepto de coste de oportunidad, utilizando en la medida de lo posible valores estándar de costes, ya que esto permite generalizar y comparar mejor los resultados entre diferentes estudios.

Cuando en los datos de costes se utilizan resultados propios, no tablas estándar, deben expresarse como dato de media o mediana para permitir evaluar con claridad los resultados. También respecto a descontar los costes futuros, se indica utilizar un descuento del 5% por año respecto al caso base. Se recomienda realizar el análisis con un descuento del 0% para definir claramente el impacto del mismo, así como considerar un análisis de sensibilidad en base a un 3% de descuento para comparar con otros estudios.

Un interesante artículo elaborado por un grupo de trabajo holandés define claramente cual debe ser el formato más adecuado para una correcta exposición de los resultados de un análisis farmacoeconómico¹⁸⁰.

1.4.3. ANALISIS DE COSTES

Existen diversas propuestas para estructurar un análisis de costes asociados con la terapia farmacológica para un análisis coste-efectividad. Cooke¹⁸¹ propone disgregar el análisis de los mismos en los 5 niveles siguientes: 1) Primer nivel de costes; corresponde a los costes de adquisición de los fármacos a estudio; 2) Segundo nivel de costes; incluye los costes de preparación y administración y de los materiales empleados; 3) Tercer nivel de costes; incluye la monitorización del fármaco, pruebas analíticas o diagnósticas y consultas que se precisen; 4) Cuarto nivel de costes; recoge los costes relacionados con los efectos adversos de los fármacos y las posibles interacciones; 5) Quinto nivel de costes; incluye, entre otros, costes de resistencia o superinfección (serían los derivados de una respuesta terapéutica subóptima).

No obstante, una buena parte de los estudios farmacoeconómicos publicados en terapia secuencial incluyen una estratificación en 3 ó 4 niveles de costes^{81, 82, 103, 182}. El **primer nivel** de costes se refiere a los costes de adquisición del medicamento. El **segundo nivel** corresponde a aquellos recursos directamente relacionados con el uso del antibacteriano: además del primer nivel añade los costes de antibióticos asociados, el coste de preparación y administración, el coste de los antibióticos necesarios para tratar un fallo terapéutico, el coste de efectos adversos y los costes de monitorización del antibiótico. El **tercer nivel** añade el coste de la hospitalización, entendiendo por éste la estancia hospitalaria relacionada con el tratamiento antibacteriano (ALOS). Se define como el número de días que el paciente recibe el antibiótico de estudio más los días que se prolonga la hospitalización debido a la aparición de un efecto adverso o a un fallo terapéutico que implica un cambio de tratamiento antibiótico.

Para la estructuración del problema de estudio y la representación de los resultados se recomienda la utilización de árboles de decisiones que permiten una visión gráfica clara del problema. En esta herramienta se recogen los parámetros a ser evaluados, representando cada rama el resultado de una opción de tratamiento en términos de probabilidad, pudiéndose asignar a estos resultados su correspondiente coste. Esta forma

de visualización facilita la selección de criterios para realizar un posterior análisis de sensibilidad^{81, 82, 103, 171, 182}.

1.4.4. ANALISIS DE SENSIBILIDAD

En todas las evaluaciones farmacoeconómicas existe un grado de incertidumbre, imprecisión o problemas metodológicos, de ahí que sea recomendable identificar siempre las suposiciones metodológicas críticas o las áreas de incertidumbre y reelaborar el análisis¹⁸³. La técnica denominada análisis de sensibilidad (AS) permite determinar si el empleo de estimaciones, presunciones o predicciones alternativas, aunque admisibles, cambiarían los resultados de un análisis farmacoeconómico y sus recomendaciones. Es una técnica matemática y analítica diseñada para mejorar la calidad y utilidad de los análisis farmacoeconómicos y puede utilizarse con cualquiera de los previamente descritos. Una revisión estructurada realizada por Briggs y Sculpher¹⁸⁴ en 1995 sobre 124 artículos demostró que únicamente un 14% de los mismos analizaban adecuadamente el grado de incertidumbre, señalando aquellas preguntas que debe responder un estudio para considerar que los resultados han sido sometidos a un adecuado AS.

En el AS se hacen estimaciones de tasas, costes y efectos y, a continuación, se modifican para determinar cómo variarían los resultados. Generalmente, la técnica implica mantener constantes todas las variables menos una y calcular los nuevos costes, resultados y coste-efectividad global cuando esta variable restante fluctúa entre los valores más altos o más bajos. En otras aplicaciones más complejas de este modelo, se permite variar simultáneamente tanto el coste como la efectividad. Los valores de la variable podrían ser los límites extremos del intervalo de confianza, o si no se dispone de éste se puede ajustar la variable hacia abajo y hacia arriba en una cantidad arbitraria, tal como el 10%, el 25% o el 50%, para determinar si los resultados se mantienen insensibles a los cambios, lo que permitiría dar mayor robustez a los mismos. El AS puede utilizarse también para modificar las probabilidades de que se produzcan los costes, los beneficios o la toxicidad (estimar la influencia de un efecto adverso en el coste variando su probabilidad de incidencia por ejemplo).

También puede utilizarse el AS para identificar las áreas que precisan de una investigación adicional con el fin de clarificar la contribución de variables específicas. Las variables a considerar en el análisis serán aquellas inciertas o estimadas (variables estocásticas), mientras que todos aquellos datos medidos directamente en el estudio (resultados determinísticos) no precisan de dicho análisis^{167, 169, 171}. Parámetros habitualmente introducidos en el análisis de sensibilidad en estudios de terapia secuencial son los datos de coste del antibiótico, coste de la estancia hospitalaria diaria o el éxito terapéutico.





OBJETIVO



2. OBJETIVO

En el momento de la realización de este estudio, la utilización de antibióticos suponía en los hospitales españoles entre un 15 y un 25% del gasto total de medicamentos por término medio. La revisión del gasto hospitalario en antibióticos en los Hospitales "Meixoeiro" de Vigo y "Arquitecto Marcide-Profesor Novoa Santos" de Ferrol evidenció que este representaba el 22,4% (95% parenteral-5% oral) y el 16,2% (94,4% parenteral-5,6% oral) respectivamente del total del gasto en medicamentos, datos que están incluidos dentro del margen medio indicado anteriormente.

El hecho de tener que destinar casi la cuarta parte del presupuesto hospitalario a este grupo terapéutico, ha llevado consigo la adopción de diferentes medidas encaminadas a racionalizar su empleo e indirectamente, a lograr una contención en los costes¹⁸⁵.

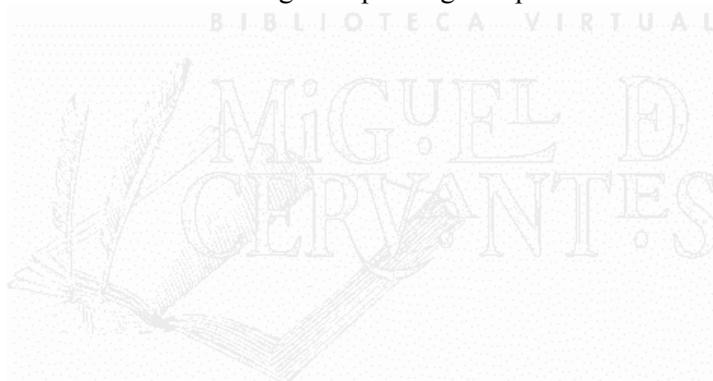
Además de los métodos tradicionales educacionales y de control para promover la correcta utilización de antibióticos, la terapia secuencial se ha propuesto como un posible mecanismo que puede tener repercusión directa en la disminución del gasto en antiinfecciosos en el ámbito hospitalario.

La terapia secuencial puede ser usada en aquellos antibióticos que presentan una adecuada biodisponibilidad oral y que proporcionan unos niveles sanguíneos y tisulares de fármaco similares a los obtenidos con la administración intravenosa. Por otra parte cualquier estrategia en terapia secuencial tendrá mayor impacto en cuanto se diseñe sobre fármacos de elevada utilización en un hospital, siendo este un criterio prioritario a la hora de seleccionar los antibióticos a estudio.

El objetivo de este trabajo es evaluar el impacto clínico y económico de la introducción

en la historia clínica del paciente, a tratamiento con uno de los cuatro antibióticos intravenosos seleccionados, de una hoja informativa alusiva a las ventajas de la terapia secuencial.

La introducción por parte del farmacéutico de dicha hoja, en un corto periodo de tiempo desde el inicio del tratamiento parenteral, promovería al paso precoz de la vía intravenosa a la vía oral y permitiría, por tanto, incrementar el porcentaje de tratamientos secuenciales, manteniendo una eficacia clínica similar a la terapia antibiótica convencional. Por otra parte la introducción de la mencionada hoja informativa permitiría mejorar el ajuste de los tratamientos al régimen posológico óptimo recomendado para la secuenciación.





MÉTODOS



3. MÉTODOS

3.1. Ámbito

Se diseña un estudio multicéntrico que se realiza simultáneamente en dos hospitales generales:

Hospital do Meixoeiro - 420 camas.

Área Sanitaria de Vigo.

Complejo Hospitalario "Arquitecto Marcide-Profesor Novoa Santos" - 419 camas.

Área Sanitaria de Ferrol.

3.2. Población de estudio

En el estudio se incluyen todos los pacientes ingresados en alguno de los dos hospitales mencionados durante el periodo de estudio que recibieron terapia antibiótica parenteral de duración igual o superior a 72 horas, con alguno de los cuatro antibióticos siguientes: amoxicilina-ácido clavulánico, cefuroxima, ciprofloxacino y clindamicina.

Se han excluido del estudio aquellos pacientes ingresados en unidades de reanimación y cuidados intensivos, por su especial situación de inestabilidad clínica, y los pacientes de edad inferior a 7 años.

La selección de los cuatro antibióticos se ha realizado tras una revisión exhaustiva de la bibliografía referente a la biodisponibilidad de estos agentes por vía oral, presentando todos ellos adecuadas concentraciones plasmáticas que proporcionan una eficacia clínica similar a la obtenida con la administración parenteral. Los aspectos farmacocinéticos que documentan su selección han sido convenientemente presentados en el apartado anterior (pág. 62-77). Los antibióticos seleccionados presentan una elevada utilización por vía intravenosa en ambos hospitales.

El cálculo del tamaño muestral estimado, con un error α de 0,05 y un poder del 80%, para apreciar una reducción de 0,5 días de tratamiento IV es de 190 pacientes evaluables en el grupo intervención. Se consideró que este número de pacientes debería ser alcanzado para cada antibiótico para poder realizar un análisis separado de los cuatro antibióticos sometidos a estudio.

3.3. Estrategia de trabajo

Consiste en evaluar si la introducción por parte del farmacéutico de una hoja informativa alusiva al tratamiento secuencial en el momento óptimo en la historia clínica del paciente, promovería una reducción en la duración del tratamiento intravenoso en pacientes clínicamente estables, sin pérdida de la eficacia clínica y con una disminución del coste del tratamiento.

3.4. Duración del estudio

El estudio se realizó durante 14 meses consecutivos, desde julio de 1994 hasta octubre de 1995.

3.5. Método de estudio

Los pacientes que recibieron tratamiento parenteral con los antibióticos seleccionados (amoxicilina-ácido clavulánico, cefuroxima, ciprofloxacino y clindamicina) fueron detectados en el Servicio de Farmacia mediante un sistema de dispensación de medicamentos en dosis unitarias, que incluye el 100% de los enfermos ingresados. Diariamente el farmacéutico del Servicio de Farmacia revisaba los listados de dispensación y recogía los casos susceptibles de ser incluidos en el estudio.

En el estudio se utiliza un diseño de estudio experimental con dos grupos: grupo estudio o intervención y grupo control, usando un control histórico.

Se realiza en dos fases consecutivas:

FASE I: Se realiza durante los primeros seis meses del estudio, comprende el conjunto de pacientes en los que no tiene lugar la intervención farmacéutica, es decir en cuya historia clínica no se introdujo la hoja informativa alusiva a la terapia secuencial. Se recogen los datos relativos a todos los pacientes. Este grupo es considerado como **grupo control (GC)**.

FASE II: Tiene lugar durante los siguientes ocho meses, e incluye a todos los pacientes sobre los que se realiza una intervención farmacéutica que consiste en introducir en la historia clínica de los pacientes, a las 72 horas del inicio del tratamiento antibiótico parenteral, una hoja informativa alusiva a las ventajas de la terapia secuencial. Se recogen todos los datos de los pacientes. Este grupo se establece como **grupo de intervención (GI)**.

Los pacientes que cumplen criterios de inclusión son asignados al grupo control durante los 6 primeros meses del proyecto (Fase I); posteriormente, durante 8 meses aquellos pacientes susceptibles de ser incluidos en el estudio forman parte del grupo intervención (Fase II). 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)¹⁸⁶.

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. La introducción de la hoja informativa en la historia clínica de un paciente perteneciente al grupo de estudio podría influir en la prescripción del mismo médico para otro paciente del grupo control. La distribución secuencial de los grupos permite realizar de forma homogénea la intervención en todos los pacientes.

3.6. Recogida de datos

Una vez asignado un paciente al grupo correspondiente (control/estudio), se cumplimentan los diferentes apartados del cuestionario de recogida de datos: datos de identificación del paciente, datos relativos a su patología (enfermedad de base, índice pronóstico de la enfermedad de base, tipo de infección, gravedad de la infección, datos microbiológicos), tratamiento antibiótico (pauta y duración de la terapia intravenosa y oral, coste), antibióticos asociados, efectos adversos y coste de los mismos, cambio a antibiótico oral al tercer día de tratamiento, si ocurre, y causas en caso de que este paso no se produzca, situación clínica del paciente al tercer día y evolución clínica final, sobreinfección o recaída, si estas se producen. El cuestionario de recogida de datos se recoge en el anexo 8.2.

La estabilidad clínica al tercer día se evalúa de acuerdo con los siguientes criterios:

- Temperatura corporal volviendo a la normalidad ($<37,5^{\circ}\text{C}$).
- No anormalidad en la capacidad de absorción gastrointestinal.
- Mejoría o resolución en los síntomas relacionados con la infección.
- Fórmula y recuento de leucocitos volviendo a la normalidad.
- No indicación clínica para continuar con el antibiótico intravenoso.

Con objeto de catalogar la enfermedad de base de los pacientes se ha utilizado la clasificación propuesta por McCabe & Jackson¹⁸⁷. Esta clasificación establece tres categorías basadas en la severidad de la enfermedad de base o subyacente: a.- **no fatal**: pacientes con enfermedad de base crónica o curable y expectativa de vida superior a 5 años; b.- **últimamente fatal**: pacientes con probabilidad de muerte en el plazo de meses o años y más del 50% de posibilidad de muerte en el plazo de 5 años (cáncer de colon metastásico, SIDA, etc.) y c.- **rápidamente fatal**: pacientes con alta probabilidad de muerte en un corto periodo de tiempo (cáncer terminal, síndrome hepatorenal, etc.). Este autor ha obtenido una importante correlación entre la probabilidad de muerte por bacteriemia y una reducida expectativa de vida del paciente por su enfermedad de base.

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 APACHE¹⁸⁸, Mannheim Peritonitis Score¹⁸⁹, Stoner Score¹⁹⁰, Acute Physiologic Score¹⁹¹ y Peritonitis Index Score¹⁹². Una escala combinada de estas características ya ha sido probada por Cooke et al¹⁹³ 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 8.3 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 al¹⁹¹ 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; y 5) estar validado por la literatura. La escala de gravedad utilizada (anexo 8.3) 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.

3.7. Intervención

Para los pacientes del grupo estudio, el farmacéutico introduce en su historia clínica una hoja informativa alusiva a la terapia secuencial, a las 72 horas del inicio del tratamiento

intravenoso con cualquiera de los antibióticos seleccionados. Las figuras 3.1, 3.2, 3.3 y 3.4 recogen las diferentes hojas informativas.

Figura 3. 1. Hoja informativa de ciprofloxacino. Anverso y reverso

HOSPITAL DO MEIXOIRO SERVICIO DE FARMACIA
PROGRAMA DE TERAPIA SECUENCIAL

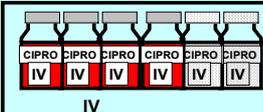
CIPROFLOXACINO

CIPROFLOXACINO ORAL ES:

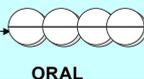
- BIEN TOLERADO
- MAS ECONOMICO -VER REVERSO-
- BIEN ABSORBIDO

Criterios de terapia secuencial debe considerarse la terapia oral si:

- SE NECESITA CONTINUAR CON EL ANTIBIOTICO
- EL PACIENTE ESTA CLINICAMENTE ESTABLE
- EXISTE TOLERANCIA ORAL



IV



ORAL

REGIMEN SECUENCIAL RECOMENDADO:

- 200 mg IV cada 12 horas → 250 mg PO cada 12 horas
- 400 mg IV cada 12 horas → 500-750 mg PO cada 12 horas

DOSIS MAXIMA DIARIA:

- 1500 mg PO → 800 mg IV (excepcionalmente 1200 mg)

POR FAVOR CAMBIE A LA VIA ORAL CUANDO SEA POSIBLE

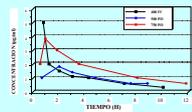
NOTA: las dosis señaladas reflejan únicamente la equivalencia entre las vías oral e intravenosa para pautas de dosificación estándar. La necesidad de utilización de dosis superiores queda a juicio del facultativo en función de la gravedad de la infección.

ETIQUETA

HOSPITAL DO MEIXOIRO SERVICIO DE FARMACIA
PROGRAMA DE TERAPIA SECUENCIAL

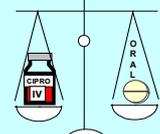
CIPROFLOXACINO

DISPONIBILIDAD DE CIPROFLOXACINO ORAL VS PARENTERAL



Concentraciones séricas en estado de equilibrio de ciprofloxacino tras la administración de dosis repetidas PO e IV.
Adaptado de Eickenberg y cols-1986, y Nightingale y cols. 198

COSTE TERAPIA ORAL VS PARENTERAL



Ciprofloxacino 400 mg IV c/ 12 h → 5.425 pta. / día Ciprofloxacino 500 mg PO c/ 12 h → 361 pta. / día

RECOMENDACIONES EN LA ADMINISTRACION

VIA ORAL: . distanciar la dosis de ciprofloxacino al menos 3 horas de la administración de antiácidos (Al, Mg, Ca) o comprimidos de hierro.

VIAS ORAL E IV: el ciprofloxacino disminuye el metabolismo de teofilinas en un 30% se recomienda monitorización de teofilina.

Figura 3. 2. Hoja informativa de clindamicina. Anverso y reverso

Hospital Meixoeiro SERVICIO DE FARMACIA
TERAPIA SECUENCIAL

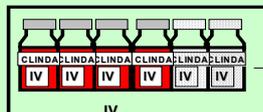
CLINDAMICINA

Clindamicina oral es:

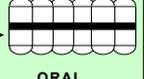
- BIEN TOLERADA
- MENOS CARA
- COMPLETAMENTE ABSORBIDA

Criterios clínicos para LA TERAPIA SECUENCIAL:
El tratamiento oral debe considerarse cuando:

- SE NECESITA CONTINUAR CON EL ANTIBIOTICO
- EL PACIENTE ESTA CLINICAMENTE ESTABLE
- EXISTE TOLERANCIA ORAL



IV



ORAL

REGIMEN SECUENCIAL RECOMENDADO:

- 300 mg IV cada 8 h → 300 mg PO cada 8 h
- 600 mg IV cada 8 h → 600 mg PO cada 8 h

DOSIS MAXIMA DIARIA:

- 2700 mg IV(excepcional 4800 mg) → 1800 mg PO

POR FAVOR CAMBIE A LA VIA ORAL CUANDO SEA POSIBLE

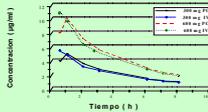
NOTA: las dosis señaladas reflejan la equivalencia entre las vías oral e intravenosa para pautas de dosificación estándar. La necesidad de utilizar dosis superiores queda a juicio del facultativo responsable en función de la gravedad de la infección.

IDENTIFICACION DEL PACIENTE

Hospital Meixoeiro SERVICIO DE FARMACIA
TERAPIA SECUENCIAL

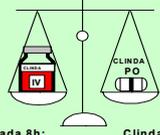
CLINDAMICINA

BIODISPONIBILIDAD DE CLINDAMICINA ORAL VS PARENTERAL



Curva de niveles séricos de clindamicina con dosis múltiples PO y IV
Adaptado de DeHaan et al 1973, y Gatti et al 1993

COSTE: TERAPIA ORAL VS PARENTERAL



Clindamicina IV cada 8h: 300 mg → 2.160 pta./ día Clindamicina PO cada 8h: 300 mg → 222 pta./ día
600 mg → 2.619 pta./ día 600 mg → 444 pta./ día

Nota: se incluyen en el cálculo los costes de administración

RECOMENDACIONES DE ADMINISTRACION

- **VIA ORAL :** La absorción gastrointestinal total no se afecta por la dieta. Clindamicina puede administrarse con las comidas. Debe tomarse con un vaso lleno de agua.
- **VIA IV :** No administrar mas de 1200 mg en infusión en un periodo de una hora. Veloc. de infusión: no superar los 30 mg/min. Inf. Intermitente: No superar la concentración de 12 mg/ml. Se recomienda 600 mg en 100 ml de suero a pasar al menos en 30 minutos, o 900 mg en 100 ml a pasar en una hora.

Figura 3. 3. Hoja informativa de amoxicilina-ácido clavulánico. Anverso y reverso

HOSPITAL DO MEIXOEIRO SERVICIO DE FARMACIA
PROGRAMA DE TERAPIA SECUENCIAL

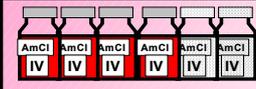
AMOXICILINA/CLAVULANICO

AMOXI/CLAVULANICO ORAL ES:

- BIEN TOLERADO
- MAS ECONOMICO -VER REVERSO-
- BIEN ABSORBIDO

Criterios de terapia secuencial debe considerarse la terapia oral si:

- SE NECESITA CONTINUAR CON EL ANTIBIOTICO
- EL PACIENTE ESTA CLINICAMENTE ESTABLE
- EXISTE TOLERANCIA ORAL



IV



ORAL

REGIMEN SECUENCIAL RECOMENDADO:

• 1 g /200mg IV cada 8 horas → 875 /125mg AM/CL o
500 /125mg AM/CL PO cada 8 horas

DOSIS MAXIMA DIARIA:
• 3g /475 mg PO 6g /600mg IV (excepcionalmente 12gr/1200mg)

POR FAVOR CAMBIE A LA VIA ORAL CUANDO SEA POSIBLE

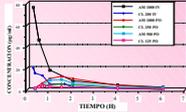
NOTA: las dosis señaladas reflejan únicamente la equivalencia entre las vías oral e intravenosa para pautas de dosificación estándar. la necesidad de utilización de dosis superiores queda a juicio del facultativo en función de la gravedad de la infección.

ETIQUETA

HOSPITAL DO MEIXOEIRO SERVICIO DE FARMACIA
PROGRAMA DE TERAPIA SECUENCIAL

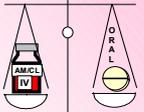
AMOXICILINA/CLAVULANICO

DISPONIBILIDAD DE AMOXICILINA/CLAVULANICO ORAL VS PARENTERAL



Concentraciones séricas de amoxicilina/clavulánico tras la administración de una dosis PO e IV.
Adaptado Jackson, et al 1982, y Stanforth, et al 1984

COSTE TERAPIA ORAL VS PARENTERAL



IV



ORAL

Amox / clav 1g / 200mg IV c/ 8 h → 2238 pta./ día
 Amox / clav 875 / 125 mg PO c/ 8 h → 318 pta./ día
 Amox / clav 500/ 125 mg PO c/ 8h → 262 pta./ día

RECOMENDACIONES EN LA ADMINISTRACION

VIA ORAL: la administración con las comidas puede mejorar la tolerancia digestiva.

VIA IV : la dosis de 2g-200 mg debe de administrarse diluida en 100 ml de suero en una infusión de 30 minutos.

Figura 3. 4. Hoja informativa de cefuroxima. Anverso y reverso

HOSPITAL DO MEIXOEIRO SERVICIO DE FARMACIA
PROGRAMA DE TERAPIA SECUENCIAL

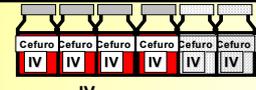
CEFUROXIMA

CEFUROXIMA ORAL ES:

- BIEN TOLERADO
- MAS ECONOMICO -VER REVERSO-
- BIEN ABSORBIDO

CRITERIOS DE TERAPIA SECUENCIAL DEBE CONSIDERARSE LA TERAPIA ORAL SI:

- SE NECESITA CONTINUAR CON EL ANTIBIOTICO
- EL PACIENTE ESTA CLINICAMENTE ESTABLE
- EXISTE TOLERANCIA ORAL



IV



ORAL

REGIMEN SECUENCIAL RECOMENDADO:

• 750 mg CEFUROXIMA IV cada 8 horas → 500mg
cada 8 horas CEFUROXIMA AXETIL PO.

DOSIS MAXIMA DIARIA:
• 1500 mg PO 4500 mg IV (excepcionalmente 9000 mg)

POR FAVOR CAMBIE A LA VIA ORAL CUANDO SEA POSIBLE

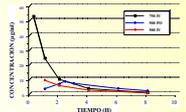
NOTA: las dosis señaladas reflejan únicamente la equivalencia entre las vías oral e intravenosa para pautas de dosificación estándar. la necesidad de utilización de dosis superiores queda a juicio del facultativo en función de la gravedad de la infección.

ETIQUETA

HOSPITAL DO MEIXOEIRO SERVICIO DE FARMACIA
PROGRAMA DE TERAPIA SECUENCIAL

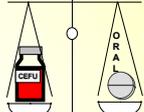
CEFUROXIMA

DISPONIBILIDAD DE CEFUROXIMA ORAL VS PARENTERAL



Concentraciones séricas en estado de equilibrio de cefuroxima tras la administración de dosis repetidas PO e IV.
Adaptado de Sommers et al. 1984, y Brogard et al 1977 y AHFS Drug information, 1990.

COSTE TERAPIA ORAL VS PARENTERAL



IV



ORAL

Cefuroxima 750 mg IV c/ 8 h → 1.422pta./ día
 Cefuroxima axetil 500 mg PO c/ 8h → 690 pta./ día

RECOMENDACIONES EN LA ADMINISTRACION

VIA ORAL: . administrar los comprimidos preferiblemente enteros después de las comidas, para mejorar su biodisponibilidad

Dicha hoja contiene en el anverso información relativa a las ventajas de la vía oral, los criterios de indicación de la terapia secuencial y el régimen posológico recomendado para la misma. En el reverso incluye las curvas de concentraciones séricas frente al tiempo para ambas vías a las dosis IV y oral recomendadas, así como el coste de la vía oral frente a la parenteral y recomendaciones específicas de administración de cada antibiótico.

La introducción de la hoja informativa se realiza siempre al tercer día de antibiótico IV, con el fin de que el facultativo responsable del enfermo pueda leerla antes de la visita médica correspondiente al cuarto día de tratamiento.

3.8. Evaluación de resultados

Una vez finalizado el tratamiento antiinfeccioso y cumplimentado el cuestionario de un paciente, se procede a su registro en una base de datos EPI info V.5 para el análisis posterior de resultados.

Para evaluar el resultado de la intervención se realizan las siguientes valoraciones:

1. El cumplimiento de la terapia secuencial, definido como el paso de antibiótico IV a PO en el cuarto día de tratamiento. (Siempre que el cuarto día coincidiera en un festivo se aceptaba como cumplimiento de terapia secuencial si el cambio se producía en el día siguiente al festivo).
2. Análisis de eficacia en el que se evalúa la evolución clínica de los pacientes, según el éxito o fracaso del tratamiento¹⁹⁴, comparando la respuesta del grupo intervención frente al grupo control. Adicionalmente también se comparó la eficacia del grupo de tratamientos secuenciales frente a los no secuenciales con objeto de comprobar un posible efecto negativo de la secuenciación sobre la eficacia.

3.9. Eficacia Clínica

La evolución clínica de la infección fue asignada a una de las cuatro siguientes categorías: Exito (curación; ausencia de datos clínicos y/o bacteriológicos de infección);

Fracaso (fallo primario del tratamiento cuando persisten 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. Sobreinfección (recaída clínica asociada a un nuevo agente patógeno tras una resolución transitoria de los signos o síntomas de la infección) y Recurrencia (reaparición de idénticos síntomas y signos de infección que aparecen después de completar la antibioterapia con buena respuesta, se confirmen o no bacteriológicamente).

Para un análisis dicotómico la sobreinfección y recurrencia se han considerado como fracaso.

Para los regímenes profilácticos la evolución clínica es considerada como fracaso si se produce aparición de infección en el lugar de la intervención dentro de los treinta días siguientes a la cirugía.

El impacto final de la intervención se determina en función del aumento del número de tratamientos secuenciales, así como de la reducción de la media de días de tratamiento IV en el grupo de intervención respecto al grupo control.

3.10. Análisis de costes

El análisis de costes se ha realizado desde el punto de vista del hospital, es decir teniendo en cuenta los costes que ambas alternativas supusieron al sistema sanitario, no al paciente. Únicamente se han considerado los costes directos. Se calculan el coste de adquisición de los antibióticos (según precio oficial de venta de laboratorio proveedor), el 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. Los costes utilizados se recogen en el apartado 8.4 del anexo.

Se considera un efecto adverso imputable al antibiótico de estudio cuando el paciente no recibe ningún otro medicamento con similar perfil de toxicidad. En el caso de aparición de diarrea como efecto adverso, en lo que se refiere al coste de detección de toxina de *Clostridium difficile*, este se incluye siempre que dicho test se realizaba, se confirmara o no que este germen fuera el causante de la diarrea.

Se han contabilizado todos los recursos consumidos por paciente. En el caso de los costes relativos a la flebitis, como no hay registro del consumo de recursos individualizado, se ha estimado un consumo medio atribuido a cada episodio de flebitis. El tiempo empleado en la preparación y administración de las dosis orales e intravenosas no se ha medido y se recoge de la literatura de acuerdo con la propuesta de Sanjurjo et al¹⁷⁰. Estos costes están en consonancia con los obtenidos por otros autores^{195, 196}. El tiempo consumido se ha contabilizado como 5 minutos para preparación y administración de una dosis IV y 1 minuto en lo que respecta a la dosis oral. En el caso de la dosis IV se computa 1 minuto por cada 15 minutos de duración de la infusión IV, y se ha añadido al coste de administración.

Por cada flebitis se contabilizan los siguientes recursos consumidos: guantes, catéter venoso, antiséptico, apósitos, uso tópico de ácido pentosano polisulfúrico, y tiempo de enfermería (5 minutos). Por cada reacción de hipersensibilidad se contabiliza: tiempo de enfermería, tiempo médico y extra de especialista si procede, dexclorfeniramina oral, metil-prednisolona parenteral, betametasona tópica. Por cada episodio de diarrea se contabiliza: utilización de pañal, tiempo de personal auxiliar, medicamentos antidiarreicos si se precisan – loperamida PO, difenoxinato atropina PO –, tiempo de consulta médica si procede. En el caso de sobreinfección por *Clostridium difficile*, además del coste de diagnóstico, se incluyen costes de tratamiento específico – metronidazol, vancomicina –, si procede. Los diferentes recursos se recogen en el apartado 8.4 del anexo 8.

Una vez computados los recursos utilizados, el coste de cada caso se ha calculado multiplicando el número de unidades consumidas por el coste de cada unidad. El coste de

medicamentos se obtiene del registro de adquisiciones del Servicio de Farmacia. El de material sanitario ha sido proporcionado por el Servicio de Compras del hospital y los costes de personal se obtienen del Departamento de Recursos Humanos del hospital. Los costes de personal se calculan estimando un salario medio anual para un facultativo especialista del Servicio Galego de Saúde sin guardias médicas, mientras que para personal de enfermería y auxiliar sanitario se estima el salario medio anual de una persona que trabaje en unidades de hospitalización con turnos rotatorios.

Como recomiendan diversos estudios los costes se han presentado estratificados en tres niveles. Un primer nivel que corresponde a los costes de adquisición de los antibióticos. Un segundo nivel que incluye además los costes de preparación y administración (material empleado y tiempo del personal) y un tercer nivel que además de los anteriores incluye los costes de toxicidad y tratamiento de efectos adversos. Un cuarto nivel, que es el del coste correspondiente a la estancia hospitalaria, no se ha incluido en la totalidad de los casos estudiados, aunque sí se ha estimado para los pacientes que recibieron tratamiento con clindamicina. Ciertos autores^{81, 82} consideran para el cálculo de la estancia hospitalaria en los pacientes 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 (duración de la estancia relacionada con antibióticos), puesto que indican que la estancia total es relativamente insensible al efecto de los antibacterianos. 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^{73, 104, 197, 198}. En este caso se ha considerado que la diversidad de infecciones analizadas hace improcedente estimar conjuntamente el efecto de la terapia secuencial sobre la estancia. Por otra parte, los datos de costes conseguidos en el tercer nivel reflejarían diferencias similares a las derivadas de utilizar en los cálculos costes de estancia antibiótica, siempre que la influencia en los costes de los fracasos terapéuticos fuera similar en ambas alternativas.

3.11. Análisis coste-efectividad

Una vez recogidos los costes y la efectividad de los grupos control e intervención, se realiza un análisis incremental de coste-efectividad cuando se obtienen diferencias en la eficacia o en la toxicidad de ambos grupos. Si esto no ocurre, se aplica un análisis de minimización de costes.

El coste-efectividad promedio de cada grupo es definido como la media de coste de tratamiento dividida por la probabilidad de éxito del mismo. La rama que presente el ratio coste-efectividad menor es considerada como la alternativa más coste-efectiva. El análisis de coste-efectividad incremental para calcular el coste adicional que produciría un incremento en la efectividad se realiza dividiendo la diferencia de costes entre la diferencia de efectos (tasa de éxito) de las dos alternativas a comparar.

Los costes del tercer nivel de ambos grupos - intervención y control -, estratificados según la evolución del tratamiento, se presentaron en un árbol de decisión para una comprensión más clara.

3.12. Análisis estadístico

El estudio posee una variable dependiente principal de resultado, el cumplimiento de la secuenciación terapéutica, y numerosas variables independientes.

Variables independientes:

El estudio incluye variables de diverso tipo: numéricas continuas (costes en pta., mg de antibiótico), numéricas ordinales (días de tratamiento antibiótico, días de estancia, edad, número de dosis de antibiótico), cualitativas dicotómicas (sexo, grupo, curación si/no, fallecimiento si/no, profilaxis quirúrgica si/no, estabilidad al tercer día si/no, posibilidad de tratamiento secuencial si/no, diagnóstico microbiológico si/no, sensibilidad del agente causal al antibiótico si/no, presencia de efectos adversos si/no) y multicotómicas (servicio de ingreso, patología de base, gravedad de la enfermedad de base, tipo de infección,

gravedad de la infección, tipo de microorganismo, antibiótico IV y PO, intervalo terapéutico, causas de no secuenciación, tipo de efectos adversos).

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%. El número de sujetos participantes en el estudio ($n=1.479$) permite, en aquellos casos en los que se considere adecuado, la asunción de que las variables cuantitativas se distribuyen de acuerdo con la distribución normal. En aquellos análisis de subgrupos en los que el número de casos es muy reducido se ha utilizado como estimador el valor puntual sin intervalo de confianza (valor medio/número de casos reales). Donde la distribución de los valores es claramente asimétrica (días de tratamiento antibiótico intravenoso, días de estancia hospitalaria) se ha realizado la prueba de Kolmogorov-Smirnoff de ajuste a una distribución normal. Este tipo de variables cuantitativas 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% (la totalidad de las estudiadas) se cumple que $n.p > 5$, también se puede asumir la distribución normal de los valores obtenidos.

Variable dependiente:

La variable dependiente, cumplimiento del tratamiento secuencial (variable dicotómica si/no) se elabora a partir de la recogida de dos variables: una cualitativa, continuación del tratamiento antibiótico oral después de un tratamiento intravenoso, y otra cuantitativa, días de duración del tratamiento antibiótico intravenoso.

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 y según el número de grupos a comparar (dos o más de dos).

Dos grupos de una variable cuantitativa:

- 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. La prueba de Mann-Whitney 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.

Más de dos grupos de una variable cuantitativa:

- Variable normal: Se ha realizado el análisis de la varianza de un factor (anova) como método global de comparación y el test de Scheffé como método de comparación de pares. El procedimiento ANOVA de un factor genera un análisis de varianza de un factor para una variable dependiente cuantitativa respecto a una única variable de factor (la variable independiente). El análisis de varianza se utiliza para contrastar la hipótesis de que varias medias son iguales. Esta técnica es una extensión de la prueba

t para dos muestras. Además de determinar que existen diferencias entre las medias, es posible que se desee saber qué medias difieren. Existen dos tipos de contrastes para comparar medias: los contrastes *a priori* y las pruebas *post hoc*. La Prueba de Scheffé realiza comparaciones conjuntas simultáneas por pares para todas las posibles parejas de combinaciones de las medidas, usa la distribución muestral F.

- Variable no normal: Se ha utilizado el test de la H de Kruskal-Wallis. La prueba de Kruskal-Wallis es un equivalente no paramétrico del ANOVA de un factor. Contrasta si varias muestras independientes proceden de la misma población. Asume que la variable subyacente tiene una distribución continua, y requiere un nivel de medida ordinal.

VARIABLES CUALITATIVAS:

Las variables cualitativas fueron analizadas en tablas de contingencia NxM 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.

También se ha determinado el exceso de riesgo (OR) y su intervalo de confianza para las distintas categorías de las variables cualitativas o cuantitativas transformadas.

Respecto a la significación estadística, se ha aceptado una $p < 0,05$ para todos los tests aplicando la corrección de Bonferroni cuando se producían comparaciones múltiples, aunque se citan todos aquellos valores inferiores al 0,1. Bonferroni utiliza las pruebas de t

para realizar comparaciones por pares entre las medias de los grupos, pero controla la tasa de error global estableciendo que la tasa de error de cada prueba sea igual a la tasa de error por experimento dividida entre el número total de contrastes. Así, se corrige el nivel crítico por el hecho de que se estén realizando múltiples comparaciones.

Análisis multivariante

Como técnica de análisis multivariante se ha utilizado la regresión logística múltiple, tomando como variable dependiente el cumplimiento del tratamiento secuencial y como variables independientes aquellas que han mostrado asociación en el análisis bivariante y aquellas otras modificadoras del efecto (ej. edad, sexo, antibiótico, tipo de infección, gravedad, McCabe & Jackson, etc.). Se ha utilizado un modelo de regresión logística no condicional, mediante el método de ajuste por razón de verosimilitud para la entrada y salida de variables. La regresión logística es un modelo que permite relacionar una variable dependiente categórica con una o más variables independientes cuantitativas o binarias. Las variables predictoras con c categorías se introducen en el modelo de la regresión logística codificadas en $c - 1$ variables binarias. Este modelo permite introducir variables de ajuste para controlar la confusión y puede contener términos de interacción. Esta técnica es la de elección en todas aquellas investigaciones cuyos predictores sean una mezcla de variables categóricas y cuantitativas.

El análisis estadístico se ha realizado utilizando el programa estadístico SPSS 6.0 (SPSS Inc., Chicago. IL).

3.13. Análisis de sensibilidad

El análisis de sensibilidad se define como un test de la estabilidad de las conclusiones de un análisis sobre un intervalo de hipótesis estructurales, estimaciones de probabilidad y juicios de valor. Este análisis está recomendado para ayudar a determinar la significación de los resultados económicos obtenidos¹⁹⁹.

Esta técnica consiste en realizar determinados cambios en los valores de las variables clave para volver a calcular con estos cambios los resultados finales. Permite por tanto 1. Determinar la robustez del modelo, 2. Examinar el efecto que produce en el resultado la variación de ciertos valores, 3. Estimar el valor umbral que condicionaría un cambio de decisión (umbral de decisión o punto de corte entre las gráficas de resultado correspondientes a cada alternativa), y 4. Permite extrapolar los resultados a otros estudios.

Se ha realizado un análisis de sensibilidad para evaluar cómo podría influir en los resultados un cambio en los costes estimados, tales como coste de preparación y administración. Los costes de preparación y administración de las dosis IV y PO se han variado en un 75% en ambas direcciones (incremento y disminución) para demostrar la posibilidad de un resultado diferente.

Se considera que no es preciso un análisis de sensibilidad sobre datos medidos (eficacia, costes medidos, efectos adversos), puesto que la mayor parte de los estudios consideran la necesidad de este análisis exclusivamente sobre datos estimados, por presentar éstos mayor imprecisión en el dato que aquellos medidos directamente. En lo que respecta al coste de adquisición tampoco se ha considerado necesario, al presuponer que para el sistema público de salud en este país los costes de medicamentos tienen un precio fijo.

No obstante la eficacia se ha sometido a un análisis de sensibilidad variando la probabilidad de éxito entre un 70 y un 90% en ambos grupos. Se ha realizado también un análisis de sensibilidad variando los costes de adquisición en un 75% en ambas direcciones.



RESULTADOS



4. RESULTADOS

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

4.1.1. Sujetos del estudio. Distribución demográfica

En el estudio se han incluido un total de 1.479 pacientes de los cuales 739 fueron asignados al grupo control (50%) y 740 al grupo de intervención (50%). De ellos, 1.164 (78,7%) correspondían al “Hospital do Meixoeiro” y 315 (21,3%) al “Hospital Arquitecto Marcide”.

La media de edad de los pacientes es de 61,3 años (IC 95% 60,3-62,4 años). En el grupo control la edad media corresponde a 61,7 años (IC 95% 60,2-63,2 años), mientras que en el grupo de intervención es de 60,9 años (IC 95% 59,5-62,5 años). La distribución por sexo en ambos grupos es homogénea ($p=0,730$) y se recoge en la tabla 4.1.

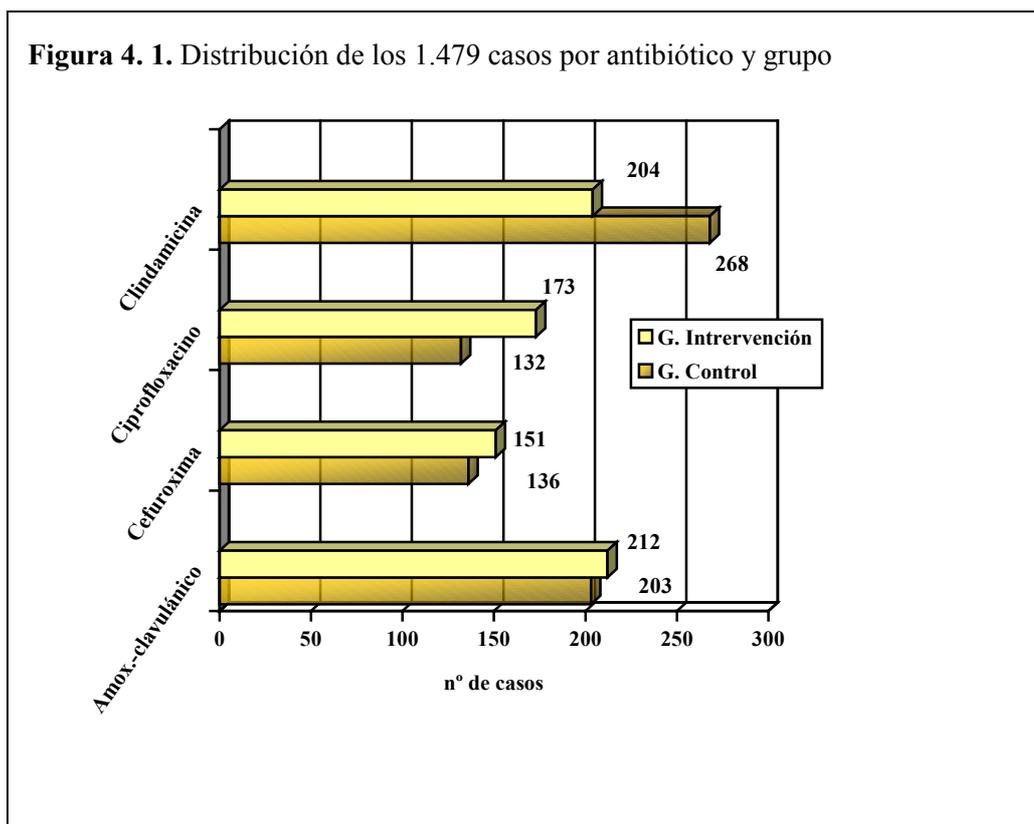
Tabla 4. 1. Distribución de los 1.479 pacientes por sexo y grupo

GRUPO	SEXO		TOTAL
	hombre	mujer	
Control	425 (57,5%)	314 (42,5%)	739 (100%)
Intervención	418 (56,5%)	322 (43,5%)	740 (100%)
Total	843 (57,0%)	636 (43,0%)	1.479 (100%)

4.1.2. Distribución de los casos a estudio por antibiótico

En el estudio se incluyen un total de 1.479 casos, que distribuidos por antibiótico correspondieron: a amoxicilina-ácido clavulánico 415 casos (28,1%), a cefuroxima 287 (19,4%), a ciprofloxacino 305 (20,6%) y a clindamicina 472 (31,9%). La distribución de los pacientes entre ambos grupos es homogénea para los cuatro antibióticos estudiados, con un total de 739 casos pertenecientes al grupo control y 740 correspondientes al grupo de intervención.

En la figura 4.1 se recoge, para los cuatro antibióticos incluidos en el estudio, la distribución de los casos por tipo de antibiótico utilizado y grupo de pacientes que lo reciben. Se observa que todos los antibióticos aportan un número de pacientes al estudio suficiente para permitir realizar análisis individuales, siendo el antibiótico clindamicina el que presenta un mayor número de casos.



4.1.3. Distribución de los casos por servicio

El mayor número de pacientes pertenecían al Servicio de Medicina Interna (26,8%), seguido de los Servicios de Cirugía General (22,7%), Otorrinolaringología (10,8%), Geriátrica (9,1%) y Neumología (7,2%). La distribución de los pacientes por servicios aparece reflejada en la tabla 4.2.

Tabla 4. 2. Distribución de los 1.479 casos por servicio y grupo

SERVICIO	GRUPO				TOTAL	
	Control N	%	Intervención N	%	N	%
Medicina Interna	219	29,6%	177	23,9%	396	26,8%
Cirugía General	165	22,3%	171	23,1%	336	22,7%
Otorrinolaringología	85	11,5%	74	10,0%	159	10,8%
Geriatría	60	8,1%	75	10,1%	135	9,1%
Neumología	50	6,8%	56	7,6%	106	7,2%
Urología	28	3,8%	39	5,3%	67	4,5%
Traumatología	20	2,7%	42	5,7%	62	4,2%
Neurología	22	3,0%	26	3,5%	48	3,3%
Ginecología	23	3,1%	17	2,3%	37	2,5%
Oncología	17	2,3%	13	1,8%	30	2,0%
Aparato Digestivo	16	2,2%	9	1,2%	25	1,7%
Cirugía Plástica	5	0,7%	12	1,6%	17	1,2%
Otros	29	3,9%	29	3,9%	58	4,0%
Total	739	100%	740	100%	1.479	100%

Se puede observar que la distribución de casos es homogénea entre ambos grupos para los cinco servicios que incluyen al mayor número de pacientes. El 75% de los casos pertenecen a estos cinco servicios.

4.1.4. Distribución de los pacientes por enfermedad de base y grupo

Respecto a su enfermedad de base, clasificadas según la CIE-9 MC, las patologías más frecuentes han sido las enfermedades del aparato respiratorio, las neoplasias, las enfermedades del aparato digestivo, las enfermedades del aparato circulatorio y las enfermedades infecciosas. La distribución de los casos de acuerdo con su diagnóstico principal o enfermedad de base se recoge en la tabla 4.3.

Tabla 4. 3. Distribución de los casos según diagnóstico principal y grupo

ENFERMEDAD DE BASE	GRUPO				TOTAL	
	Control		Intervención		N	%
	N	%	N	%		
Enfermedades del Aparato Respiratorio	146	19,8%	128	17,3%	274	18,5%
Neoplasias	132	17,9%	137	18,5%	269	18,2%
Enfermedades del Aparato Digestivo	121	16,4%	103	13,9%	224	15,1%
Enfermedades del Aparato Circulatorio	62	8,4%	104	14,1%	166	11,2%
Enfermedades Infecciosas y Parasitarias	92	12,4%	70	9,5%	162	11,0%
Enfermedades del Sistema Nervioso y Organos Sensoriales	43	5,8%	38	5,1%	81	5,5%
Enfermedades Endocrinas, de la Nutrición, Metabólicas y de la Inmunidad	39	5,3%	40	5,4%	79	5,3%
Enfermedades del Aparato Genitourinario	41	5,5%	28	3,8%	69	4,7%
Lesiones y Envenenamiento	16	2,2%	47	6,4%	63	4,3%
Enfermedades del Aparato Muscular y Esquelético y del Tejido Conectivo	16	2,2%	19	2,6%	35	2,4%
Trastornos Mentales	15	2,0%	12	1,6%	27	1,8%
Enfermedades de la Piel y Tejidos	5	0,7%	11	1,5%	16	1,1%
Enfermedades de la Sangre y Organos Hematopoyéticos	6	0,8%	1	0,1%	7	0,5%
Síntomas, Signos y Estados mal definidos	4	0,5%			4	0,3%
Complicaciones de la Gestación, Parto y Puerperio. Parto normal			2	0,3%	2	0,1%
Anomalías Congénitas	1	0,1%			1	0,1%
TOTAL	739	100%	740	100%	1.479	100%

Se puede observar que las patologías diagnósticas principales incluyen al mayor porcentaje de pacientes y presentan una distribución homogénea de los casos entre ambos grupos.

Según el pronóstico de la enfermedad de base (McCabe & Jackson)¹⁸⁷ también se observa una distribución similar de pacientes entre los grupos, presentando el 66,1% de los casos una expectativa de vida superior a 5 años. Analizados los pacientes de mayor gravedad (McCabe & Jackson=3), cuya situación de base podría influir sobre la evolución de la

infección de manera más importante, no se han observado diferencias entre su distribución en ambos grupos ($p=0,99$). La tabla 4.4 recoge la distribución de los casos según este pronóstico. El reparto homogéneo puede observarse claramente en la figura 4.2.

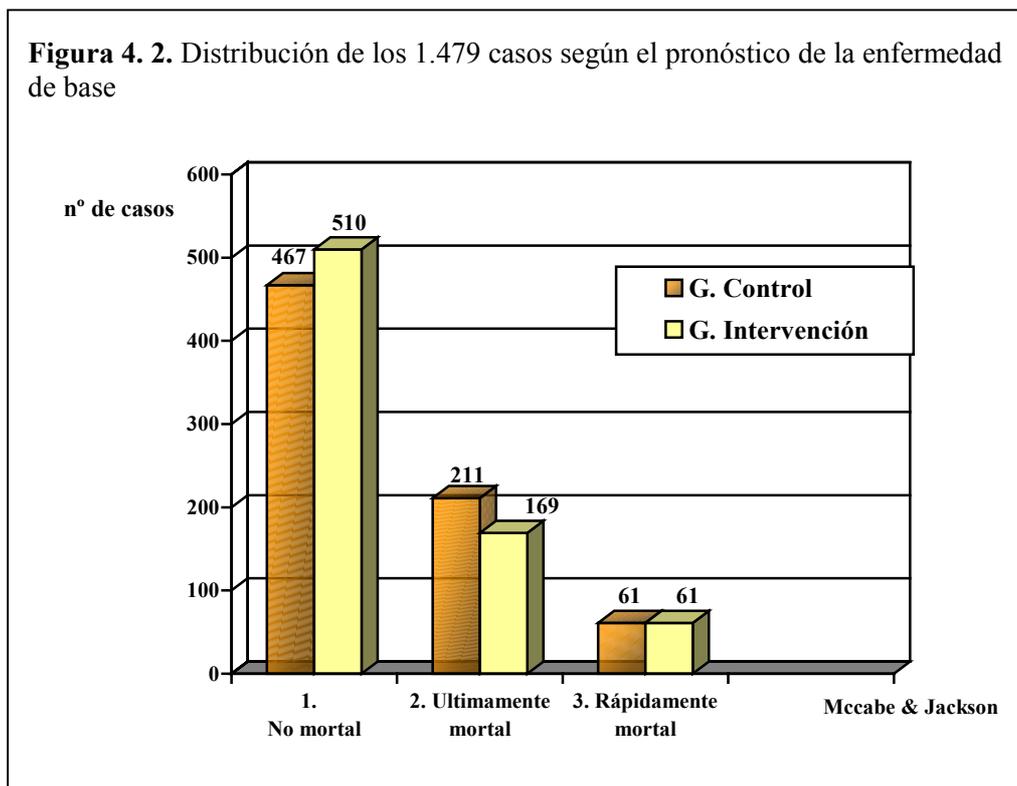


Tabla 4. 4. Distribución de los 1.479 pacientes según el pronóstico de la enfermedad de base

McCabe & Jackson ¹⁸⁷	GRUPO				Total	
	Control		Intervención		N	%
	N	%	N	%		
1 No mortal	467	(63,2%)	510	(68,9%)	977	(66,1%)
2 Últimamente mortal	211	(28,6%)	169	(22,8%)	380	(25,7%)
3 Rápidamente mortal	61	(8,3%)	61	(8,2%)	122	(8,2%)
Total	739	(100,0%)	740	(100,0%)	1.479	(100,0%)

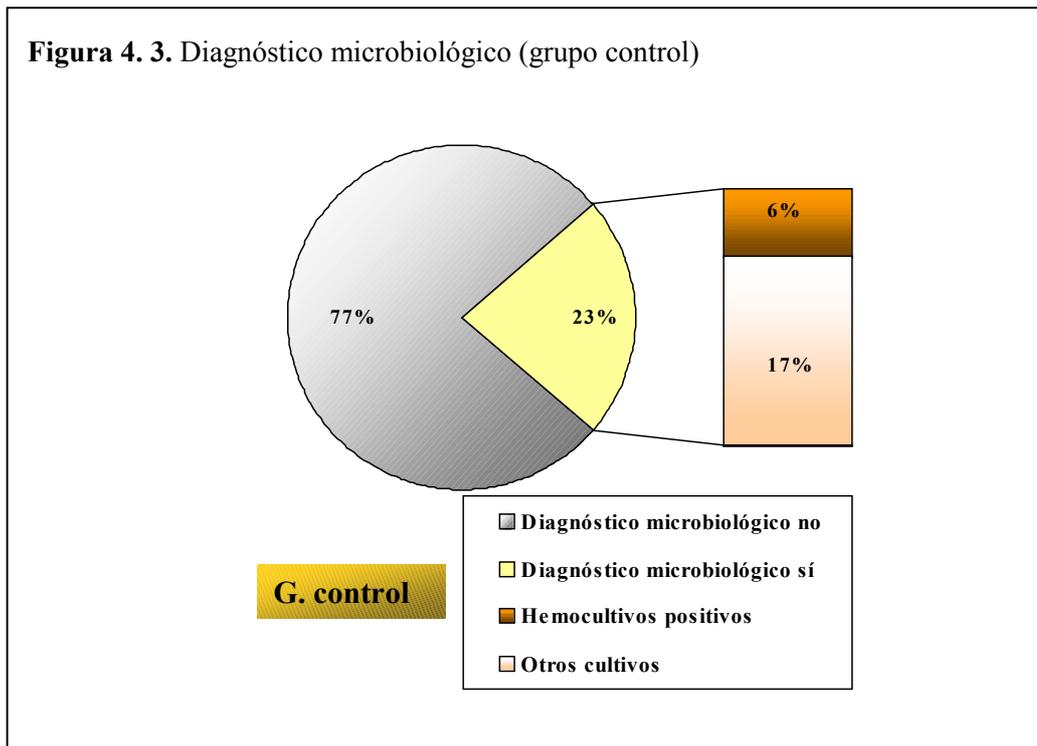
4.1.5. Infección. Diagnóstico microbiológico

La distribución de los casos por grupo de acuerdo con la localización de la infección se recoge en la tabla 4.5. En un 16,4% de los casos el antibiótico fue indicado para profilaxis. Un 3,8% de los pacientes presentó más de una infección.

Tabla 4. 5. Distribución de los 1.479 casos según el tipo de infección y grupo

TIPO DE INFECCION	GRUPO				TOTAL	
	Control		Intervención		N	%
	N	%	N	%		
Urinaria	63	(7,8%)	77	(9,9%)	140	(8,9%)
Quirúrgica Superficial	13	(1,1%)	12	(1,4%)	25	(1,2%)
Quirúrgica Profunda de órganos o espacios	22	(2,6%)	30	(3,5%)	52	(3,1%)
Neumonía	150	(19,5%)	149	(19,6%)	299	(19,5%)
Vías Respiratorias Bajas	124	(16,8%)	103	(13,8%)	227	(15,3%)
Tuberculosis	3	(0,4%)	7	(1,0%)	10	(0,7%)
Bacteriemia Primaria	8	(0,9%)	7	(0,8%)	15	(0,9%)
Bacteriemia Secundaria	33	(4,5%)	32	(4,3%)	65	(4,4%)
Digestiva no quirúrgica	78	(10,6%)	67	(9,1%)	145	(9,8%)
Genital	12	(0,6%)	9	(1,2%)	21	(1,4%)
Cutánea	39	(4,7%)	53	(6,6%)	92	(5,7%)
Osea y Articulaciones	9	(1,1%)	15	(2,0%)	24	(1,6%)
Ocular	5	(0,7%)	5	(0,7%)	10	(0,7%)
Auditiva	2	(0,3%)	5	(0,7%)	7	(0,5%)
Nasal	4	(0,5%)	2	(0,3%)	6	(0,4%)
Faríngea	18	(2,4%)	13	(1,8%)	31	(2,1%)
Bucal	13	(1,8%)	7	(0,9%)	20	(1,4%)
Cardiovascular	2	(0,3%)	2	(0,3%)	4	(0,3%)
Sistema Nervioso Central	2	(0,3%)	3	(0,4%)	5	(0,3%)
Profilaxis en Cirugía Plástica	---		9	(1,2%)	9	(0,6%)
Terapia Empírica en Cirugía Sucia Traumatológica	3	(0,4%)	8	(1,1%)	11	(0,7%)
Sistémica	1	(0,1%)	1	(0,1%)	2	(0,1%)
Infección no confirmada	33	(4,4%)	30	(4,1%)	63	(4,3%)
Profilaxis en Cirugía Limpia- contaminada ORL	37	(5,0%)	40	(5,4%)	77	(5,2%)
Tratamiento empírico en Cirugía Sucia del Aparato Digestivo	36	(4,9%)	38	(5,1%)	74	(5,0%)
Infección VIH - SIDA	5	(0,5%)	1	(0,1%)	6	(0,3%)
Profilaxis en Cirugía Biliar	25	(3,4%)	21	(2,8%)	46	(3,1%)
Profilaxis en cirugía de Vías Urinarias	4	(0,5%)	3	(0,4%)	7	(0,5%)
Otras localizaciones. Localización no especificada	25	(3,2%)	16	(2,2%)	41	(2,7%)
Total	739	(100,0%)	740	(100,0%)	1.479	(100,0%)

Respecto al diagnóstico microbiológico, del total de tratamientos realizados se han obtenido cultivos positivos en 348 (23,5 %) casos, de los cuales 89 (25,5%) son hemocultivos. La distribución de los diagnósticos confirmados con cultivo positivo es similar entre los grupos ($p=0,620$). Las figuras 4.3 y 4.4 recogen los cultivos positivos y hemocultivos obtenidos por grupo.



La tabla 4.6 recoge el número de microorganismos identificados por caso. Aunque existen cultivos con más de un aislamiento, se observa que en la mayor parte de los casos en los que se ha identificado la presencia de gérmenes aparece un solo germen por cultivo ($p=0,600$).

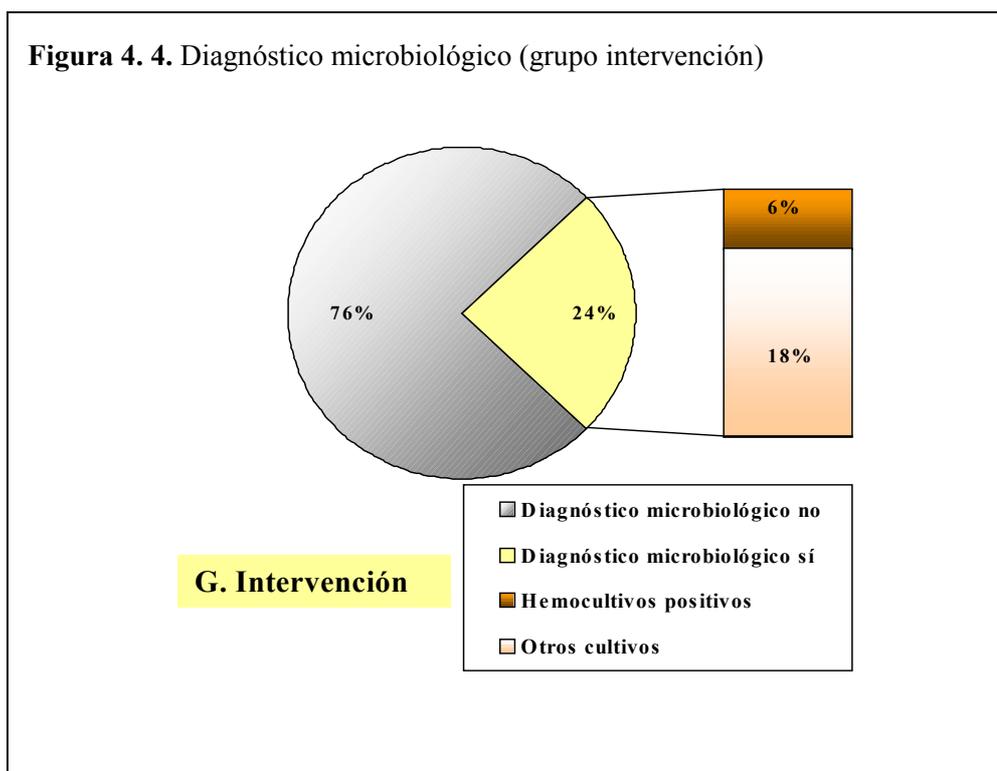


Tabla 4. 6. Número de microorganismos aislados por cultivo y grupo (1.479 casos)

Nº DE MICROORGANISMOS IDENTIFICADOS POR CULTIVO	GRUPO				TOTAL	
	Control		Intervención		N	%
	N	%	N	%		
0	571	(77,3%)	560	(75,7%)	1.131	(76,5)
1	126	(17,1%)	138	(18,6%)	264	(17,8)
2	26	(3,5%)	21	(2,8%)	47	(3,2%)
3 ó más	16	(2,2%)	21	(2,8%)	37	(2,5%)
Total	739		740		1.479	

En relación con la sensibilidad del microorganismo aislado al antibiótico de estudio, de los 332 casos en los que se ha realizado estudio de sensibilidad, esta se ha confirmado en

239 aislamientos (72,0%), siendo no sensibles el 28,0% restante (93 aislamientos). Los diferentes microorganismos aislados se recogen en la tabla 4.7.

Tabla 4. 7. Microorganismos aislados en los 1.479 casos

MICROORGANISMOS	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Cocos Gram Positivos		
<i>Streptococcus</i> Grupos A, B, C, G	14	2,98
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	12	2,56
<i>Streptococcus viridans, milleri</i>	13	2,77
<i>Enterococcus</i> sp.	34	7,25
<i>Streptococcus</i> sp.	20	4,26
<i>Staphylococcus aureus</i>	35	7,46
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	6	1,28
<i>Staphylococcus coagulasa negativo</i>	10	2,13
<i>Staphylococcus</i> sp.	2	0,42
Peptostreptococcus	6	1,28
Cocos Gram Negativos		
<i>Moraxella catarrhalis</i>	1	0,21
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	2	0,42
<i>Neisseria meningitidis</i>	1	0,21
Bacilos Gram Positivos		
<i>Bacillus</i> sp.	1	0,21
<i>Corynebacterium</i> sp.	5	1,06
<i>Clostridium perfringens</i>	5	1,06
<i>Clostridium</i> sp.	9	1,92
Bacilos Gram Negativos		
<i>Bacteroides</i> sp	22	4,69
Enterobacterias.		
<i>Citrobacter</i> sp.	6	1,28
<i>Enterobacter</i> sp.	8	1,70
<i>Escherichia coli</i>	106	22,60
<i>Klebsiella</i> sp.	22	4,69
<i>Morganella morganii</i>	4	0,85
<i>Proteus</i> sp.	22	4,69
<i>Providencia</i> sp.	2	0,42
<i>Salmonella typhi</i>	6	1,28
<i>Salmonella</i> sp.	27	5,75
<i>Serratia</i> sp.	2	0,42

MICROORGANISMOS (Continuación)	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Otros bacilos Gram negativos		
<i>Acinetobacter</i> sp.	3	0,64
<i>Alcaligenes</i> sp.	1	0,21
<i>Capnocytophaga</i> sp.	1	0,21
<i>Eikenella corrodens</i>	6	1,28
<i>Fusobacterium</i> sp.	2	0,42
<i>Haemophilus</i> sp.	6	1,28
<i>Legionella pneumophila</i>	1	0,21
<i>Pasteurella multocida</i>	1	0,21
<i>Plesiomonas shigelloides</i>	2	0,42
<i>Pseudomonas</i> sp.	23	4,90
<i>Yersinia enterocolitica</i>	1	0,21
Bacilos ácido-resistentes		
<i>Mycobacterium avium</i>	1	0,21
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	3	0,64
Actinomicetos		
<i>Actinomyces</i> sp.	1	0,21
Rickettsias		
<i>Rickettsia conorii</i>	1	0,21
Otros	13	2,77
TOTAL	469	100

En lo que se refiere a la gravedad de la infección, obtenida mediante la escala propuesta (anexo 8.3), los valores medios correspondientes a cada grupo aparecen en la tabla 4.8.

Tabla 4. 8. Gravedad media de la infección por grupo para los 1.479 pacientes

GRAVEDAD DE LA INFECCION	Nº de casos	Media	Intervalo de confianza para la media al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
Control	739	5,78	5,48	6,07
Intervención	740	6,20	5,90	6,50
Total	1.479	5,99	5,78	6,20

Los pacientes se han agrupado en cinco niveles de acuerdo con la puntuación de gravedad de la infección tal como refleja la tabla 4.9. Se observa que existe una distribución homogénea de los casos estudiados en ambos grupos respecto a la gravedad de su

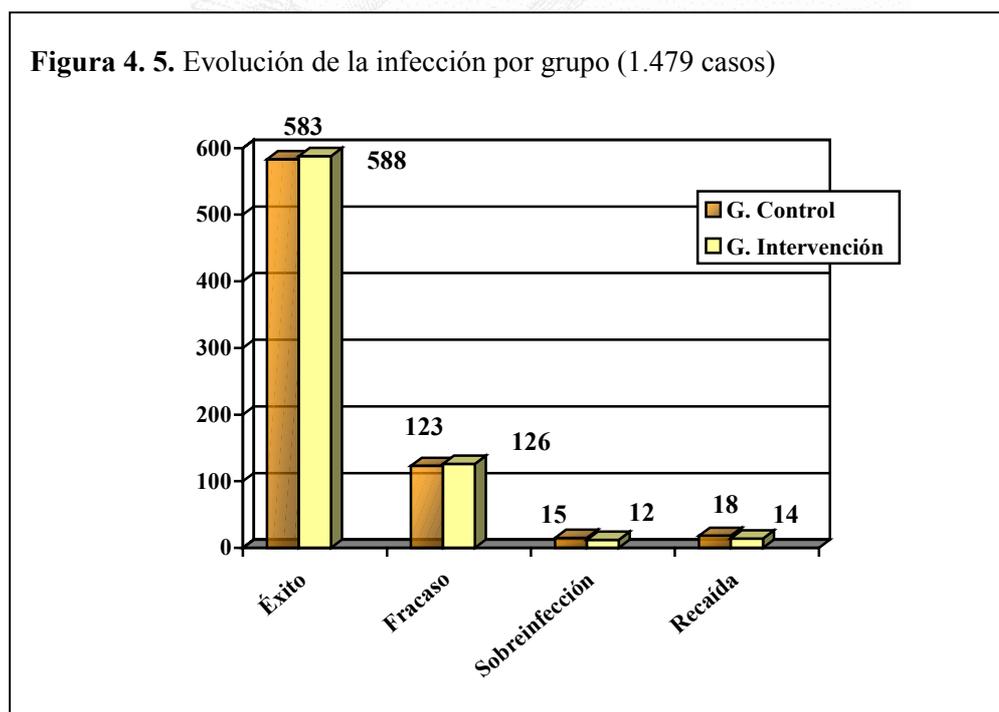
infección ($p=0,314$). Aproximadamente un 40% de los pacientes se sitúan en el nivel de gravedad más bajo de la escala (0-4).

Tabla 4. 9. Distribución de los 1.479 pacientes por niveles de gravedad de la infección

NIVEL DE GRAVEDAD (puntuación)	GRUPO				TOTAL	
	Control		Intervención		N	%
	N	%	N	%		
Nivel 1 (0-4)	321	43,4%	289	39,1%	610	41,2%
Nivel 2 (5-9)	287	38,8%	296	40,0%	583	39,4%
Nivel 3 (10-14)	110	14,9%	127	17,2%	237	16,0%
Nivel 4 (15-19)	16	2,2%	24	3,2%	40	2,7%
Nivel 5 (≥ 20)	5	0,7%	4	0,5%	9	0,6%
Total	739		740		1.479	

4.1.6. Eficacia clínica

La evolución de la infección se ha asignado en cada caso a una de las cuatro categorías previamente definidas (éxito, fracaso, sobreinfección o recaída) (figura 4.5). La tabla 4.10



refleja la distribución por grupos de la evolución demostrando que ambos grupos no son diferentes respecto a esta variable ($p=0,828$).

Tabla 4. 10. Evolución de la infección por grupo para los 1.479 pacientes

EVOLUCION	GRUPO				TOTAL	
	Control		Intervención		N	%
	N	%	N	%		
Exito	583	78,9%	588	79,5%	1.171	79,2%
Fracaso	123	16,6%	126	17,0%	249	16,8%
Sobreinfección	15	2,0%	12	1,6%	27	1,8%
Recaída	18	2,4%	14	1,9%	32	2,2%
Total	739	100,0%	740	100,0%	1.479	100,0%

En una posterior simplificación para el análisis estadístico, los pacientes que presentaban sobreinfección o recaída se agrupan conjuntamente con los que presentaban fracaso terapéutico. La distribución de los tratamientos agrupados según la variable dicotómica (éxito/fracaso) también ha sido homogénea entre los grupos a estudio, como se observa en la tabla 4.11.

Tabla 4. 11. Evolución (éxito/fracaso) por grupo (1.479 casos)

EVOLUCIÓN	GRUPO				TOTAL	
	Control		Intervención		N	%
	N	%	N	%		
Exito	583	78,9%	588	79,5%	1.171	79,2%
Fracaso	156	21,1%	152	20,5%	308	20,8%
Total	739	100,0%	740	100,0	1.479	100,0

Tampoco se han obtenido diferencias entre los grupos al analizar el éxito terapéutico para los diferentes antibióticos (tabla 4.12).

Tabla 4. 12. Éxito terapéutico por antibiótico y grupo para los 1.479 pacientes

ANTIBIOTICO	ÉXITO POR GRUPO				TOTAL		Probabilidad
	Control		Intervención		N	%	
	N	%	N	%			
Amoxicilina-ácido clavulánico	167/ 203	82,3	177/ 212	83,5	344/ 415	82,9	0,841
Cefuroxima	102/ 136	75,0	125/ 151	82,8	227/ 287	79,1	0,141
Ciprofloxacino	104/ 132	78,8	128/ 173	74,0	232/ 305	76,1	0,402
Clindamicina	210/ 268	78,4	158/ 204	77,5	368/ 472	78,0	0,902

En 129 casos se produjo el fallecimiento del paciente durante el ingreso hospitalario, independientemente de que se hubiese resuelto con éxito el proceso infeccioso evaluado. La distribución de los casos según *exitus* (del latín *exitus letalis*: muerte) y grupo se recoge en la tabla 4.13. Asimismo, la tabla 4.14 refleja los fallecimientos en cada grupo desglosados por antibiótico.

Tabla 4. 13. Distribución de los 1.479 pacientes según fallecimiento y grupo

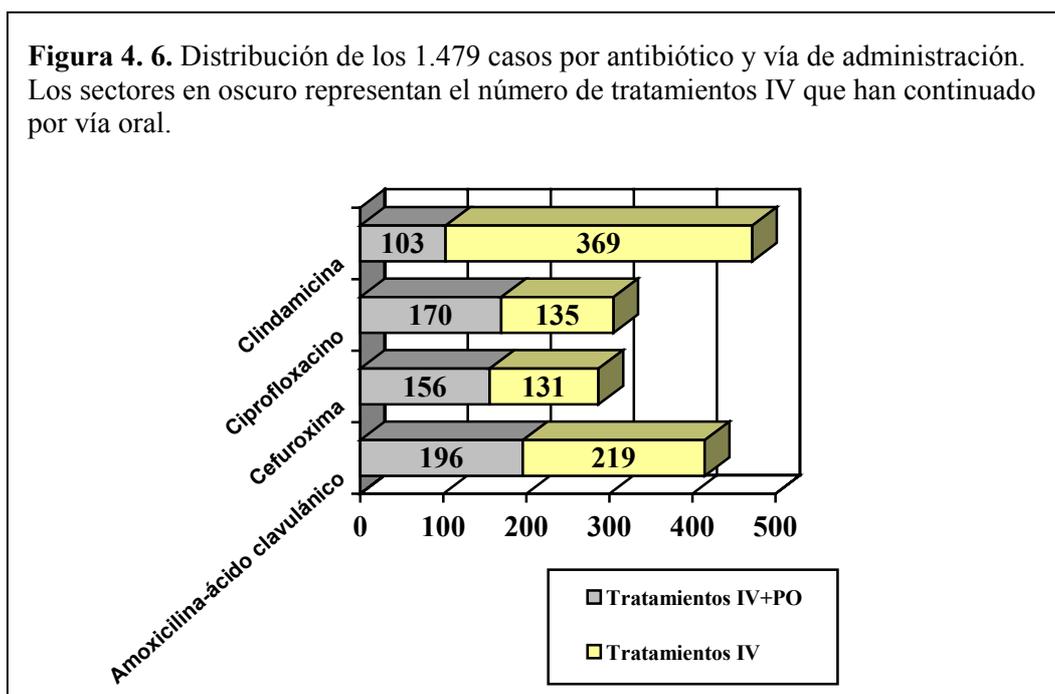
EXITUS	GRUPO				TOTAL	
	Control		Intervención		N	%
	N	%	N	%		
NO	675	91,3%	675	91,2%	1.350	91,3%
SÍ	64	8,7%	65	8,8%	129	8,7%
Total	739	100,0%	740	100,0%	1.479	100,0%

Tabla 4. 14. Fallecimientos por antibiótico y grupo (1.479 casos)

ANTIBIOTICO	FALLECIMIENTO POR GRUPO				TOTAL		Probabilidad
	Control		Intervención		N	%	
	N	%	N	%			
Amoxicilina-ácido clavulánico	15/ 203	7,4	17/ 212	8,0	32/ 415	7,7	0,995
Cefuroxima	14/ 136	10,3	11/ 151	7,3	25/ 287	8,7	0,488
Ciprofloxacino	10/ 132	7,6	17/ 173	9,8	27/ 305	8,9	0,630
Clindamicina	25/ 268	9,3	20/ 204	9,8	45/ 472	9,5	0,987

4.1.7. Terapia secuencial. Antibióticos

De los 1.479 tratamientos que se inician por vía intravenosa con los cuatro antibióticos, 625 (42,26%) continúan por vía oral. La distribución por antibióticos aparece en la figura 4.6.



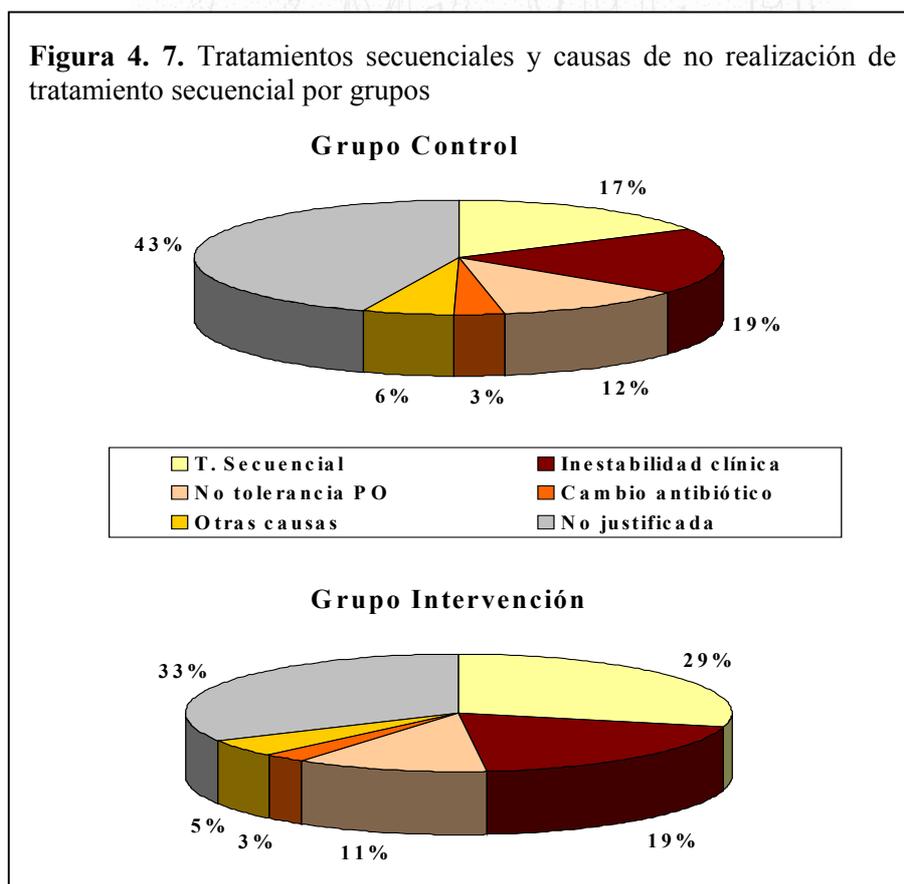
De los 1.479 casos estudiados, 336 (22,7%) son tratamientos secuenciales al cuarto día de inicio de la terapia IV, es decir, cumplían los requisitos establecidos para poder pasar a tratamiento por vía oral (fiebre en descenso, capacidad de absorción oral intacta, mejoría en los signos y síntomas de la infección y no necesidad clínica para continuar el antibiótico IV). La distribución de los tratamientos secuenciales por grupo y antibiótico en el total de pacientes se recoge en la tabla 4.15.

Se observa que excepto para el antibiótico ciprofloxacino, el porcentaje de tratamientos secuenciales se ha incrementado de forma significativa respecto al control.

Tabla 4. 15. Tratamientos secuenciales por antibiótico y grupo (1.479 casos)

TRATAMIENTOS SECUENCIALES SEGÚN ANTIBIÓTICO	GRUPO				TOTAL		Probabilidad
	Control N	%	Intervención N	%	N	%	
Amoxicilina-ácido clavulánico	29 / 203	14,3	73 / 212	34,4	102 / 415	24,6	0,000
Cefuroxima	27 / 136	19,9	46 / 151	30,5	73 / 287	25,4	0,054
Ciprofloxacino	52 / 132	39,4	60 / 173	34,7	112 / 305	36,7	0,398
Clindamicina	15 / 268	5,6	34 / 204	16,7	49 / 472	10,4	0,000
Total	123 / 739	16,6	213 / 740	28,8	336 / 1479	22,7	

Los 1.143 casos restantes (77,3%) fueron no secuenciales por diversas causas. La distribución de los pacientes en función de las causas para no realizar tratamiento secuencial se representa en la figura 4.7.



Al analizar las causas por las que no se ha realizado tratamiento secuencial encontramos que en un 24,8% de los casos el paciente presentaba inestabilidad clínica al tercer día de tratamiento, en un 15% intolerancia para la administración por vía oral, en un 3,6% se producía un cambio de antibiótico al tercer día del inicio y un 6,8% de los casos correspondía a otras causas (suspensión del antibiótico o muerte del paciente entre otras). En un 49,8% de los casos no se ha encontrado justificación alguna para la continuación del tratamiento IV después del tercer día del inicio.

4.1.8. Efectos adversos del tratamiento

En el estudio también se ha considerado la posibilidad de la aparición de algún efecto adverso relacionado con el tratamiento. Así, de los 1.479 casos estudiados, un 22,2% (329 casos) experimentaban algún efecto adverso asociado al tratamiento antibiótico. No se ha encontrado diferencia estadísticamente significativa respecto a su incidencia entre los grupos control e intervención cuando se analiza la totalidad de pacientes que experimentaba algún efecto adverso ($p=0,813$) (tabla 4.16).

Tabla 4. 16. Efectos adversos totales por grupo para los 1.479 casos

EFECTOS ADVERSOS TOTALES	GRUPO				TOTAL	
	Control		Intervención		N	%
	N	%	N	%		
NO	577	78,1%	573	77,4%	1.150	77,8%
SÍ	162	21,9%	167	22,6%	329	22,2%
Total	739	100,0%	740	100,0%	1.479	100,0%

Los pacientes que presentaban efectos adversos asociados a la vía intravenosa se recogen en la tabla 4.17. La incidencia de efectos adversos relacionados con la administración IV es similar entre ambos grupos ($p=0,857$).

El 20,6% de los pacientes han presentado algún efecto adverso asociado al tratamiento intravenoso, siendo las reacciones más frecuentes las de tipo local (flebitis, extravasación,...) con una incidencia de 17,1% (253/1.479 pacientes), seguidas por los

efectos adversos gastrointestinales (3,4%; 50/1.479 pacientes), la sobreinfección por *C. difficile* (0,8%; 12/1.479 casos) y las reacciones de hipersensibilidad (0,7%; 10/1.479 casos).

Tabla 4. 17. Efectos adversos asociados al tratamiento intravenoso (1.479 pacientes)

EFECTOS ADVERSOS IV	GRUPO				TOTAL	
	Control		Intervención		N	%
	N	%	N	%		
NO	589	79,7%	586	79,2%	1.175	79,4%
SÍ	150	20,3%	154	20,8%	304	20,6%
Total	739	100,0	740	100,0%	1.479	100,0%

La distribución de los diferentes efectos adversos por grupo aparece en la tabla 4.18.

Tabla 4. 18. Tipos de efectos adversos asociados al tratamiento IV por grupo (1.479 casos)

TIPO EFECTOS ADVERSOS IV	GRUPO				TOTAL	
	Control		Intervención		N	(%)
	N	(%)	N	(%)		
Flebitis	121	(16,4%)	132	(17,8%)	253	(17,1%)
Diarrea	22	(3%)	28	(3,8%)	50	(3,4%)
Sobreinfección <i>C. difficile</i>	11	(1,5%)	1	(0,1%)	12	(0,8%)
Hipersensibilidad	7	(0,9%)	3	(0,4%)	10	(0,7%)
Total pacientes por grupo	739		740		1.479	

De todos los casos en los que hay continuación de tratamiento por vía oral (625 tratamientos), únicamente un 5,1% ha presentado algún efecto adverso asociado a esta vía de administración, siendo las reacciones de tipo gastrointestinal las más frecuentes (4,2%; 26/625 casos), seguidas por las de hipersensibilidad (0,6%; 4/625 pacientes). La incidencia de efectos adversos asociados a la vía oral también se ha distribuido de forma homogénea entre los grupos control e intervención ($p=1,000$) tal como se observa en la tabla 4.19.

Tabla 4. 19. Efectos adversos asociados al tratamiento oral (1.479 casos)

EFECTOS ADVERSOS PO	GRUPO				TOTAL	
	Control		Intervención		N	%
	N	%	N	%		
NO	237	94,8%	356	94,9%	594	94,9%
SÍ	13	5,2%	19	5,1%	32	5,1%
Total	250	100,0%	375	100,0%	625	100,0%

La tabla 4.20 refleja la distribución de los distintos tipos de efectos adversos asociados a la vía oral.

Tabla 4. 20. Tipos de efectos adversos asociados al tratamiento PO por grupo (1.479 casos)

TIPO EFECTOS ADVERSOS PO	GRUPO				TOTAL	
	Control		Intervención		N	%
	N	(%)	N	(%)		
Diarrea	10	(4,0%)	16	(4,3%)	26	(4,2%)
Hipersensibilidad	2	(0,8%)	2	(0,5%)	4	(0,6%)
Sobreinfección <i>C. difficile</i>	1	(0,4%)	1	(0,3%)	2	(0,3%)
Total pacientes por grupo	250		375		625	

Tampoco se han obtenido diferencias significativas entre ambos grupos al analizar separadamente los efectos adversos totales asociados a cada antibiótico, excepto para el antibiótico cefuroxima que ha presentado una mayor incidencia de efectos adversos en el grupo de intervención. Los resultados aparecen recogidos en la tabla 4.21.

Tabla 4. 21. Efectos adversos totales por antibiótico y grupo para los 1.479 pacientes

EFECTOS ADVERSOS TOTALES	GRUPO				TOTAL		Probabilidad
	Control		Intervención		N	%	
	N	%	N	%			
Amoxicilina- ácido clavulánico	25 / 203	12,3	20 / 212	9,4	45 / 415	10,8	0,432
Cefuroxima	25 / 136	18,4	47 / 151	31,1	72 / 287	25,1	0,019 *
Ciprofloxacino	27 / 132	20,5	46 / 173	26,6	73 / 305	23,9	0,268
Clindamicina	85 / 268	31,7	54 / 204	26,5	139 / 472	29,4	0,256
Total	162 / 739	21,9	167 / 740	22,6	329 / 1.479	22,2	0,813

Se observa que la diferencia aparecida en la incidencia de efectos adversos totales para cefuroxima se debe a la presencia de un mayor número de efectos adversos asociados a la vía IV (tabla 4.22), mientras que no aparecen diferencias en los tres antibióticos restantes.

Tabla 4. 22. Efectos adversos asociados a la vía IV por antibiótico y grupo (1.479 casos)

EFECTOS ADVERSOS IV	GRUPO				TOTAL		Probabilidad
	Control		Intervención		N	%	
	N	%	N	%			
Amoxicilina-ácido clavulánico	20 / 203	9,9	14 / 214	6,6	34 / 417	8,2	0,304
Cefuroxima	24 / 136	17,6	46 / 151	30,5	70 / 287	24,4	0,017 *
Ciprofloxacino	23 / 132	17,4	43 / 173	24,9	66 / 305	21,6	0,155
Clindamicina	83 / 268	31,0	51 / 204	25,0	134 / 472	28,4	0,186
Total	150 / 739	20,3	154 / 740	20,8	304 / 1.479	20,6	0,857

Al analizar la toxicidad asociada a la administración oral tampoco se ha observado un comportamiento diferente entre los grupos control e intervención, datos que se recogen en la tabla 4.23.

Tabla 4. 23. Efectos adversos asociados a la vía PO por antibiótico y grupo (1.479 casos)

EFECTOS ADVERSOS PO	GRUPO				TOTAL		Probabilidad
	Control		Intervención		N	%	
	N	%	N	%			
Amoxicilina-ácido clavulánico	5 / 81	6,2	6 / 115	5,2	11 / 196	5,6	1,000
Cefuroxima	1 / 67	1,5	2 / 89	2,2	3 / 156	1,9	1,000
Ciprofloxacino	4 / 71	5,6	5 / 100	5,0	9 / 171	5,3	1,000
Clindamicina	3 / 31	9,7	6 / 71	8,5	9 / 103	8,7	1,000
Total	13 / 250	5,2	19 / 375	5,1	32 / 625	5,1	1,000

Por otra parte si se comparan los tratamientos secuenciales se observa que un 10,1% de los pacientes (34/336) presentan algún efecto adverso asociado a la vía IV frente a un número significativamente mayor, 270/1.143 casos (23,6%), en los tratamientos no secuenciales, $p=0,000$.

En cuanto la incidencia de pacientes con algún efecto adverso asociado a la administración oral, ésta ha sido de un 4,7% (16/336) para los tratamientos secuenciales, significativamente mayor que la observada en los no secuenciales (1,4%; 16/1.143), $p=0,000$.

A pesar de estos datos, al analizar el porcentaje de pacientes que presentan algún tipo de efecto adverso se observa que la aparición de estos fue mayor en los tratamientos no secuenciales 24,5% (280/1.143) que en los secuenciales 14,6% (49/336), $p=0,000$.



4.2. Influencia de la intervención en la terapia secuencial

4.2.1. Selección de pacientes candidatos

Para evaluar el impacto que presenta la intervención en la utilización de una pauta de terapia secuencial se han seleccionado únicamente aquellos pacientes estudiados que en el momento de la intervención eran candidatos a tratamiento secuencial, es decir, los pacientes que al tercer día de inicio del tratamiento IV estaban estables clínicamente, presentaban una adecuada tolerancia por vía oral y continuaban con alguno de los cuatro antibióticos en estudio.

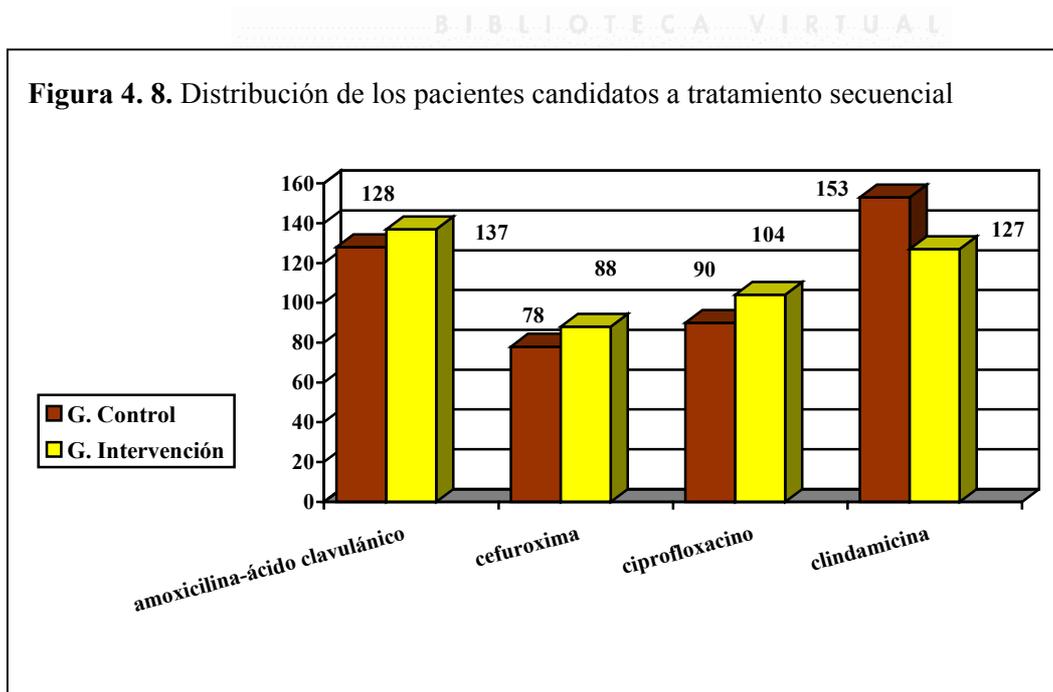
Se han excluido en el análisis de la secuenciación aquellos pacientes que presentaban una causa justificada para no realizar el paso a vía oral en el momento de la intervención.

De los 1.479 pacientes incluidos en el estudio 905 cumplen estos requisitos, siendo, por tanto, posibles candidatos a realizar tratamiento secuencial. La homogeneidad entre los grupos observada en el conjunto de pacientes también se confirma para los 905 candidatos a terapia secuencial. La edad media de los pacientes es similar entre los grupos: 58,9 años (IC 95% 57,0-60,9) en el control frente a 58,9 años (IC 95% 57,0-60,7) en el grupo de intervención ($p=0,957$). Según el pronóstico de la enfermedad de base, el 74,2% de los pacientes del grupo control y el 79,2% del grupo intervención presentaban una expectativa de vida superior a 5 años ($p=0,23$), mientras que la puntuación media de la escala de gravedad obtenida fue 5,0 (IC 95% 4,7-5,4) en el control frente a 5,3 (IC 95% 4,9-5,6) en el grupo intervención, $p=0,28$. El 88% de los pacientes en cada grupo presentaban un índice de gravedad entre 0 y 9.

La tabla 4.24 recoge la distribución de los pacientes candidatos por antibiótico y grupo (figura 4.8), mientras que los tratamientos intravenosos que han sido continuados por vía oral distribuidos por antibiótico y grupo aparecen en la tabla 4.25.

Tabla 4. 24. Distribución de los 905 pacientes candidatos a tratamiento secuencial por antibiótico y grupo

ANTIBIOTICO	GRUPO				TOTAL	
	Control		Intervención		N	%
	N	%	N	%		
Amoxicilina-ácido clavulánico	128	(28,5%)	137	(30,0%)	265	(29,3%)
Cefuroxima	78	(17,4%)	88	(19,3%)	166	(18,3%)
Ciprofloxacino	90	(20,0%)	104	(22,8%)	194	(21,4%)
Clindamicina	153	(34,1%)	127	(27,9%)	280	(30,9%)
Total	449	(100,0%)	456	(100,0%)	905	(100,0%)



Los pacientes candidatos a terapia secuencial se han distribuido homogéneamente entre los grupos y antibióticos. Los antibióticos clindamicina y amoxicilina-ácido clavulánico han presentado el mayor número de candidatos a realizar terapia secuencial. Por otra parte el grupo de intervención ha presentado una proporción significativamente mayor de tratamientos continuados por vía oral, fundamentalmente debido al incremento producido con amoxicilina-ácido clavulánico y clindamicina.

Tabla 4. 25. Distribución de los tratamientos con continuación PO por antibiótico y grupo

TRATAMIENTOS PO	GRUPO				TOTAL		Probabilidad
	Control		Intervención		N	%	
	N	%	N	%			
Amoxicilina-ácido clavulánico	67 / 128	52,3%	100 / 137	73,0%	167 / 265	63,0%	0,001
Cefuroxima axetilo	55 / 78	70,5%	70 / 88	79,5%	125 / 166	75,3%	0,178
Ciprofloxacino	62 / 90	68,9%	80 / 104	76,0%	142 / 194	72,7%	0,307
Clindamicina	26 / 153	17,0%	62 / 127	48,8%	88 / 280	31,4%	0,000
Total	210 / 449	46,8%	312 / 456	68,4%	522 / 905	57,7%	

4.2.2. Cumplimiento de la terapia secuencial por antibiótico

De los 905 pacientes candidatos a realizar tratamiento secuencial, en el grupo de intervención se ha realizado el paso a terapia oral al cuarto día de tratamiento en 213 pacientes (46,7%) frente a 123 (27,4%) del grupo control ($p < 0,0001$). La intervención ha inducido un incremento significativo, dos veces superior respecto al control, de los tratamientos secuenciales.

El aumento de los tratamientos secuenciales obtenido con la intervención farmacéutica ha sido significativo para tres de los cuatro antibióticos estudiados: amoxicilina-ácido clavulánico, cefuroxima y clindamicina. Por el contrario no se han observado diferencias estadísticamente significativas para ciprofloxacino. Los tratamientos secuenciales por antibiótico y grupo se recogen en la tabla 4.26.

Tabla 4. 26. Cumplimiento de la terapia secuencial por antibiótico y grupo

TRATAMIENTOS SECUENCIALES POR ANTIBIOTICO	GRUPO				Total		Probabilidad
	Control		Intervención		N	%	
	N	%	N	%			
amoxicilina-ácido clavulánico	29 / 128	22,7	73 / 137	53,3	102 / 265	38,5	0,000
cefuroxima	27 / 78	34,6	46 / 88	52,3	73 / 166	44,0	0,033
ciprofloxacino	52 / 90	57,8	60 / 104	57,7	112 / 194	57,7	1,000
clindamicina	15 / 153	9,8	34 / 127	26,8	49 / 280	17,5	0,000
Total	123 / 449	27,4	213 / 456	46,7	336 / 905	37,1	

4.2.3. Cumplimiento de la terapia secuencial por servicios

Analizando el impacto que ha tenido la intervención farmacéutica en los distintos servicios en los que se intervino se observa que Medicina Interna ($p=0,009$), Cirugía General ($p=0,000$) y Ginecología ($p=0,000$) incrementaban significativamente el número de tratamientos secuenciales con la intervención. Estos resultados se recogen en la tabla 4.27.

Tabla 4. 27. Cumplimiento de la terapia secuencial por servicio

TRATAMIENTO SECUENCIAL POR SERVICIO	GRUPO				TOTAL		Probabilidad
	Control N	%	Intervención N	%	N	%	
Medicina Interna	50/ 142	35,2	63/ 121	52,1	113/ 263	43,0	0,009 *
Cirugía General	11/ 72	15,3	40/ 84	47,6	51/ 156	32,7	0,000 *
Ginecología	1/ 19	5,3	10/ 15	66,7	11/ 34	32,4	0,000 *
Otorrinolaringología	13/ 65	20,0	19/ 57	33,3	32/ 122	26,2	0,143
Neumología	10/ 37	27,0	19/ 42	45,2	29/ 79	36,7	0,149
Geriatría	7/ 27	25,9	8/ 29	27,6	15/ 56	26,8	1,000
Urología	16/ 25	64,0	15/ 28	53,6	31/ 53	58,5	0,624

4.2.4. Cumplimiento de la terapia secuencial por tipo de infección

Los antibióticos estudiados se utilizaban con finalidad terapéutica o en pautas de profilaxis. Los resultados observados no expresan un comportamiento diferente respecto a la utilización de la terapia secuencial en función de que el antibiótico sea usado en pautas de profilaxis o de tratamiento (tabla 4.28), obteniéndose con la intervención un incremento significativo de los tratamientos secuenciales en ambos casos.

Tabla 4. 28. Tratamientos secuenciales según indicación (profilaxis/ tratamiento)

INDICACION	GRUPO				TOTAL		Probabilidad
	Control		Intervención		N	%	
	N	%	N	%	N	%	
Profilaxis	13/ 66	19,7	35/ 88	39,8	48/ 154	31,2	0,000 *
Tratamiento	110/ 383	28,7	178/ 368	48,4	288/ 751	38,3	0,013 *

La tabla 4.29 recoge la incidencia de tratamientos secuenciales en los grupos control e intervención según el tipo de infección.

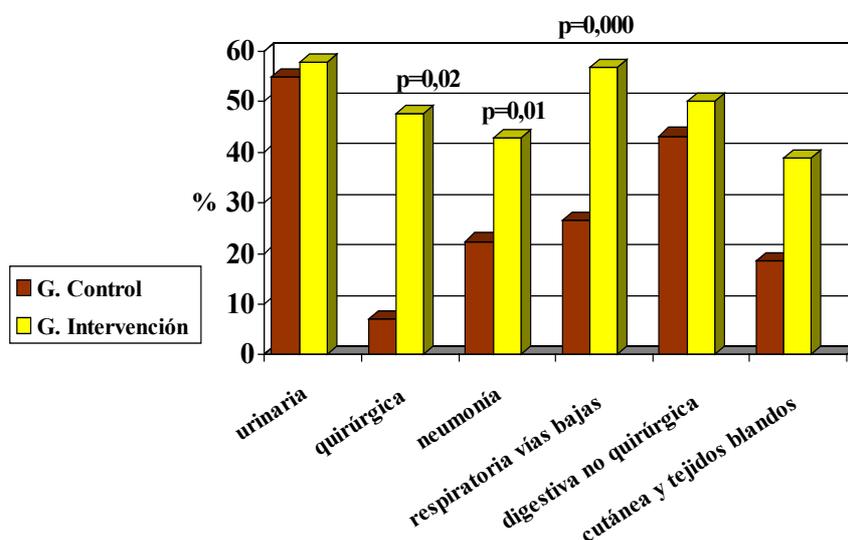
Tabla 4. 29. Cumplimiento de la terapia secuencial por tipo de infección y grupo

INFECCION	GRUPO				TOTAL		Probabilidad
	Control		Intervención		N	%	
	N	%	N	%	N	%	
URINARIA	23 / 42	54,8	26 / 45	57,8	49 / 87	56,3	0,946
QUIRURGICA	1 / 14	7,1	10 / 21	47,6	11 / 35	31,4	0,020 *
NEUMONIA	17 / 76	22,4	36 / 84	42,9	53 / 160	33,1	0,010 *
RESPIRATORIA DE VIAS BAJAS	25 / 94	26,6	42 / 74	56,8	67 / 168	39,9	0,000 *
TUBERCULOSIS	0 / 1	0	0 / 3	0	0 / 4	0	
BACTERIEMIA PRIMARIA	1 / 2	50,0	2 / 4	50,0	3 / 6	50,0	1,000
BACTERIEMIA SECUNDARIA	4 / 17	23,5	6 / 11	54,5	10 / 28	35,7	0,204
APARATO DIGESTIVO NO QUIRURGICA	16 / 37	43,2	13 / 26	50,0	29 / 63	46,0	0,785
APARATO GENITAL	2 / 9	22,2	4 / 9	44,4	6 / 18	33,3	0,617
CUTANEA Y TEJIDOS BLANDOS	5 / 27	18,5	14 / 36	38,9	19 / 63	30,2	0,143
OSEA Y DE ARTICULACIONES	1 / 3	33,3	2 / 11	18,2	3 / 14	21,4	1,000
OCULAR	0 / 2	0			0 / 2	0	
DE OIDO	1 / 2	50,0	2 / 2	100,0	3 / 4	75,0	1,000
DE VIAS NAALES	1 / 4	25,0	0 / 2	0	1 / 6	16,7	1,000
FARINGEA	4 / 15	26,7	6 / 9	66,7	10 / 24	41,7	0,134
BOCA	1 / 12	8,3	0 / 5	0	1 / 17	5,9	1,000

INFECCION (Continuación)	GRUPO				TOTAL		Probabilidad
	Control		Intervención		N	%	
	N	%	N	%	N	%	
SISTEMA CARDIOVASCULAR	0 / 2	0	0 / 2	0	0 / 4	0	
SISTEMA NERVIOSO CENTRAL			0 / 1	0	0 / 1	0	
PROFILAXIS CIRUGIA PLASTICA			6 / 7	85,7	6 / 7	85,7	
TRATAMIENTO EMPIRICO EN CIRUGIA SUCIA TRAUMATOLOGICA			2 / 5	40,0	2 / 5	40,0	
PROFILAXIS CIRUGIA SUCIA ORL	5 / 26	19,2	10 / 33	30,3	15 / 59	25,4	0,504
TRATAMIENTO EMPIRICO CIRUGIA SUCIA GASTROINTESTINAL	4 / 21	19,0	11 / 23	47,8	15 / 44	34,1	0,112
PROFILAXIS CIRUGIA GASTRICA-VIAS BILIARES	1 / 9	11,1	5 / 10	50,0	6 / 19	31,6	0,185
PROFILAXIS CIRUGIA UROLOGICA	2 / 4	50,0	1 / 3	33,3	3 / 7	42,9	1,000
LOCALIZACION SIN ESPECIFICAR	4 / 12	33,3	5 / 6	83,3	9 / 18	50,0	0,134
TRATAMIENTO EMPIRICO/ INFECCION NO CONFIRMADA	5 / 16	31,3	9 / 19	47,4	14 / 35	40,0	0,533

Las dos infecciones que incluyen un mayor número de pacientes y en las que el impacto de la intervención ha conseguido un incremento significativo de la utilización de la terapia secuencial son la infección respiratoria de vías bajas y la neumonía.

La figura 4.9 recoge la distribución por grupos de las infecciones que han presentado un mayor número de casos.

Figura 4. 9. Porcentaje de cumplimiento del tratamiento secuencial por tipo de infección y grupo

4.2.5. Análisis de la eficacia del tratamiento

El análisis de la eficacia terapéutica se ha comprobado mediante la valoración del éxito de tratamiento comparando la respuesta obtenida en los grupos control e intervención. Se ha estimado para los 905 pacientes de forma global y desglosada según el antibiótico utilizado. No se ha encontrado diferencia entre los grupos respecto al éxito terapéutico obtenido ($p=0,68$) (tabla 4.30).

Tabla 4. 30. Éxito terapéutico por grupo (905 pacientes candidatos)

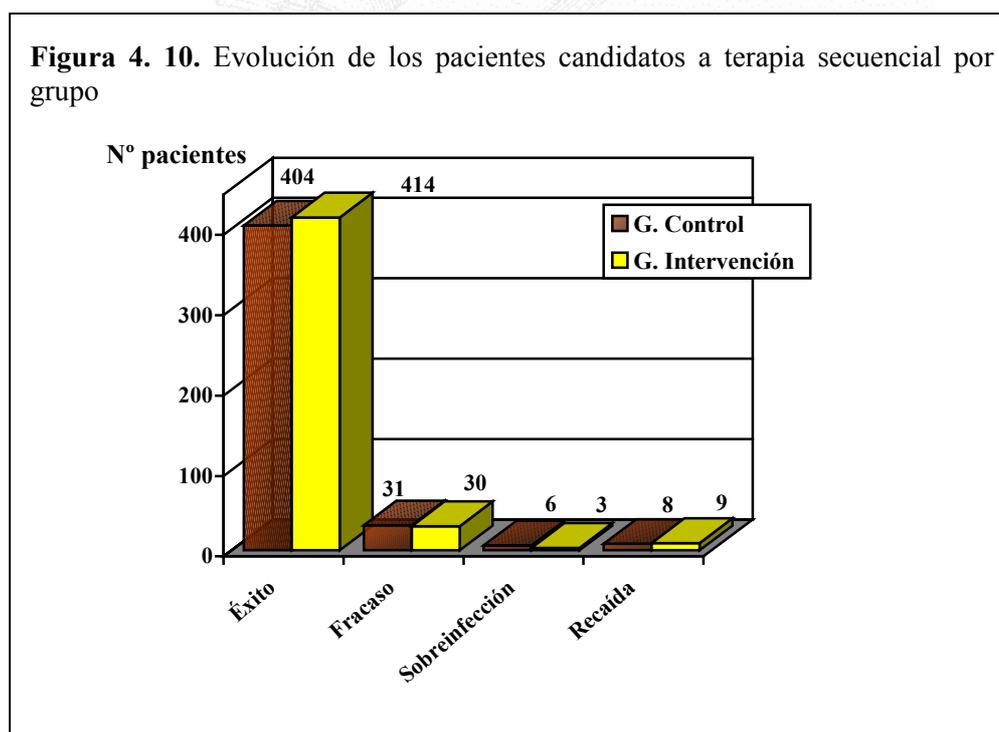
ÉXITO TERAPEUTICO	GRUPO				TOTAL	
	Control		Intervención		N	%
	N	%	N	%		
Sí	404	(90,0%)	414	(90,8%)	818	(90,4%)
No	45	(10,0%)	42	(9,2%)	87	(9,6%)
Total	449	(100%)	456	(100%)	905	(100%)

La tabla 4.31 recoge el éxito del tratamiento por antibiótico y grupo.

Tabla 4. 31. Éxito terapéutico por antibiótico y grupo en los pacientes 905 pacientes

ANTIBIOTICO	ÉXITO POR GRUPO				TOTAL		Probabilidad
	Control		Intervención		N	%	
	N	%	N	%			
Amoxicilina-ácido clavulánico	119/ 128	93,0	131/ 137	95,6	250/ 265	94,3	0,504
Cefuroxima	70/ 78	89,7	82/ 88	93,2	152/ 166	91,6	0,606
Ciprofloxacino	78/ 90	86,7	87/ 104	83,7	165/ 194	85,1	0,700
Clindamicina	137/ 153	89,5	114/ 127	89,8	251/ 280	89,6	1,000

La evolución de los pacientes por grupo según las cuatro categorías establecidas en el estudio se recoge en la figura 4.10. Ambos grupos se han mostrado similares respecto a la respuesta al tratamiento antibiótico ($p=0,767$).



En lo que se refiere al éxito terapéutico, también se han comparado los tratamientos secuenciales frente a los no secuenciales por si presentaban un comportamiento diferente. Los resultados por antibiótico se recogen en la tabla 4.32.

Tabla 4. 32. Éxito terapéutico por tratamiento secuencial / no secuencial (905 pacientes)

ANTIBIOTICO	ÉXITO POR TIPO DE TRATAMIENTO				TOTAL		Probabilidad
	Secuencial		No Secuencial		N	%	
	N	%	N	%			
Amoxicilina-ácido clavulánico	100/ 102	98,0	150/ 163	92,0	250/ 265	94,3	0,074
Cefuroxima	68/ 73	93,2	84/ 93	90,3	152/ 166	91,6	0,712
Ciprofloxacino	102/ 112	91,1	63/ 82	83,7	165/ 194	85,1	0,011
Clindamicina	43/ 49	87,8	208/ 231	90,0	251/ 280	89,6	0,826
Total	313/ 336	93,2	505/ 569	88,8	818/ 905	90,4	0,040

El éxito terapéutico también se ha estudiado en las dos infecciones mayoritarias - neumonía e infección respiratoria de vías bajas - en las que se incrementaba significativamente el porcentaje de tratamientos secuenciales, no obteniéndose diferencias entre los grupos. Para la neumonía se ha obtenido un porcentaje de éxito del 88,2% en el control y un 89,3% en el grupo intervención, $p=1,0$, mientras que para la infección respiratoria los porcentajes son del 93,6% y 95,9% respectivamente, $p=0,73$.

También se ha analizado el porcentaje de fallecimientos entre ambos grupos por antibiótico quedando reflejado en la tabla 4.33. Como puede observarse la incidencia de *exitus* es baja y similar en los grupos control e intervención para los cuatro antibióticos estudiados. Hay que recordar que tal como se estableció en el apartado de métodos cualquier fallecimiento producido durante el tratamiento fue considerado como fracaso terapéutico debido a que en tal caso el paciente no completaba el tratamiento antibiótico, a pesar de que una parte de los fallecimientos se debieron a la propia enfermedad de base del paciente y no pudieron considerarse causados por la propia infección.

Tabla 4. 33. *Exitus* por antibiótico y grupo en los 905 pacientes candidatos

ANTIBIOTICO	FALLECIMIENTO POR GRUPO				TOTAL		Probabilidad
	Control		Intervención		N	%	
	N	%	N	%			
Amoxicilina-ácido clavulánico	3/ 128	2,3	1/ 137	0,7	4/ 265	1,5	0,567
Cefuroxima	1/ 78	1,3	1/ 88	1,1	2/ 166	1,2	1,000
Ciprofloxacino	3/ 90	3,3	3/ 104	2,9	6/ 194	3,1	1,000
Clindamicina	4/153	2,6	4/ 127	3,1	8/ 280	2,9	1,000
Total	11/ 449	2,4	9/ 456	2,0	20/ 905	2,2	0,794

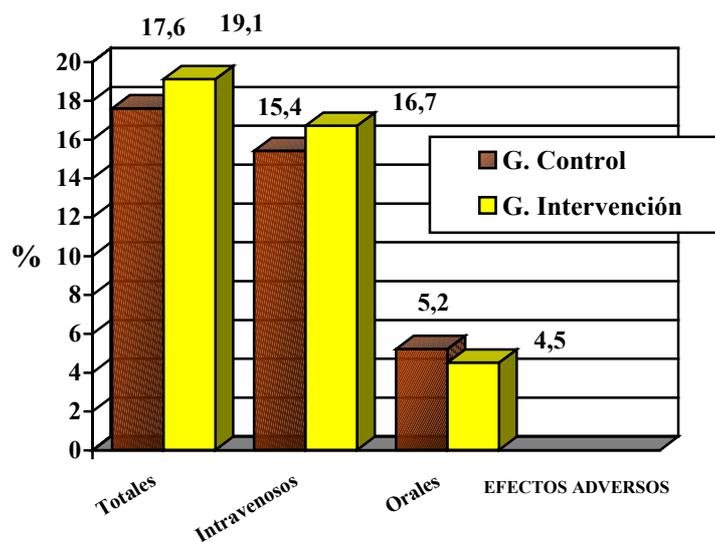
4.2.6. Efectos adversos

Al analizar los efectos adversos por grupo que presentaban los 905 pacientes candidatos a terapia secuencial no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre el total de pacientes que presentaban algún efecto adverso ($p=0,623$). Tampoco se obtienen diferencias al analizar separadamente la incidencia de pacientes con efectos adversos asociados a la administración intravenosa ($p=0,658$) u oral ($p=0,853$). Los resultados obtenidos se recogen en la figura 4.11.

Los diferentes tipos de efectos adversos asociados al tratamiento IV y al tratamiento PO aparecen en las tablas 4.34 y 4.35.

Figura 4. 11. Pacientes con algún efecto adverso por grupo (905 pacientes)

EFECTOS ADVERSOS	GRUPO		TOTAL
	Control	Intervención	
TOTALES	79/ 449	87/ 456	166/ 905
INTRAVENOSOS	69/ 449	76/ 456	145/ 905
ORALES	11/ 210	14/ 312	25/ 522

**Tabla 4. 34.** Tipos de efectos adversos asociados a la vía IV (905 pacientes)

TIPO EFECTOS ADVERSOS IV	GRUPO				TOTAL	
	Control		Intervención		N	(%)
	N	(%)	N	(%)		
Flebitis	62	(13,8%)	69	(15,1%)	131	(14,5%)
Diarrea	6	(1,3%)	7	(1,5%)	13	(1,4%)
Sobreinfección <i>C. difficile</i>	2	(0,4%)	0	(0,0%)	2	(0,2%)
Hipersensibilidad	2	(0,4%)	2	(0,4%)	4	(0,4%)
Total efectos adversos	72	449 (16,0%)	78	456 (17,1%)	150	905 (16,6%)

Tabla 4. 35. Tipos de efectos adversos asociados a la vía PO (905 pacientes)

TIPO EFECTOS ADVERSOS PO	GRUPO				TOTAL	
	Control		Intervención		N	(%)
	N	(%)	N	(%)		
Diarrea	8	(3,8%)	12	(3,8%)	20	(3,8%)
Hipersensibilidad	2	(0,9%)	1	(0,3%)	3	(0,6%)
Sobreinfección <i>C. difficile</i>	1	(0,5%)	1	(0,3%)	2	(0,4%)
Total efectos adversos	11/ 210	(5,2%)	14/ 312	(4,5%)	25/ 522	(4,8%)

Al analizar los pacientes que presentaban algún efecto adverso relacionado con la administración de los distintos antibióticos tampoco se encuentra un comportamiento significativamente diferente entre los grupos estudiados. Las tablas 4.36, 4.37 y 4.38 recogen la incidencia de pacientes que han presentado algún tipo de efectos adversos, aquellos pacientes con efectos adversos asociados a la administración intravenosa y a la vía de administración oral, respectivamente.

Tabla 4. 36. Pacientes con efectos adversos totales por antibiótico y grupo (905 pacientes)

EFECTOS ADVERSOS TOTALES	GRUPO				TOTAL		probabilidad
	Control		Intervención		N	%	
	N	%	N	%			
Amoxicilina-ácido clavulánico	17 / 128	13,3	11 / 137	8,0	28 / 265	10,6	0,234
Cefuroxima	13 / 78	16,7	26 / 88	29,5	39 / 166	23,5	0,077
Ciprofloxacino	16 / 90	17,8	25 / 104	24,0	41 / 194	21,1	0,374
Clindamicina	33 / 153	21,6	25 / 127	19,7	58 / 280	20,7	0,811
Total	79 / 449	17,6	87 / 456	19,1	166 / 905	18,3	0,623

La mayor incidencia de pacientes con algún efecto adverso corresponde a cefuroxima (23,5%), siendo amoxicilina-ácido clavulánico el antibiótico que presenta menor incidencia (10,6%) de efectos adversos.

En cuanto a la toxicidad asociada a la administración intravenosa, esta es superior para cefuroxima mientras que amoxicilina-ácido clavulánico aparece como el antibiótico con

menor incidencia de pacientes con efectos adversos asociados a esta vía de administración.

Tabla 4. 37. Pacientes con efectos adversos asociados a la vía IV por antibiótico y grupo

EFECTOS ADVERSOS INTRAVENOSOS	GRUPO				TOTAL		probabilidad
	Control		Intervención		N	%	
	N	%	N	%			
Amoxicilina-ácido clavulánico	12 / 128	9,4	5 / 137	3,6	17 / 265	6,4	0,099
Cefuroxima	12 / 78	15,4	26 / 88	29,5	38 / 166	22,9	0,047 *
Ciprofloxacino	13 / 90	14,4	23 / 104	22,1	36 / 194	18,6	0,236
Clindamicina	32 / 153	20,9	22 / 127	17,3	54 / 280	19,3	0,544
Total	69 / 449	15,4	76 / 456	16,7	145 / 905	16,0	0,658

Tabla 4. 38. Pacientes con efectos adversos asociados a la vía PO por antibiótico y grupo

EFECTOS ADVERSOS ORALES	GRUPO				TOTAL		probabilidad
	Control		Intervención		N	%	
	N	%	N	%			
Amoxicilina-ácido clavulánico	5 / 67	7,5	6 / 100	6,0	11 / 167	6,6	0,956
Cefuroxima	1 / 55	1,8	1 / 70	1,4	2 / 125	1,6	1,000
Ciprofloxacino	3 / 62	4,8	2 / 80	2,5	5 / 142	3,5	0,771
Clindamicina	2 / 26	7,7	5 / 62	8,1	7 / 88	8,0	1,000
Total	11 / 210	5,2	14 / 312	4,5	25 / 522	4,8	0,853

Respecto a la toxicidad asociada a la administración por vía oral la mayor incidencia ha correspondido a clindamicina, siendo el antibiótico cefuroxima el que presenta menor número de casos con efectos adversos asociados a esta vía de administración.

Se han analizado los diferentes tipos de efectos adversos por antibiótico, distinguiendo aquellos que se relacionaban con la administración oral y los asociados a la administración intravenosa, efectos que se recogen en las tablas 4.39, 4.40, 4.41 y 4.42.

Tabla 4. 39. Tipos de efectos adversos para amoxicilina-ácido clavulánico (905 pacientes)

TIPO EFECTOS ADVERSOS Amoxicilina-ácido clavulánico	GRUPO		TOTAL		probabilidad
	Control N (%)	Intervención N (%)	N (%)	N (%)	
<i>Asociados a la vía IV</i>					
Flebitis	12 (9,4%)	4 (2,9%)	16 (6,0%)		
Diarrea	0 (0,0%)	1 (0,7%)	1 (0,4%)		
Total efectos adversos IV	12/ 128 (9,4%)	5/ 137 (3,6%)	17/ 265 (6,4%)		0,057
<i>Asociados a la vía PO</i>					
Diarrea	5 (7,5%)	5 (5,0%)	10 (6,0%)		
Hipersensibilidad	0 (0,0%)	1 (1,0%)	1 (0,6%)		
Total efectos adversos PO	5/ 67 (7,5%)	6/ 100 (6,0%)	11/ 167 (6,6%)		0,581

Tabla 4. 40. Tipo de efectos adversos para cefuroxima (905 pacientes)

TIPO EFECTOS ADVERSOS Cefuroxima	GRUPO		TOTAL		probabilidad
	Control N (%)	Intervención N (%)	N (%)	N (%)	
<i>Asociados a la vía IV</i>					
Flebitis	12 (15,4%)	25 (28,4%)	37 (22,3%)		
Hipersensibilidad	0 (0,0%)	2 (2,2%)	2 (1,2%)		
Total efectos adversos IV	12/ 78 (15,4%)	27/ 88 (30,6%)	39/166 (23,5%)		0,078
<i>Asociados a la vía PO</i>					
Diarrea	0 (0,0%)	1 (1,4%)	1 (0,8%)		
Hipersensibilidad	1 (1,8%)	0 (0,0%)	1 (0,8%)		
Total efectos adversos PO	1/ 55 (1,8%)	1/ 70 (1,4%)	2/ 125 (1,6%)		0,357

Tabla 4. 41. Tipo de efectos adversos para ciprofloxacino (905 pacientes)

TIPO EFECTOS ADVERSOS Ciprofloxacino	GRUPO		TOTAL		probabilidad
	Control N (%)	Intervención N (%)	N (%)	(%)	
<i>Asociados a la vía IV</i>					
Flebitis	13 (14,4%)	22 (21,2%)	35 (18,0%)		
Diarrea	0 (0,0%)	1 (1,0%)	1 (0,5%)		
Total efectos adversos IV	13/ 90 (14,4%)	23/ 104 (22,1%)	36/194 (18,5%)		0,299
<i>Asociados a la vía PO</i>					
Diarrea	2 (3,2%)	2 (2,5%)	4 (2,8%)		
Sobreinfección <i>C. difficile</i>	1 (1,6%)	0 (0,0%)	1 (0,7%)		
Total efectos adversos PO	3/ 62 (4,8%)	2/ 80 (2,5%)	5/ 142 (3,5%)		0,503

Tabla 4. 42. Tipo de efectos adversos para clindamicina (905 pacientes)

TIPO EFECTOS ADVERSOS Clindamicina	GRUPO		TOTAL		probabilidad
	Control N (%)	Intervención N (%)	N (%)	(%)	
<i>Asociados a la vía IV</i>					
Flebitis	25 (16,3%)	18 (14,2%)	43 (15,4%)		
Diarrea	6 (3,9%)	5 (3,9%)	11 (3,9%)		
Hipersensibilidad	2 (1,3%)	0 (0,0%)	2 (0,7%)		
Sobreinfección <i>C. difficile</i>	2 (1,3%)	0 (0,0%)	2 (0,7%)		
Total efectos adversos IV	35/ 153 (22,9%)	23/ 127 (18,1%)	58/280 (20,7%)		0,732
<i>Asociados a la vía PO</i>					
Diarrea	1 (3,8%)	4 (6,4%)	5 (5,7%)		
Hipersensibilidad	1 (3,8%)	0 (0,0%)	1 (1,1%)		
Sobreinfección <i>C. difficile</i>	0 (0,0%)	1 (1,6%)	1 (1,1%)		
Total efectos adversos PO	2/ 26 (7,7%)	5/ 62 (8,1%)	7/ 88 (8,0%)		0,388

En un estudio más detallado de los efectos adversos que se presentan en las infecciones en las que se ha producido un incremento significativo de tratamientos secuenciales, neumonía e infección respiratoria de vías bajas, se puede apreciar que tampoco aparece diferencia entre los grupos control e intervención. Previamente se ha estudiado la distribución de antibióticos en ambas infecciones. En el caso de la neumonía los

antibióticos más utilizados han sido clindamicina, cefuroxima y amoxicilina-ácido clavulánico, distribuyéndose uniformemente entre ambos grupos ($p=0,347$). Con respecto a la infección respiratoria de vías bajas los antibióticos más utilizados han sido amoxicilina-ácido clavulánico y cefuroxima, presentando también una distribución homogénea entre los grupos ($p=0,890$).

Los pacientes que presentaban neumonía no se han comportado de forma diferente entre los grupos estudiados respecto a la incidencia de efectos adversos como queda reflejado en la tabla 4.43.

Tabla 4. 43. Incidencia de pacientes con efectos adversos en la neumonía

EFECTOS ADVERSOS neumonía	GRUPO				TOTAL	Probabilidad	
	Control		Intervención				
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	
TOTALES	15/ 76	(19,7%)	13/ 84	(15,5%)	28/ 160	(17,5%)	0,617
INTRAVENOSOS	15/ 76	(19,7%)	12/ 84	(14,3%)	27/ 160	(16,9%)	0,479
ORALES	0/ 41	(0,0%)	2/ 59	(3,4%)	2/ 100	(2,0%)	0,642

La misma situación se ha presentado en el caso de los pacientes que reciben tratamiento antibiótico para la infección respiratoria de vías bajas (tabla 4.44).

Tabla 4. 44. Incidencia de pacientes con efectos adversos en la infección respiratoria

EFECTOS ADVERSOS infección respiratoria	GRUPO				TOTAL	Probabilidad	
	Control		Intervención				
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	
TOTALES	19/ 94	(20,2%)	11/ 74	(14,9%)	30/ 168	(17,9%)	0,487
INTRAVENOSOS	14/ 94	(14,9%)	9/ 74	(12,2%)	23/ 168	(13,7%)	0,775
ORALES	5/ 64	(7,8%)	2/ 59	(3,4%)	7/ 123	(5,7%)	0,504

Se ha estudiado también si los tratamientos secuenciales se comportaban de forma diferente respecto a los tratamientos no secuenciales. En los casos en los que no se realiza tratamiento secuencial se observa un mayor número de pacientes con efectos adversos IV, debido a la mayor incidencia de flebitis y diarrea que aparece en este grupo de pacientes (tablas 4.45 y 4.46).

Tabla 4. 45. Incidencia de pacientes con efectos adversos según la realización de tratamiento secuencial

EFECTOS ADVERSOS	GRUPO		TOTAL		Probabilidad
	No Secuencial N (%)	Secuencial N (%)	N (%)	(%)	
TOTALES	117/ 569 (20,6%)	49/ 336(14,6%)	166/ 905 (18,3%)		0,031
INTRAVENOSOS	111/ 569 (19,5%)	34/ 336 (10,1%)	145/ 905 (16,0%)		0,000
ORALES	9/ 569 (1,6%)	16/ 336 (4,8%)	25/ 905 (2,8%)		0,007

Los efectos adversos gastrointestinales asociados al tratamiento PO han sido significativamente superiores en los tratamientos secuenciales que en los no secuenciales ($p=0,009$) si se consideran los 905 pacientes.

Por otra parte, si se consideraran en el denominador del grupo de tratamientos no secuenciales (569 casos) únicamente los pacientes con tratamiento PO (522-336=186 casos) la diferencia dejaría de ser significativa ($p=0,867$). Los casos orales del grupo de terapia no secuencial se obtienen de restar a los 522 pacientes que han tenido tratamiento oral de los 905 candidatos, los 336 casos que corresponden a tratamientos secuenciales. Lógicamente la diferencia, 186 pacientes, son los que reciben terapia oral después del cuarto día de tratamiento. No obstante, los estudios publicados recogen habitualmente la toxicidad gastrointestinal independientemente de la vía de administración y utilizan por tanto, los casos totales como denominador en el grupo de tratamientos no secuenciales.

Tabla 4. 46. Tipos de efectos adversos según tratamiento secuencial (905 pacientes)

TIPO EFECTOS ADVERSOS	GRUPO		TOTAL		probabilidad
	No Secuencial N (%)	Secuencial N (%)	N (%)	(%)	
<i>Asociados a la vía IV</i>					
Flebitis	98 (17,2%)	33 (9,8%)	131 (14,5%)		0,004
Diarrea	13 (2,3%)	0 (0,0%)	13 (1,4%)		0,003
Hipersensibilidad	3 (0,5%)	1 (0,3%)	4 (0,4%)		
Sobreinfección <i>C. difficile</i>	2 (0,3%)	0 (0,0%)	2 (0,2%)		
Total efectos adversos IV	116/ 569 (20,4%)	34/ 336 (10,1%)	150/ 905 (16,6%)		

TIPO EFECTOS ADVERSOS (Continuación)	GRUPO		TOTAL		probabilidad
	No Secuencial N (%)	Secuencial N (%)	N	(%)	
<i>Asociados a la vía PO</i>					
Diarrea	8 (1,4%)	12 (3,6%)	20	(3,8%)	
Hipersensibilidad	1 (0,2%)	2 (0,6%)	3	(0,6%)	
Sobreinfección <i>C. difficile</i>	0 (0,0%)	2 (0,6%)	2	(0,4%)	
Total efectos adversos PO	9/ 569 (1,6%)	16/ 336 (4,8%)	25/ 905	(2,8%)	0,027

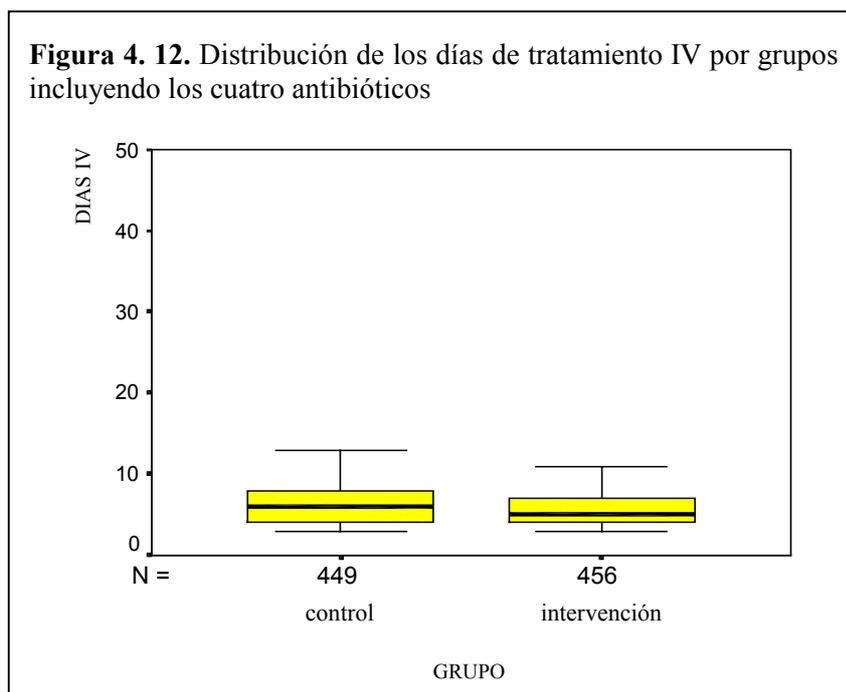
4.2.7. Duración del tratamiento antibiótico

La influencia de la intervención respecto a incrementar el uso de la terapia secuencial se ha evaluado en base a la consecución de una reducción en la duración del tratamiento intravenoso. Cuando se observa el conjunto de pacientes susceptibles de realizar tratamiento secuencial al tercer día (905 pacientes), no se encuentra que la intervención produzca una reducción en la duración total del tratamiento antibiótico, sin embargo sí se obtiene una disminución significativa en la duración del tratamiento IV. La duración del tratamiento IV, total y por antibióticos se recoge en la tabla 4.47.

Tabla 4. 47. Duración del tratamiento intravenoso por grupo

ANTIBIOTICO	DURACION DE TRATAMIENTO IV				Probabilidad
	Control		Intervención		
	mediana	Percentil 5-95	mediana	Percentil 5-95	
Amoxicilina-ácido clavulánico	6,0	3,0-12,1	4,0	3,0-11,0	0,000
Cefuroxima	5,5	3,0-9,0	4,0	3,0-12,1	0,140
Ciprofloxacino	4,0	3,0-11,0	4,0	3,0-11,0	0,742
Clindamicina	7,0	4,0-18,0	6,0	3,0-14,0	0,000
Total	6,0	3,0-14,0	5,0	3,0-13,0	0,000

Desglosada por antibióticos, esta reducción ha sido estadísticamente significativa para amoxicilina-ácido clavulánico y para clindamicina. La figura 4.12 (diagrama de cajas) refleja la distribución del tratamiento intravenoso por grupos incluyendo a los 905 pacientes, observándose una distribución más homogénea de los valores respecto a la mediana en el grupo intervención.

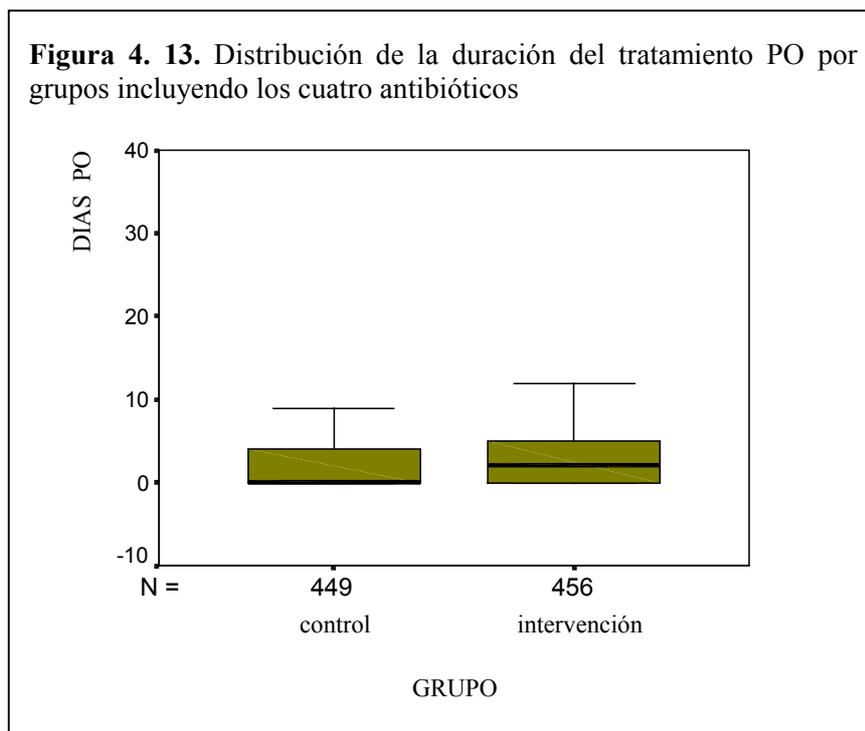


La tabla 4.48 recoge la duración del tratamiento antibiótico oral en ambos grupos.

Tabla 4. 48. Duración del tratamiento oral por grupo

ANTIBIOTICO	DURACION DE TRATAMIENTO PO				Probabilidad
	Control		Intervención		
	mediana	Percentil 5-95	mediana	Percentil 5-95	
Amoxicilina-ácido clavulánico	1,0	0,0-9,0	3,0	0,0-11,0	0,000
Cefuroxima	3,0	0,0-9,0	3,0	0,0-8,1	0,984
Ciprofloxacino	2,0	0,0-10,0	3,0	0,0-11,5	0,091
Clindamicina	0,0	0,0-7,0	0,0	0,0-8,2	0,000
Total	0,0	0,0-9,0	2,0	0,0-11,0	0,000

La figura 4.13 representa la distribución del tratamiento PO por grupos. Se observa un aumento en la media de duración del tratamiento oral en el grupo de intervención y una distribución más homogénea de los casos.



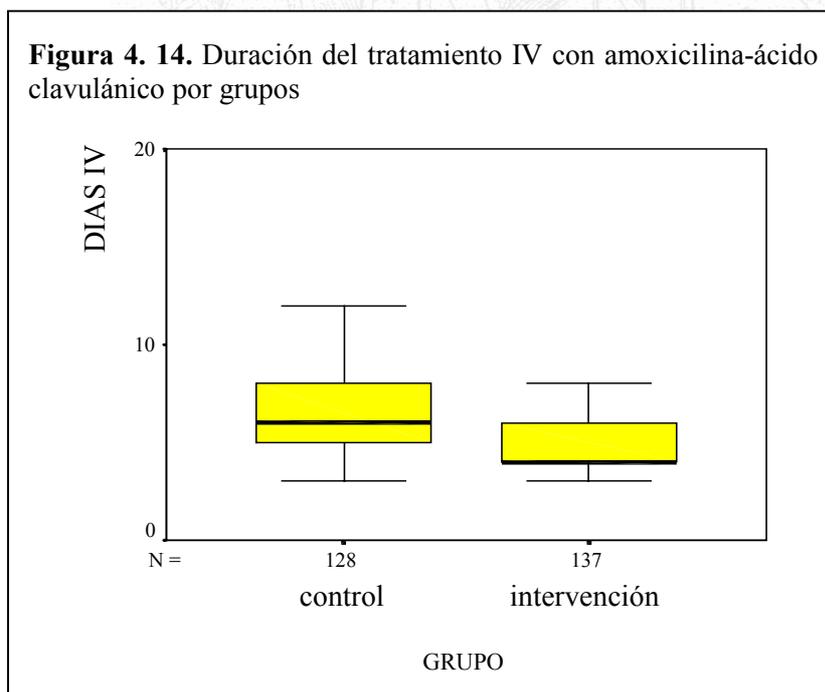
Como ya se ha comentado con la intervención farmacéutica se ha obtenido una disminución estadísticamente significativa de 1,2 días de media en la duración del tratamiento IV en los 905 pacientes candidatos a tratamiento secuencial. Esta disminución se debe principalmente a la reducción que la intervención consigue en los tratamientos IV con clindamicina (1,76 días) y con amoxicilina-ácido clavulánico (1,28 días).

La duración del tratamiento total con antibiótico no se modifica entre los grupos, puesto que la reducción en el tratamiento IV conlleva un aumento en la duración de tratamiento oral que sin embargo no se acompaña de un alta hospitalaria más precoz. Estos resultados se recogen en la tabla 4.49.

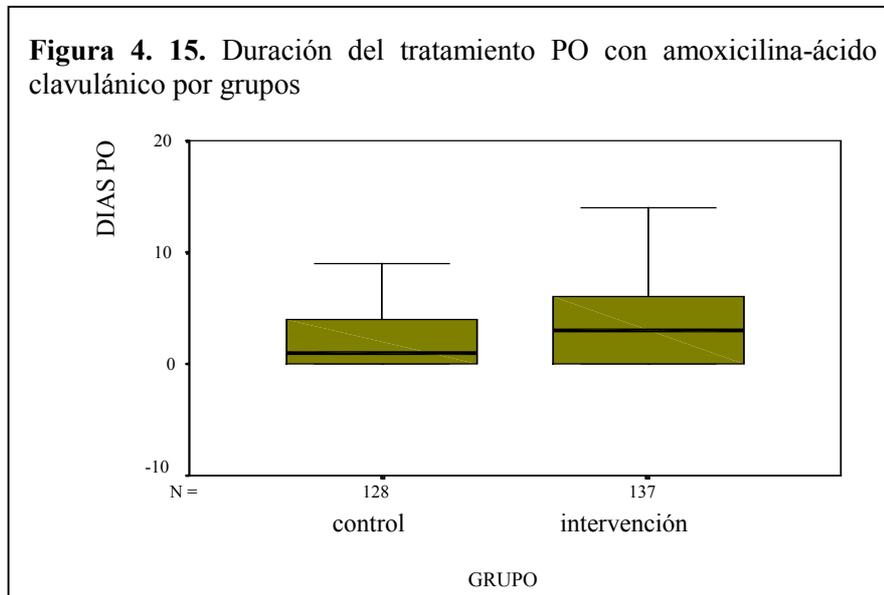
Tabla 4. 49. Duración total del tratamiento por grupo

ANTIBIOTICO	DURACION TOTAL DEL TRATAMIENTO				Probabilidad
	Control		Intervención		
	mediana	Percentil 5-95	mediana	Percentil 5-95	
Amoxicilina-ácido clavulánico	8,0	4,8-15,0	8,5	4,8-15,1	0,585
Cefuroxima	9,0	5,0-17,0	8,5	4,8-15,1	0,684
Ciprofloxacino	7,0	3,0-16,0	8,0	3,0-19,6	0,263
Clindamicina	8,0	4,0-21,0	8,0	5,0-18,0	0,998
Total	8,0	4,0-17,0	8,0	4,0-17,0	0,559

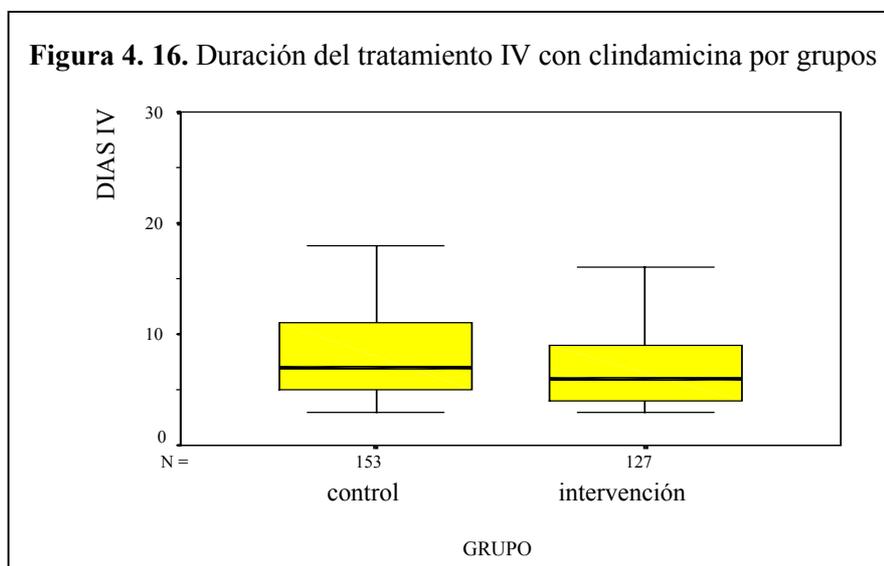
Puesto que los antibióticos amoxicilina-ácido clavulánico y clindamicina contribuyen significativamente en la reducción de la duración del tratamiento IV se ha representado gráficamente la distribución de los casos por grupos para estos dos antibióticos. La figura 4.14 recoge la duración del tratamiento IV para amoxicilina-ácido clavulánico, observándose claramente en el diagrama de cajas una mayor concentración de los casos en torno a la media en el grupo de intervención.

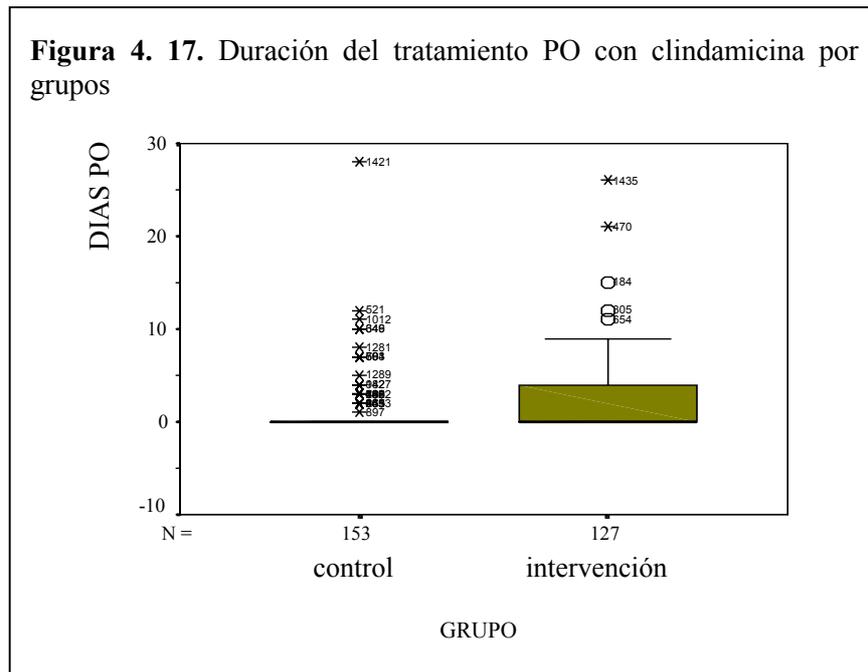


La figura 4.15 representa la distribución de la duración media de tratamiento oral con amoxicilina-ácido clavulánico por grupos. Se observa un aumento de la mediana de días de tratamiento oral en el grupo intervención frente al control.



La distribución de la duración de tratamiento IV observada con clindamicina se recoge en la figura 4.16.





La figura 4.17 representa la duración del tratamiento PO para el antibiótico clindamicina.

Se observa una distribución totalmente heterogénea en los valores correspondientes a la duración de tratamiento oral en el grupo control.

Otro aspecto que se ha estudiado es la duración total de los tratamientos secuenciales frente a los no secuenciales en los pacientes candidatos a este tipo de terapia. Se ha obtenido una reducción de 2 días en la duración media. Los resultados expresados como mediana y percentil 5 y 95 por grupos son de 9,0 días (5-18) para los tratamientos no secuenciales frente a 7,0 días (3-15) días para los tratamientos secuenciales, $p=0,000$.

Por otra parte, si se incluye en el análisis estadístico la totalidad de pacientes estudiados (1.479 casos), se observa que con la intervención también se reduce la duración del tratamiento IV, pasando de una mediana (percentil 5 y 95) de 6,0 (3,0-15,0) días en el grupo control, a 5,0 (3,0-14,0) días en el grupo de intervención, ($p=0,000$). No obstante

sigue sin observarse reducción en la duración total del tratamiento antibiótico, que presenta una duración de 8,0 (3,0-17,0) días en el grupo control frente a 8,0 (4,0-17,0) días en el grupo de intervención, ($p=0,559$).

4.2.8. Consumo de recursos relacionados con el tratamiento antibiótico

Para contabilizar el consumo de recursos relacionados con el tratamiento antibiótico se ha estimado, para los grupos control e intervención, el número de dosis orales e intravenosas consumidas por antibiótico así como los mg de antibiótico PO e IV utilizados. El consumo medio de los mismos por paciente se recoge en la tabla 4.50.

Tabla 4. 50. Recursos consumidos relacionados con el tratamiento antibiótico

Recursos	Amoxicilina-ácido clavulánico ¹		Cefuroxima	
	Control	Intervención	Control	Intervención
Nº dosis IV	21,9 (19,9-24,0)	16,78 (15,3-18,3)	17,1 (15,5-18,6)	16,1 (14,4-17,8)
Nº dosis PO	7,8 (6,0-9,7)	12,06 (10,0-14,1)	7,5 (5,7-9,3)	7,8 (6,0-9,7)
mg dosis IV	21.547 (19.389-23.705)	16.899 (15.081-18.718)	16.772 (14.538-19.007)	15.639 (13.760-17.517)
mg dosis PO	4.690 (3.567-5.8149)	7.879 (6.475-9.283)	3.689 (2.834-4.544)	3.807 (2.892-4.772)
Recursos	Ciprofloxacino		Clindamicina ²	
	Control	Intervención	Control	Intervención
Nº dosis IV	10,8 (9,2-12,5)	10,1 (9,2-11,0)	31,1 (28,2-33,9)	22,7 (20,4-25,0)
Nº dosis PO	6,0 (5,7-9,3)	8,6 (6,0-9,7)	3,6 (1,6-5,4)	7,4 (5,1-9,7)
mg dosis IV	2.713 (2.149-3.278)	2.559 (2.185-2.934)	18.569 (16.571-20.556)	13.655 (12.271-15.039)
mg dosis PO	3.044 (2.314-3.775)	4.161 (3.090-5.232)	1.175 (624-1.726)	3.808 (2.591-5.025)

Valores expresados como media (IC 95%)

¹ $p=0,001$ para todas las variables

² $p=0,01$ para n ° de dosis PO; todos los demás valores $p=0,000$

4.2.9. Análisis de costes

Los resultados económicos obtenidos se han presentado en tres niveles de costes, el primer nivel incluye los costes de adquisición del medicamento, el segundo nivel añade al primero los costes de preparación y administración y, finalmente, el tercer nivel suma al

anterior el coste debido a la aparición de efectos adversos. Los resultados aparecen expresados como media e intervalo de confianza al 95% para la media (IC 95%).

El primer análisis se realiza sobre la totalidad de pacientes estudiados, 1.479 pacientes. Los resultados de costes estratificados en los tres niveles comentados aparecen en la tabla 4.51. La diferencia de coste medio es estadísticamente significativa en el tercer nivel (1.967,5 (IC 95% 219,4-3.696,3) pta.). Cuando se incluye el coste de la intervención farmacéutica esta diferencia es de 1.307,9 (IC 95% -430,7-3.046,4) pta. y deja de ser significativa. Tal como cabría esperar al incluir la totalidad de pacientes, con un número elevado de los mismos no candidatos a terapia secuencial, el efecto de la intervención se diluye ya que el coste del tratamiento antibiótico en los pacientes no candidatos se incrementa considerablemente.

Tabla 4. 51. Costes por paciente estratificados (1.479 pacientes)

COSTES (PTA)	GRUPO CONTROL		GRUPO INTERVENCION		Probabilidad
	Media	(IC 95%)	Media	(IC 95%)	
Nivel 1 adquisición	15.566,6	14.518,6-16.614,7	15.668,9	14.611,3-26.726,6	0,893
Nivel 2 adquisición, preparación y administración	25.572,8	24.288,8-26.856,9	23.705,8	22.546,0-24.865,6	0,034
Nivel 3 adquisición, preparación, administración y efectos adversos	25.866,7	24.575,7-27.157,8	23.908,8	22.742,3-25.075,3	0,027
Nivel 3+ intervención farmacéutica	25.866,7	24.575,7-27.157,8	24.558,8	23.392,3-25.725,3	0,140

En una aproximación más real para evaluar el resultado del impacto de la intervención se analizan exclusivamente los costes correspondientes a los 905 pacientes candidatos a tratamiento secuencial al tercer día. En este caso se observa una diferencia de coste medio por tratamiento de 3.717,8 (IC 95% 1.501,8-5.933,7) pta. Si se incluye el coste de la

intervención esta diferencia pasa a ser de 3.067,8 (IC 95% 851,8-5.283,7) pta. (tabla 4.52).

El coste de la intervención se ha calculado suponiendo el coste medio del tiempo de facultativo y computando 10 minutos por intervención y paciente (65 pta. x 10 minutos = 650 pta.).

Tabla 4. 52. Costes por paciente estratificados para los 905 pacientes candidatos a terapia secuencial

COSTES (PTA)	GRUPO CONTROL		GRUPO INTERVENCION		Probabilidad
	Media	(IC 95%)	Media	(IC 95%)	
Nivel 1 adquisición	15.671,0	14.197,6-17.114,4	14.198,7	12.995,6-15.441,8	0,134
Nivel 2 adquisición, preparación y administración	25.318,7	23.546,3-27.091,3	21.592,8	20.262,4-22.923,1	0,001
Nivel 3 adquisición, preparación, administración y efectos adversos	25.472,0	23.696,8-27.247,1	21.754,2	20.423,2-23.085,3	0,001
Nivel 3 + intervención	25.472,0	23.696,8-27.247,1	22.404,2	21.073,2-23.735,3	0,007

También se han analizado, para los 905 pacientes candidatos a terapia secuencial, los costes correspondientes a cada antibiótico. Los resultados para amoxicilina-ácido clavulánico, se recogen en la tabla 4.53. El ahorro medio por tratamiento obtenido con la intervención ha sido de 3.340 (IC 95% 1.264-5.415) pta..

Tabla 4. 53. Costes por paciente para amoxicilina-ácido clavulánico (265 pacientes)

COSTES (PTA) amoxicilina- ácido clavulánico	GRUPO CONTROL		GRUPO INTERVENCION		Probabilidad
	Media	(IC 95%)	Media	(IC 95%)	
Nivel 1 Adquisición	9.837,2	8.987,6-10.686,7	7.852,9	7.204,9-8.500,8	0,000
Nivel 2 adquisición, preparación y administración	19.328,0	17.652,7-21.003,3	15.327,8	14.084,7-16.570,9	0,000
Nivel 3 adquisición, preparación, administración y efectos adversos	19.377,8	17.703,2-21.052,5	15.387,7	14.147,2-16.628,3	0,000
Nivel 3+ intervención	19.377,8	17.703,2-21.052,5	16.037,7	14.797,2-17.278,3	0,002

Para los antibióticos cefuroxima y ciprofloxacino, con la intervención no se ha conseguido disminuir significativamente el coste medio de tratamiento, resultados que se recogen en las tablas 4.54 y 4.55.

Tabla 4. 54. Costes por paciente para cefuroxima (166 pacientes)

COSTES (PTA) cefuroxima	GRUPO CONTROL		GRUPO INTERVENCION		Probabilidad
	Media	(IC 95%)	Media	(IC 95%)	
Nivel 1 adquisición	11.454,6	10.397,6-12.511,6	11.219,6	10.223,6-12.215,6	0,748
Nivel 2 adquisición, preparación y administración	18.804,2	17.170,5-20.437,9	18.185,3	16.591,0-19.779,5	0,591
Nivel 3 adquisición, preparación, administración y efectos adversos	18.907,6	17.273,9-20.541,2	18.344,8	16.734,3-19.955,2	0,627
Nivel 3+ intervención	18.907,6	17.273,9-20.541,2	18.994,8	17.384,3-20.605,2	0,940

Tabla 4. 55. Costes por paciente para ciprofloxacino (194 pacientes)

COSTES (PTA) ciprofloxacino	GRUPO CONTROL		GRUPO INTERVENCION		Probabilidad
	Media	(IC 95%)	Media	(IC 95%)	
Nivel 1 adquisición	31.581,6	25.727,3-37.435,9	30.374,7	26.528,1-34.221,4	0,727
Nivel 2 adquisición, preparación y administración	34.766,2	28.479,4-41.053,0	33.735,2	29.680,1-37.790,3	0,779
Nivel 3 adquisición, preparación, administración y efectos adversos	34.911,1	28.634,1-41.188,2	33.894,6	29.843,9-37.945,4	0,782
Nivel 3+ intervención	34.911,1	28.634,1-41.188,2	34.544,6	30.493,9-38.595,4	0,921

En lo que se refiere al antibiótico clindamicina la intervención farmacéutica, al igual que ocurre con amoxicilina-ácido clavulánico, ha conseguido reducir significativamente el coste medio de tratamiento en todos los niveles de costes. Este ahorro en el último nivel de costes supone 6.664,3 (IC 95% 3.137-10.191,6) pta. Los resultados de costes aparecen en la tabla 4.56.

Tabla 4. 56. Costes por paciente para clindamicina (280 pacientes)

COSTES (PTA) clindamicina	GRUPO CONTROL		GRUPO INTERVENCION		Probabilidad
	Media	(IC 95%)	Media	(IC 95%)	
Nivel 1 adquisición	13.334,2	12.074,4-14.594,1	9.989,4	9.034,9-10.943,9	0,000
Nivel 2 adquisición, preparación y administración	28.094,5	25.179,5-31.009,5	20.768,8	18.778,1-22.759,4	0,000
Nivel 3 adquisición, preparación, administración y efectos adversos	28.357,1	25.427,8-31.286,3	21.042,7	19.053,6-23.031,8	0,000
Nivel 3+ intervención	28.357,1	25.427,8-31.286,3	21.692,7	19.703,7-23.681,8	0,000

El coste medio de las reacciones adversas observadas para el total de pacientes (1.479) ha sido: 1.576,3 pta. para la diarrea; 575,0 pta. para la flebitis; 717,0 pta. para la hipersensibilidad y 6.892,7 pta. para la sobreinfección por *C. difficile*. La tabla 4.57 recoge el coste medio para cada efecto adverso por grupo para los 1.479 pacientes.

Tabla 4. 57. Coste medio de los efectos adversos por grupo (1.479 pacientes)

COSTES (PTA) Efectos adversos	Control media	Intervención media	Total media (IC 95%)	Probabilidad
Diarrea	1.951,6	1.290,4	1.576,3 (1.051-2.101)	0,216
Flebitis	580,4	570,0	575,0 (552-598)	0,660
Hipersensibilidad	894,3	316,7	717,0 (385-1.049)	0,078
Sobreinfección <i>C. difficile</i>	6.368,7	10.037,0	6.892,7 (4.573-9.212)	0,247

Si se incluyen los 905 pacientes candidatos a terapia secuencial los costes medios por efectos adversos aparecen en la tabla 4.58. Tanto para el total de pacientes, 1.479, como para el subgrupo de pacientes candidatos a terapia secuencial, 905, los costes medios de efectos adversos se han calculado dividiendo el coste total obtenido para un determinado efecto adverso por el número de pacientes que presentaron ese efecto adverso.

Tabla 4. 58. Coste medio de los efectos adversos por grupo (905 pacientes)

COSTES (PTA) Efectos adversos	Control media	Intervención media	Total media (IC 95%)	Probabilidad
Diarrea	989,2	1.112,7	1.060,4 (399,8-1.720,9)	0,854
Flebitis	570,6	550,6	560,2 (538,3-582,2)	0,379
Hipersensibilidad	925,7	291,3	653,8 (139,5-1.168,2)	0,146
Sobreinfección <i>C. difficile</i>	4.132,0	13.582,0	6.022,0 (482,4-11.561,6)	---

También se ha llevado a cabo un análisis comparativo de costes entre los tratamientos secuenciales y los no secuenciales para estimar cuál podía ser el ahorro medio por cada tratamiento secuencial con la intervención, resultados que se recogen en la tabla 4.59.

Tabla 4. 59. Estratificación de costes por realización de tratamiento secuencial

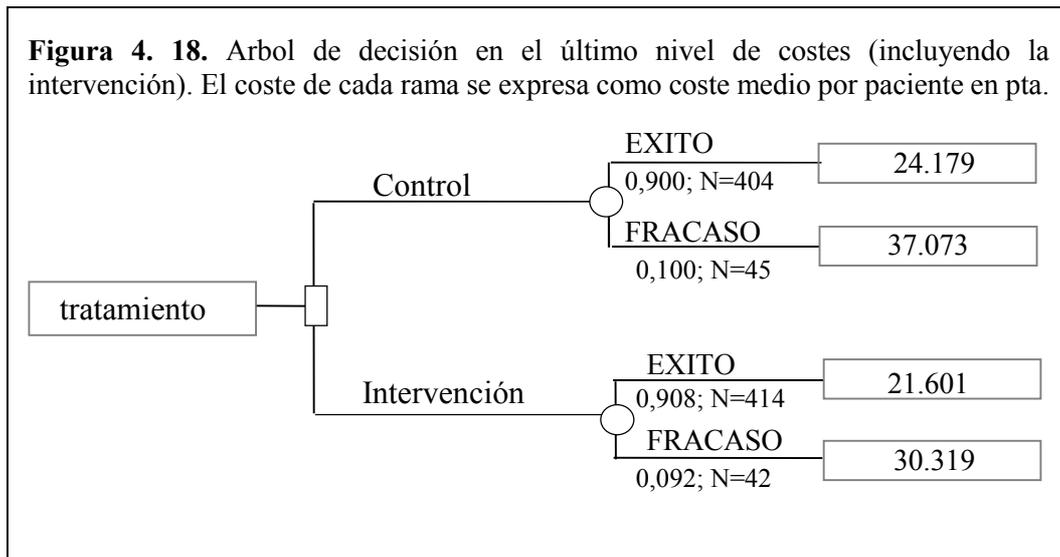
COSTES (PTA) Total antibióticos	NO SECUENCIAL		SECUENCIAL		Probabilidad
	Media	(IC 95%)	Media	(IC 95%)	
Nivel 1 adquisición	17.284,8	(15.241-18.663)	11.014,0	(10.207-11.831)	0,000
Nivel 2 adquisición, preparación y administración	28.258,8	(26.636-29.815)	15.286,7	(14.567-15.999)	0,000
Nivel 3 adquisición, preparación, administración y efectos adversos	28.422,6	(26.799-29.981)	15.422,6	(14.704-16.149)	0,000
Nivel 3+ intervención	28.700,2	(27.077-30.256)	15.841,8	(15.115-16.561)	0,000

El ahorro obtenido con cada tratamiento secuencial en el último nivel de costes incluyendo el coste de la intervención es de 12.858,4 (IC 95% 11.115-14.602) pta..

En los pacientes con neumonía se obtiene con la intervención un significativo ahorro en el último nivel de costes de 6.560,6 (IC 95% 1.538,1-11.583,1) pta.. Esta misma situación se presenta también en el caso de la infección respiratoria, donde el ahorro ha sido de 2.518,3 (IC 95% -337,7-5.344,3) pta..

El ratio coste-efectividad, analizando los 905 pacientes candidatos a terapia secuencial e incluyendo el coste de la intervención (tercer nivel + intervención), sería de 28.302,2 (25.472,0/0,900) pta. en el grupo control, y de 24.672,2 (22.404,2/0,908) pta. en el grupo de intervención, lo que significaría que la intervención ha sido coste-efectiva. No obstante, dicho análisis no sería necesario puesto que ambas ramas, control e intervención, presentan un éxito terapéutico equivalente y una incidencia similar de efectos adversos, en cuyo caso el análisis adecuado es el de minimización de costes, donde la intervención demuestra reducir en 3.067,8 pta. el coste medio por tratamiento.

La distribución de costes de ambos grupos estratificada según el éxito o fracaso del tratamiento se recoge en el siguiente árbol de decisión (figura 4.18).



4.2.10. Antibióticos asociados

En la práctica hospitalaria es habitual utilizar dos o más antibióticos asociados para el tratamiento empírico de determinadas infecciones o bien en el tratamiento de infecciones polimicrobianas documentado microbiológicamente. En el estudio se ha recogido la incidencia de asociación antibiótica puesto que la eficacia terapéutica obtenida en determinados casos puede no deberse únicamente al antibiótico de estudio y estar condicionada a la presencia de otro antibiótico asociado al tratamiento. Además, en algunos casos la asociación antibiótica se ha producido entre dos de los antibióticos incluidos en el estudio.

En un 44,8% (405/905) de los tratamientos se ha asociado otro antibiótico al antibiótico de estudio, siendo la gentamicina el antibiótico asociado mayoritariamente en un 18,6% de los casos. La distribución por grupos aparece en la tabla 4.60. Se observa que la asociación antibiótica se ha producido de forma homogénea en los grupos control e

intervención, permitiendo considerar una posible influencia similar sobre los resultados de eficacia obtenidos en ambos grupos.

Tabla 4. 60. Antibióticos asociados al antibiótico de estudio

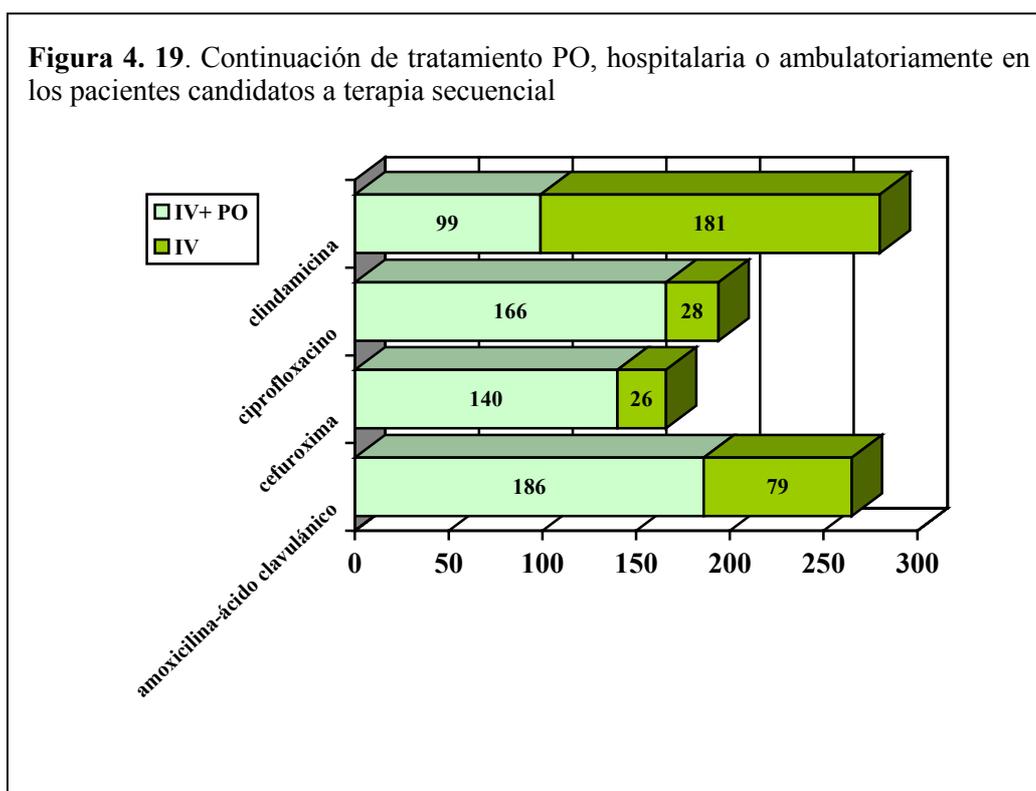
Antibiótico asociado	Grupo		Total	
	Control N° (%)	Intervención N° (%)	N°	(%)
Gentamicina	98 (21,8)	70 (15,4)	168	(18,6)
Cefotaxima/Ceftriaxona	31 (6,9)	41 (9,0)	72	(7,9)
Roxitromicina/Eritromicina	27 (6,1)	36 (7,9)	63	(7,0)
Clindamicina	7 (1,6)	9 (2,0)	16	(1,8)
Ciprofloxacino	6 (1,3)	5 (1,1)	11	(1,2)
Otros	37 (8,2)	38 (8,3)	75	(8,3)
Total de casos	206/ 449 (45,9)	199/ 456 (43,6)	405/ 905	(44,8)

4.2.11. Continuación de tratamiento oral ambulatorio

Otro aspecto analizado ha sido la continuación del tratamiento antibiótico por vía oral una vez dado de alta el paciente. Es necesario estudiar este aspecto puesto que en algunos casos se producía el paso a vía oral al tercer día de inicio del tratamiento, a la vez que el alta hospitalaria. Por otra parte la continuación del tratamiento oral ambulatorio era necesario en determinadas infecciones para garantizar una duración total adecuada, a la vez que permitió evaluar la eficacia una vez finalizado este.

Al estudiar el número de pacientes que han realizado continuación del antibiótico por vía oral, hospitalizados o de forma ambulatoria, se observa que un 47,6% (704 casos) de los 1.479 pacientes continuaron en algún momento con tratamiento por vía oral. Desglosando por antibióticos esta continuidad en el tratamiento PO, se observa que continúan con tratamiento oral 217 casos (52,3%) de amoxicilina-ácido clavulánico, 176 (61,3%) de cefuroxima, 198 (64,9%) de ciprofloxacino y 113 (29,9%) de clindamicina.

Del total de pacientes candidatos a tratamiento secuencial (905) que iniciaban antibioterapia intravenosa, un 65,3% (591/ 905) ha continuado con antibiótico por vía oral en el hospital o bien de forma ambulatoria. El porcentaje de pacientes que ha continuado con antibioterapia oral desglosado para los cuatro antibióticos aparece en la figura 4.19. Para amoxicilina-ácido clavulánico el porcentaje fue del 70,2%, para cefuroxima del 84,3%, del 85,6% para ciprofloxacino y del 35,4% para clindamicina. Estos datos reflejan un incremento del número de tratamientos PO en este subgrupo respecto al total de pacientes.



4.2.12. Estudio de la consistencia de la escala de gravedad utilizada

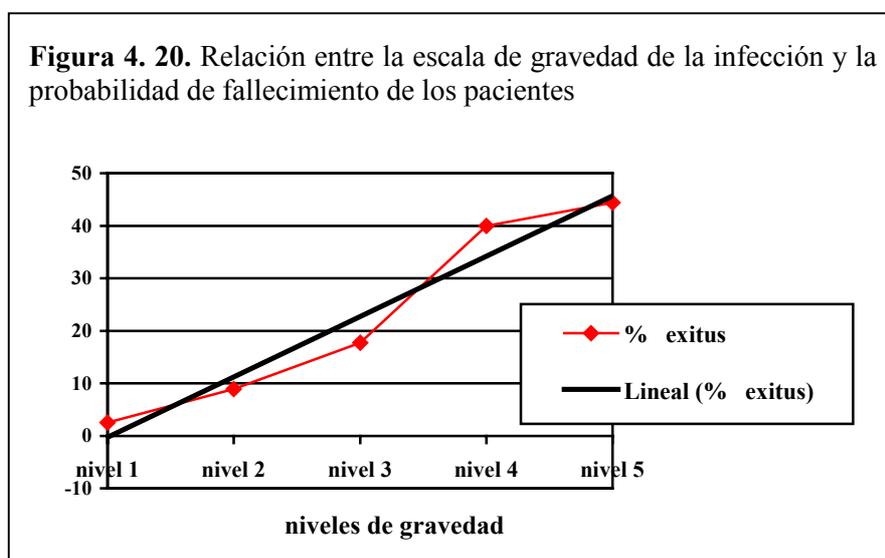
La validez de la escala de gravedad utilizada se ha comprobado correlacionando un aumento en la puntuación obtenida con una mayor probabilidad de fallecimiento. Al

comparar los casos agrupados en los cinco niveles de gravedad con la tasa de fallecimientos se ha observado que a medida que aumenta el nivel de gravedad es significativamente mayor la incidencia de fallecimientos en el mismo (Correlación de Spearman, $p=0,000$). Los resultados aparecen en la tabla 4.61.

Tabla 4. 61. Consistencia de la escala de gravedad utilizada

NIVEL DE GRAVEDAD (puntuación)	EXITUS				TOTAL	
	No		Sí		N	%
	N	%	N	%		
Nivel 1 (0-4)	595	97,5	15	2,5	610	100,0
Nivel 2 (5-9)	531	91,1	52	8,9	583	100,0
Nivel 3 (10-14)	195	82,3	42	17,7	237	100,0
Nivel 4 (15-19)	24	60,0	16	40,0	40	100,0
Nivel 5 (≥ 20)	5	55,6	4	44,4	9	100,0
Total	1.350	91,3	129	8,7	1.479	100,0

La figura 4.20 representa la correlación lineal entre el porcentaje de *exitus* y el nivel de gravedad de la infección observándose una buena correlación entre el aumento de la puntuación de gravedad y la probabilidad de fallecimiento.



4.2.13. Estudio de regresión logística múltiple

Las posibles variables de interacción se han analizado mediante un modelo de regresión logística múltiple, con objeto de identificar su posible influencia en los resultados. Como variables de resultado se estudian la secuenciación del tratamiento y una variable obtenida a partir de la duración de la terapia IV, identificada como paso a vía oral en un corto período de tiempo (variable dicotómica que trata de medir el retraso en la secuenciación), aceptando que este se produce en el 3, 4 ó 5º día de tratamiento antibiótico. Esta variable se ha seleccionado una vez confirmado el incremento significativo de la misma con la intervención; el paso a vía oral precoz ha sido de 200/449 pacientes (44,5%) en el grupo control frente a 270/456 pacientes (59,2%) en el grupo intervención ($p=0,000$).

Para el análisis se incluyen los pacientes candidatos a tratamiento secuencial (905 casos). Las variables de estudio han sido: edad, sexo, gravedad, tipo de infección, profilaxis, antibiótico y grupo al que pertenecían los pacientes (control e intervención).

En el análisis respecto a la variable de resultado, tratamiento secuencial (sí/no), se observa que el efecto de la intervención no se anula por ninguna de las variables estudiadas, puesto que la pertenencia o no al grupo de intervención se asocia positivamente con el cumplimiento de la terapia secuencial en todos los modelos ensayados. Los resultados del análisis (tabla 4.62), con una especificidad del 83,48% y una sensibilidad del 36,61%, incluyen 4 variables asociadas con influencia sobre la secuenciación.

Tabla 4. 62. Estudio de regresión logística múltiple para secuencial

variable	Odds ratio	IC 95% de la Odds ratio		Probabilidad
grupo	2,32	1,73	3,11	0,000
edad	0,99	0,98	0,99	0,002
clindamicina	0,28	0,19	0,41	0,000
ciprofloxacino	1,94	1,36	2,76	0,003

Los resultados señalan que la edad se asocia negativamente con la secuenciación, al igual que el tratamiento con clindamicina, mientras que el tratamiento con ciprofloxacino es una variable asociada de forma positiva con la secuenciación.

Cuando el análisis se realiza tomando como variable resultado el paso a vía oral (variable dicotómica, sí/no), según este se produjera con la condición previamente comentada, también se observa que el efecto de la intervención se mantiene asociado de forma positiva con el tratamiento secuencial en todos los modelos. El estudio de regresión logística aparece en la tabla 4.63. El análisis ha presentado una especificidad del 60,23% y una sensibilidad del 70,64%.

Tabla 4. 63. Estudio de regresión logística múltiple para paso a vía oral

variable	Odds ratio	IC 95% de la Odds ratio		Probabilidad
grupo	1,73	1,31	2,29	0,000
edad	0,98	0,97	0,99	0,000
clindamicina	0,24	0,16	0,34	0,000
infección urinaria	2,33	1,36	3,96	0,002
profilaxis	1,67	1,12	2,49	0,010
amoxicilina-ácido clavulánico	0,69	0,49	0,98	0,040

La edad y la utilización de los antibióticos clindamicina y amoxicilina-ácido clavulánico se asocian negativamente con el paso a vía oral, mientras que la indicación de infección urinaria o profilaxis se asocian de forma positiva a la secuenciación.

El resultado de ambos análisis confirma como principal variable condicionante del resultado la pertenencia a uno de los grupos de estudio, siendo la probabilidad de que se produzca un tratamiento secuencial y del paso a vía oral 2,3 (IC 95% 1,7-3,1) veces y 1,7 (IC 95% 1,3-2,3) veces respectivamente más probable en el grupo de intervención.

4.2.14. Análisis de sensibilidad

Para comprobar la consistencia de los resultados obtenidos se ha realizado un análisis de sensibilidad. El primer estudio de consistencia ha afectado a los resultados de costes

obtenidos. Tras seleccionar los 905 pacientes candidatos a terapia secuencial al tercer día, se ha estimado que la variación que afectara de forma más importante a los resultados podría ser en relación a un cambio en el coste de preparación y administración de los antibióticos. Se ha considerado entonces un incremento y una disminución en el mismo del 75% en ambas direcciones, para posteriormente analizar si esto alteraba la significación estadística del resultado obtenido en el cuarto nivel de costes. El análisis indica que una disminución del 50% en el coste de preparación y administración del antibiótico anularía el efecto significativo de la intervención sobre el ahorro.

Se ha evaluado también la influencia del incremento o disminución del PVL del fármaco en un 75% en ambas direcciones. Tras esta modificación se observa que el ahorro conseguido con la intervención en el cuarto nivel de costes sigue siendo significativo en todo el rango de valores estudiado. La tabla 4.64 recoge los valores medios de coste por grupos incrementando y disminuyendo respectivamente el coste de preparación y administración en un 25%, 50% y 75%, así como el valor de adquisición de los antibióticos en los mismos porcentajes.

Tabla 4. 64. Análisis de sensibilidad variando el coste de preparación y administración de los antibióticos y el coste de adquisición (905 pacientes)

COSTES (PTA) Nivel 4	Control		Intervención		Probabilidad
	media	(IC 95%)	media	(IC 95%)	
Análisis de sensibilidad del coste de preparación y administración (admin.)					
- 75% admin.	18.229	(16.709-19.749)	16.904	(15.650-18.158)	0,186
- 50% admin.	20.643	(19.057-22.230)	18.738	(17.467-20.008)	0,065
- 25% admin.	23.058	(21.385-24.730)	20.571	(19.274-21.867)	0,021
+ 25% admin.	27.886	(25.995-29.777)	24.237	(22.864-25.611)	0,002
+ 50% admin.	30.300	(28.281-32.319)	26.071	(24.647-27.495)	0,001
+ 75% admin.	32.714	(30.559-34.870)	27.904	(26.423-29.385)	0,000
Análisis de sensibilidad del coste de adquisición (PVL)					
- 75% PVL	13.723	(12.816-14.631)	11.709	(11.159-12.260)	0,000
- 50% PVL	17.640	(16.487-18.792)	15.274	(14.501-16.048)	0,001
- 25% PVL	21.556	(20.105-23.006)	18.839	(17.796-19.882)	0,003
+ 25% PVL	29.388	(27.273-31.502)	25.969	(24.341-27.596)	0,012
+ 50% PVL	33.304	(30.842-35.766)	29.534	(27.605-31.463)	0,018
+ 75% PVL	37.220	(34.406-40.035)	33.098	(30.865-35.332)	0,024

De igual modo, las tablas 4.65 y 4.66 incluyen el análisis de sensibilidad realizado para clindamicina y amoxicilina-ácido clavulánico respectivamente, variando el coste de preparación y administración así como el de adquisición del antibiótico.

Tabla 4. 65. Análisis de sensibilidad variando el coste de preparación y administración y el coste de adquisición del antibiótico (clindamicina; 280 casos)

COSTES (PTA) Nivel 4	Control		Intervención		Probabilidad
	media	(IC 95%)	media	(IC 95%)	
Análisis de sensibilidad del coste de preparación y administración (admin.)					
- 75% admin.	17.287	(15.610-18.963)	13.608	(12.387-14.829)	0,001
- 50% admin.	20.977	(18.889-23.064)	16.303	(14.827-17.779)	0,000
- 25% admin.	24.667	(22.160-27.173)	18.998	(17.266-20.730)	0,000
+ 25% admin.	32.047	(28.692-35.402)	24.388	(22.140-26.634)	0,000
+ 50% admin.	35.737	(31.954-39.520)	27.082	(24.577-29.587)	0,000
+ 75% admin.	39.427	(35.216-43.639)	29.777	(27.014-32.541)	0,000
Análisis de sensibilidad del coste de adquisición (PVL)					
- 75% PVL	18.356	(16.321-20.392)	14.201	(12.917-15.484)	0,001
- 50% PVL	21.690	(19.361-24.019)	16.698	(15.180-18.215)	0,000
- 25% PVL	25.023	(22.396-27.651)	19.195	(17.442-20.948)	0,000
+ 25% PVL	31.691	(28.457-34.924)	24.190	(21.964-26.416)	0,000
+ 50% PVL	35.024	(31.484-38.564)	26.687	(24.224-29.150)	0,000
+ 75% PVL	38.358	(34.510-42.205)	29.185	(26.484-31.885)	0,000

Tabla 4. 66. Análisis de sensibilidad variando el coste de preparación/administración y de adquisición del medicamento (amoxicilina-ácido clavulánico; 265 casos)

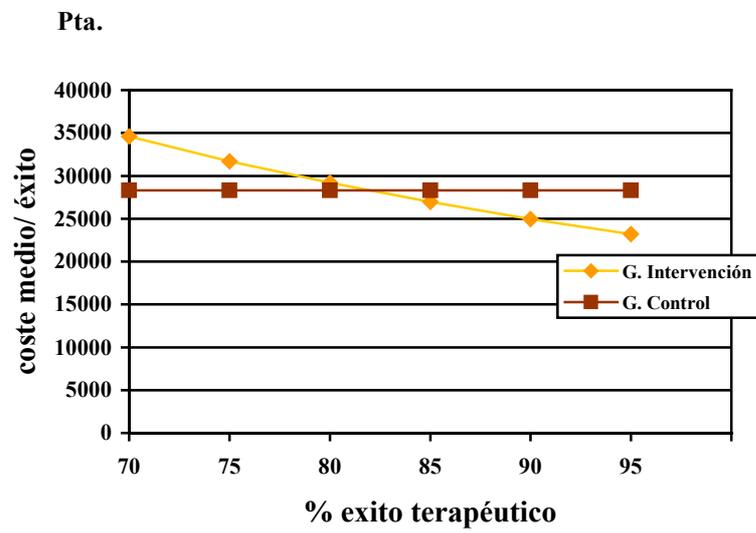
COSTES (PTA) Nivel 4	Control		Intervención		Probabilidad
	media	(IC 95%)	media	(IC 95%)	
Análisis de sensibilidad del coste de preparación y administración (admin.)					
- 75% admin.	12.260	(11.206-13.313)	10.431	(9.638-11.225)	0,006
- 50% admin.	14.632	(13.372-15.892)	12.300	(11.358-13.242)	0,003
- 25% admin.	17.005	(15.538-18.472)	14.169	(13.078-15.260)	0,002
+ 25% admin.	21.750	(19.868-23.633)	17.906	(16.516-19.297)	0,001
+ 50% admin.	24.123	(22.032-26.214)	19.775	(18.234-21.316)	0,001
+ 75% admin.	26.496	(24.196-28.795)	21.644	(19.952-23.336)	0,001
Análisis de sensibilidad del coste de adquisición (PVL)					
- 75% PVL	12.000	(10.955-13.044)	10.148	(9.385-10.911)	0,005
- 50% PVL	14.459	(13.205-15.713)	12.111	(11.190-13.033)	0,003
- 25% PVL	16.918	(15.454-18.382)	14.074	(12.994-15.155)	0,002
+ 25% PVL	21.837	(19.951-23.723)	18.001	(16.600-19.402)	0,001
+ 50% PVL	24.296	(22.199-26.393)	19.964	(18.402-21.526)	0,001
+ 75% PVL	26.756	(24.447-29.064)	21.927	(20.205-23.650)	0,001

El análisis de sensibilidad realizado para estos dos antibióticos que han conseguido un ahorro significativo con la intervención ha demostrado que la significación estadística para el cuarto nivel de costes se mantiene variando los costes de adquisición y administración en un 75% en ambas direcciones.

También se ha sometido a un análisis de sensibilidad el éxito terapéutico obtenido en ambas ramas. Para ello, teniendo en cuenta el alto porcentaje de éxito que aparece en los dos grupos se ha considerado necesario evaluar únicamente en qué medida una disminución de la eficacia terapéutica en el grupo de intervención cambiaría el resultado favorable a la misma. Se ha estimado que una disminución del éxito terapéutico por debajo de un 75% de eficacia sería inaceptable.

Los resultados obtenidos demuestran que un descenso en el éxito terapéutico de un 10% anularía la ventaja de la intervención farmacéutica, es decir si el éxito obtenido en el grupo intervención fuera de un 82% (éxito obtenido $(0,91) - 10\%$ de $0,91$) = $0,82$ para obtener un ratio coste/efectividad = 28.472), ésta habría dejado de ser coste-efectiva. (figura 4.21).

Figura 4. 21. Análisis de sensibilidad variando unicamente el éxito de la intervención



4.3. Análisis del total de pacientes que recibieron tratamiento con clindamicina

Los resultados obtenidos al analizar los cuatro antibióticos en estudio demuestran un efecto de la intervención especialmente favorable sobre el antibiótico clindamicina, de acuerdo con ello se somete al conjunto de los casos que han recibido este tratamiento a un análisis más detallado de resultados.

4.3.1. Objetivo del estudio de clindamicina

El principal objetivo del estudio ha sido evaluar el impacto clínico y económico de la introducción en la historia clínica del paciente de una hoja informativa conteniendo las ventajas de la utilización de la terapia secuencial con clindamicina. También se ha planteado un segundo objetivo que consistía en tratar de mejorar con la intervención el esquema posológico de la clindamicina.

4.3.2. Métodos del estudio de clindamicina

Los diferentes aspectos del diseño descritos en el apartado general “métodos” son aplicables al análisis de clindamicina. En el apartado correspondiente a la duración de tratamiento se contabilizaban los días de estancia desde el inicio del tratamiento antibiótico para determinar si el incremento en el número de tratamientos secuenciales con la intervención podría condicionar una reducción en la estancia hospitalaria.

4.3.3. Resultados del estudio de clindamicina

El análisis se ha realizado sobre el total de pacientes que habían recibido tratamiento con clindamicina. Un total de 472 pacientes (268 en el grupo control, 204 en el grupo de intervención) habían recibido tratamiento profiláctico o terapéutico con clindamicina. Las características demográficas, estado clínico de los pacientes y porcentaje de casos que realizaban tratamiento secuencial en cada grupo se recoge en la tabla 4.67.

Tabla 4. 67. Características demográficas, situación clínica y número de pacientes con terapia secuencial

Clindamicina	GRUPO CONTROL		GRUPO INTERVENCION	
Nº total de pacientes	268		204	
Edad	59,7	IC 95%(57,1-62,4)	57,5	IC 95%(54,6-60,3)
Sexo (hombre/mujer)	168 (62,7%)/ 100 (37,3%)		135 (66,2%)/ 69 (33,8%)	
McCabe & Jackson	1,5	IC 95%(1,41-1,58)	1,5	IC 95%(1,43-1,63)
Puntuación de gravedad	5,9	IC 95%(5,4-6,5)	6,2	IC 95%(5,6-6,8)
Pacientes con terapia secuencial al tercer día ^{α, β}	15	(5,6%)	34	(16,7%)
Pacientes con terapia secuencial o tratamiento PO después del tercer día ^α	41	(15,2%)	73	(35,8%)

^α La significación estadística ha sido $p < 0,0005$.

^β En el 45% de los tratamientos del grupo intervención y en el 51% del grupo control no se ha encontrado causa justificada para continuación del tratamiento IV después del tercer día.

. La edad, McCabe & Jackson y puntuación de gravedad se expresan como media, IC 95%. Los restantes valores como N, %.

Las patologías de base más frecuentes de los pacientes que habían recibido este antibiótico eran tumores (29%), enfermedades del aparato digestivo (17%) e infecciones (16%). La distribución de los casos según la localización de la infección figura en la tabla 4.68. La clindamicina se indicaba para profilaxis quirúrgica en 62 casos en el grupo control frente a 58 casos en el grupo intervención, siendo un 71% de los casos para cirugía contaminada con una duración al menos de 5 días. En un 37,5% de esos casos se produjo una infección local de herida quirúrgica.

Tabla 4. 68. Distribución de los casos según localización de la primera infección

Localización de la infección	Grupo Control		Grupo Intervención	
	N	%	N	%
Neumonía/Infección del tracto respiratorio inferior	81	30.1	61	29.9
Infección cutánea/infección de piel y partes blandas	20	7.5	21	10.3
Infección del tracto respiratorio superior	28	10.4	12	5.9
Infección quirúrgica	14	5.2	16	7.8
Infección tracto digestivo (no quirúrgica)	24	8.9	11	5.4
Infección del tracto genital	9	3.3	5	2.4

Localización de la infección (<i>Continuación</i>)	Grupo Control		Grupo Intervención	
	N	%	N	%
Bacteriemia secundaria	10	3.7	2	1
Infección sistema nervioso central	1	0.4	2	1
Profilaxis en cirugía ORL	29	10.8	29	14.2
Profilaxis en cirugía sucia	28	10.4	25	12.3
Profilaxis en cirugía limpia - contaminada	5	1.9	4	2
Infección no confirmada	11	4.1	8	3.9
Otras localizaciones	8	3.0	8	3.9
TOTAL	268	100	204	100

Los microorganismos aislados en los casos con clindamicina se recogen en la tabla 4.69. Algunos de los gérmenes aislados eran resistentes a clindamicina y fueron detectados en pacientes en los que se utilizaba la clindamicina asociada a otros antibióticos bajo la sospecha de una infección polimicrobiana (presencia de gérmenes anaerobios).

Tabla 4. 69. Microorganismos aislados en los casos con clindamicina

MICROORGANISMOS	GRUPO CONTROL	GRUPO INTERVENCION
<i>Bacteroides fragilis</i>	5	6
<i>Streptococcus viridans</i>	6	--
<i>Streptococcus pyogenes</i>	2	2
<i>Enterococcus</i> sp.	5	8
<i>Streptococcus</i> sp.	8	7
<i>Streptococcus</i> anaerobios	1	2
<i>Staphylococcus aureus</i>	3	7
<i>Staphylococcus</i> coagulasa-negativos	3	2
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2	1
<i>Toxoplasma gondii</i>	0	1
<i>Escherichia coli</i>	16	14
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	5
<i>Klebsiella</i> sp.	3	6
Otros	15	16
TOTAL	71	77

Respecto al tratamiento antibiótico, la clindamicina en el 95% de los casos (449 de 472) se asociaba a otro antibiótico, siendo el antibiótico adicional mayoritariamente gentamicina (48%), seguido de ceftriaxona (18%).

Eficacia clínica

Cuando se incluye la totalidad de los pacientes con clindamicina, no se encuentra diferencia estadísticamente significativa entre el éxito terapéutico en el grupo control (78,4%) y en el grupo intervención (77,5%) ($p=0,9$). Al excluir los tratamientos utilizados en profilaxis quirúrgica ($n=438$), el éxito obtenido fue del 77% (189/246) en el grupo control frente a 76% (147/192) en el grupo intervención ($p=1,0$).

Los tratamientos secuenciales se comparaban frente a los no secuenciales con respecto al éxito terapéutico no existiendo diferencia estadística entre ambos grupos (88% versus 76,8%, $p=0,09$). Cuando el análisis se aplicaba excluyendo a los pacientes con profilaxis quirúrgica, el éxito terapéutico obtenido no variaba significativamente (87% y 75,5% respectivamente, $p=0,12$).

Efectos adversos

Un total de 139 pacientes ha experimentado algún efecto adverso imputable al tratamiento con clindamicina, 85 (31,7%) pacientes en el grupo control y 54 (26,5%) pacientes en el grupo intervención, $p=0,8$. De éstos, 134 (28,4%) pacientes presentaban algún efecto adverso asociado a la vía IV no observándose diferencias entre ambos grupos ($p=0,18$), mientras que 9 (8,7%) pacientes presentaban efectos adversos asociados a la vía PO.

La sobreinfección por *C. difficile* se presentó en 10 casos en el grupo control (relacionándose con la administración IV en tratamientos no secuenciales) y en 1 caso en el grupo intervención (relacionándose con la administración PO en un tratamiento secuencial).

Un menor número de pacientes presentaba efectos adversos en los tratamientos secuenciales 9/49 (18,3%) frente a los no secuenciales 130/423 (30,7%), $p=0,09$. En los tratamientos secuenciales se ha podido observar una disminución en el número de efectos adversos relacionados con la administración IV frente a los no secuenciales (10,2% versus 30,5%, $p=0,023$).

El número de efectos adversos asociados a la clindamicina PO ha sido ligeramente más alto en los tratamientos secuenciales 8,2% (4/49) frente a los no secuenciales 1,2%, (5/423), $p<0,05$. Si en lugar de incluir el total de pacientes, se utilizan como denominador aquellos casos que tuvieron tratamiento oral, por ser los únicos que pueden tener toxicidad asociada a esta vía de administración, la incidencia en los tratamientos no secuenciales es de 7,7% (5/65), $p=1,0$. No obstante, al igual que en el análisis realizado anteriormente con los cuatro antibióticos, se considera a efectos de incidencia el análisis comparativo que incluye al total de pacientes que realizaron tratamiento no secuencial en el denominador. Únicamente se ha registrado la toxicidad PO en el hospital puesto que el diseño del estudio no permitía obtener información sobre la toxicidad asociada al tratamiento oral ambulatorio.

Posología antibiótica

Otro aspecto que se ha intentado mejorar con la intervención ha sido la adecuación de los regímenes posológicos de clindamicina a la pauta recomendada en la hoja informativa. De acuerdo con la bibliografía consultada se propuso una administración de clindamicina con la pauta de 600 mg cada 8 horas IV y PO (régimen tid) frente a la alternativa utilizada de 600 mg cada 6 horas IV y 300 mg cada 6 horas PO (régimen qid). El porcentaje de pacientes con un régimen de clindamicina 600 mg qid en el grupo control fue de un 46,8% frente a 26,5% en el grupo intervención. La pauta de administración de clindamicina PO qid fue de un 36,6% en el grupo control y de un 11,3% en el grupo intervención.

Con este propósito se ha analizado el grupo de pacientes que recibía 600 mg por dosis, observándose que esta dosis por toma supuso un 95,1% de los tratamientos IV y un 54,4% de los tratamientos PO. Es importante recordar que este ha sido el régimen posológico propuesto en la hoja informativa para promover la realización del tratamiento secuencial con clindamicina. La intervención ha conseguido incrementar significativamente el régimen 600 mg tid en los tratamientos IV, (143/204) en el grupo intervención versus (126/268) en el control, $p < 0,001$, al igual que en los orales (46/73) en el grupo intervención versus (3/41) en el grupo control, $p < 0,001$.

Duración del tratamiento y estancia hospitalaria

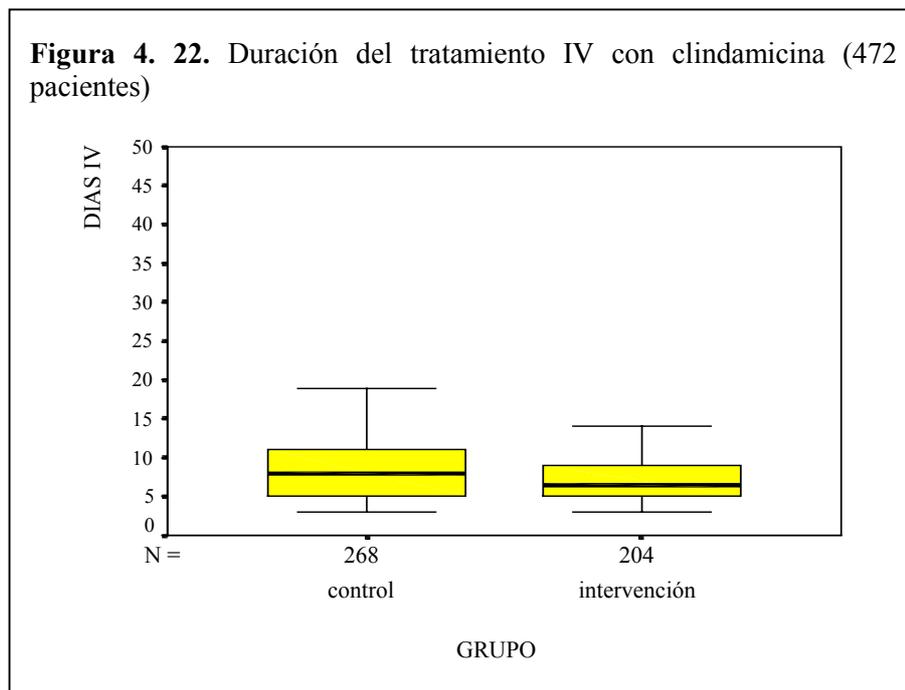
Con la intervención no se ha observado una disminución en el número total de días de tratamiento siendo la mediana (percentiles 5 y 95) de 8 (4-19) días en el grupo control frente a 8 (4-18) días en el grupo intervención, $p = 0,7$. Sin embargo la duración del tratamiento IV disminuye una media de 1,3 días después de la intervención ($p = 0,003$), incrementando la duración de tratamiento oral en 1,1 días ($p < 0,001$). En los pacientes que podían ser candidatos a terapia secuencial al tercer día ($n = 280$), la reducción de la duración media de clindamicina IV después de la intervención ha sido de 1,7 días.

En este grupo de pacientes se ha analizado la duración de la hospitalización desde el inicio del antibiótico IV hasta el alta con objeto de comprobar si el impacto de la intervención conseguía reducir los días de ingreso hospitalario. Los resultados del análisis indican que la intervención farmacéutica no consigue disminuir el número de días de hospitalización. La mediana (percentiles 5 y 95) fue de 13 (4-50) días en el grupo control frente a 14,5 (5-59) días en el grupo intervención, $p = 0,18$. Al analizar la influencia en el subgrupo de pacientes candidatos a terapia secuencial (280) tampoco se obtiene una disminución de la estancia, 12 (4-61) días en el grupo control y 13 (5-57) días en el grupo intervención, $p = 0,29$.

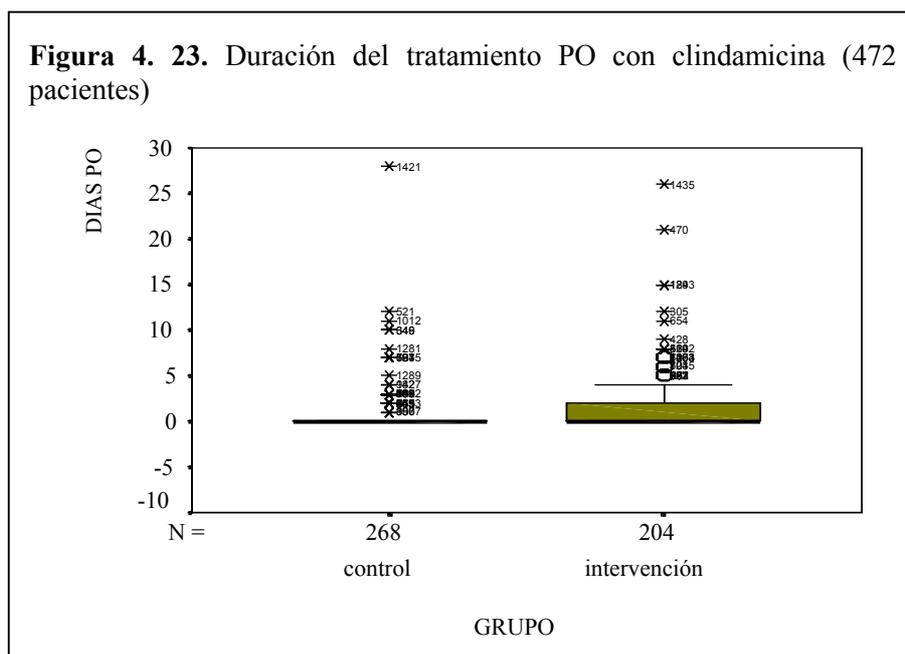
Cuando se comprueba la estancia hospitalaria en el grupo de pacientes que realiza tratamiento secuencial, se observa que estos pacientes presentaban significativamente

menor estancia frente a los tratamientos no secuenciales, 9 (3-31) días y 14 (3-59) días respectivamente, $p < 0,001$.

La distribución de las duraciones de tratamiento IV y PO por grupos se recoge en las figuras 4.22 y 4.23. Se observa una aproximación de los valores correspondientes a la duración de tratamiento IV en el grupo de intervención. Con respecto a los tratamientos PO la dispersión en los valores del grupo control no permite acotar valores entre los percentiles 25 y 75 tal como sucedía en el grupo intervención.



La figura 4.23 representa el elevado número de valores heterogéneos en el grupo control que no pueden representarse distribuidos uniformemente en torno a un valor medio.



Análisis de costes

Una vez contadas las distintas fuentes consumidas los resultados obtenidos se recogen en la tabla 4.70.

Tabla 4. 70. Recursos consumidos en el grupo de clindamicina

Recursos consumidos clindamicina	GRUPO CONTROL Media (IC 95%)	GRUPO INTERVENCION Media (IC 95%)
Nº dosis clindamicina IV	31,1 (29,1-33,3)	24,6 (22,7-26,4)
Nº dosis clindamicina PO	1,9 (1,1-3,3)	5,4 (3,8-7,0)
mg clindamicina IV	18.657 (17.310-20.135)	14.719 (13.554-15.883)
mg clindamicina PO	758 (421-1.078)	2.738 (1.917-3.556)
Nº episodios de efectos adversos		
Flebitis	55	37
Hipersensibilidad	7	1
Diarrea	24	21
Sobreinfección por <i>C. difficile</i>	10	1
Días de hospitalización	17,4	20,4

Los costes calculados estratificados en los tres niveles de costes se recogen en la tabla 4.71. Se ha incluido un cuarto nivel suponiendo el tiempo que precisaría de media el farmacéutico por cada intervención (10 minutos por cada paciente del grupo estudio). Aunque la intervención se ha realizado en tiempo laboral normal, se trata de estimar si el coste correspondiente a la misma disminuiría el efecto en el impacto de la intervención, demostrando en este caso que la reducción en coste medio sigue siendo significativa.

Tabla 4. 71. Costes por paciente relacionados con el tratamiento con clindamicina

COSTES (PTA) clindamicina	GRUPO CONTROL		GRUPO INTERVENCION		Probabilidad
	Media	(IC 95%)	Media	(IC 95%)	
Nivel 1 adquisición	13.322,5	12.398,3-14.246,8	10.726,9	9.912,0-11.541,8	0,000
Nivel 2 adquisición, preparación y administración	27.880,9	25.820,5-29.941,3	22.325,7	20.621,4-24.030,0	0,000
Nivel 3 adquisición, preparación, administración y efectos adversos	28.525,5	26.443,4-30.607,6	22.617,4	20.900,2-24.334,5	0,000
Nivel 4 nivel 3 + intervención farmacéutica	28.525,5	26.443,4-30.607,6	23.267,4	21.550,0-24.984,5	0,000

La tabla 4.72 refleja los costes medios de las diferentes reacciones adversas encontradas por grupo.

Tabla 4. 72. Costes de los diferentes efectos adversos con clindamicina

COSTES (PTA) clindamicina	GRUPO CONTROL		GRUPO INTERVENCION	
	Media	(IC 95%)	Media	(IC 95%)
Diarrea	2.527,9	1.434,2-3.621,6	1.184,4	188,1-2.180,6
Flebitis	614,4	548,4-680,3	584,5	529,5-639,5
Hipersensibilidad	951,1	356,5-1.545,7	451,0	----
Sobreinfección <i>C. difficile</i>	7.162,8	4.599,9-9.725,6	13.582,0	----

Como no se ha encontrado diferencia en la eficacia del tratamiento entre los grupos ni tampoco respecto a la incidencia de efectos adversos, se ha realizado un análisis de minimización de costes. El ahorro medio obtenido con la intervención es de 5.258 (IC 95% 2.556-7.935) pta., asociado principalmente a la reducción en el uso de la terapia IV.

4.3.4. Análisis de sensibilidad de los resultados con clindamicina

En un análisis de sensibilidad sobre los 472 pacientes incluidos en el estudio que han recibido tratamiento con clindamicina, modificando los costes de preparación y administración en un 75% en ambas direcciones, no se ha encontrado variación en la significación estadística en el promedio ahorrado con la intervención. De igual modo, al someter a este mismo análisis el coste de adquisición del antibiótico tampoco se ve alterado el resultado de la intervención farmacéutica (tabla 4.73).

Tabla 4. 73. Análisis de sensibilidad variando el coste de preparación y administración así como el coste de adquisición (clindamicina; 472 casos)

COSTES (PTA) Nivel 4	Control media (IC 95%)	Intervención media (IC 95%)	Probabilidad
Análisis de sensibilidad del coste de preparación y administración (admin.)			
- 75% admin.	17.607 (16.375-18.838)	14.568 (13.512-15.623)	0,000
- 50% admin.	21.246 (19.735-22.757)	17.468 (16.193-18.743)	0,000
- 25% admin.	24.886 (23.091-26.681)	20.368 (18.872-21.863)	0,000
+ 25% admin.	32.165 (29.794-34.536)	26.167 (24.228-28.106)	0,000
+ 50% admin.	35.804 (33.144-38.466)	29.067 (26.906-31.228)	0,000
+ 75% admin.	39.444 (36.492-42.396)	31.966 (29.583-34.349)	0,000
Análisis de sensibilidad del coste de adquisición (PVL)			
- 75% PVL	18.533 (17.114-19.953)	15.222 (14.110-16.334)	0,000
- 50% PVL	21.864 (20.226-23.502)	17.903 (16.591-19.217)	0,000
- 25% PVL	25.194 (23.336-27.053)	20.586 (19.071-22.101)	0,000
+ 25% PVL	31.856 (29.549-34.163)	25.949 (24.029-27.869)	0,000
+ 50% PVL	35.187 (32.654-37.719)	28.631 (26.508-30.753)	0,000
+ 75% PVL	38.517 (35.757-41.277)	31.312 (28.987-33.638)	0,000

4.4. Ciprofloxacino en terapia secuencial. Análisis bayesiano.

4.4.1. Objetivo del estudio

Debido a que la intervención farmacéutica no ha conseguido incrementar el número de tratamientos secuenciales con ciprofloxacino, antibiótico que presentaba por otra parte una elevada proporción de tratamientos secuenciales en el grupo control, se ha diseñado un estudio posterior, dirigido a evaluar si incluso cuando se estudian antibióticos con elevada proporción de tratamientos secuenciales en el grupo control, la intervención puede conseguir optimizar los resultados.

Este estudio combina una estrategia educacional que trataba de mejorar la utilización de ciprofloxacino de acuerdo a sus indicaciones de uso, con una intervención activa del farmacéutico en planta, tratando de promover la realización de la terapia secuencial mediante la introducción de una nota informativa alusiva a las ventajas de la misma.

El objetivo del estudio era analizar, utilizando en este caso una aproximación bayesiana, si la intervención farmacéutica (proporcionando información escrita y oral al clínico acerca de las ventajas de la terapia secuencial) era una estrategia coste-efectiva para incrementar el uso de la terapia secuencial con ciprofloxacino.

4.4.2. Método del estudio de ciprofloxacino

4.4.2.1. Ámbito

Se diseña un estudio prospectivo, controlado realizado en un hospital general -“*Hospital do Meixoeiro*“- con 420 camas, perteneciente al Área Sanitaria de Vigo.

4.4.2.2. Población de estudio

El estudio incluye pacientes con terapia antibiótica parenteral con ciprofloxacino con una duración de tratamiento superior a 24 horas. Quedan excluidos del estudio los pacientes

ingresados en las unidades de reanimación y cuidados intensivos y aquellos de edad inferior a 7 años.

4.4.2.3. Duración del estudio

Desde enero hasta noviembre de 1997.

4.4.2.4. Método de estudio

Los pacientes que reciben terapia IV con ciprofloxacino durante 24 ó más horas que cumplen criterios de inclusión se asignan al grupo control los primeros 3 meses (enero-marzo de 1997) (Fase I) y al grupo intervención los 7 meses siguientes (marzo-noviembre de 1997) (Fase II).

El diseño de la intervención corresponde a lo expuesto en método de estudio (apartado 3.5 de métodos), con la diferencia de que en los casos en que era posible, a la introducción de la nota informativa alusiva a las ventajas de la terapia secuencial se acompañaba una intervención oral por parte del farmacéutico con el facultativo responsable del paciente.

En el análisis de costes se ha realizado, para los costes no proporcionados por el servicio de personal, un ajuste temporal de los costes de personal y material respecto a los valores utilizados en el año 1995 considerando un incremento según el IPC al valor real correspondiente al año 1997. El coste de tratamiento incluye en este caso el coste de aquellos fracasos terapéuticos que obligaron a realizar un tratamiento antibiótico posterior. Para ello se contabilizaron los recursos utilizados del mismo modo que en el caso del estudio previo con los cuatro antibióticos, incluyendo en el coste de los fracasos, además del coste de adquisición del antibiótico para tratar el fracaso, los correspondientes a su preparación y administración. Los recursos utilizados se recogen en el apartado 8.5 del anexo 8.

Para los restantes aspectos metodológicos ver apartado: 3.métodos.

4.4.2.5. Análisis estadístico

Adicionalmente a los aspectos de estadística convencional descritos en el apartado 3.12 de métodos, se ha realizado una evaluación de resultados aplicando una estimación bayesiana en aquellos pacientes candidatos a terapia secuencial.

Análisis bayesiano

La inferencia bayesiana se describe habitualmente como una aproximación estadística al análisis de datos que permite introducir el conocimiento del entorno en el que los datos se producen, es decir, aporta conocimientos subjetivos al análisis de los mismos^{199, 200, 201, 202, 203}. Esto permite conocer probabilidades de sucesos “a posteriori” de la realización de una experiencia, en función de ésta conociendo la probabilidad obtenida “a priori”. La probabilidad “a posteriori” se obtiene mediante la función:

$$P \text{ “a posteriori”} = P \text{ “a priori”} \times \text{cociente de verosimilitud}$$

En este caso el hecho clínico “realización de tratamiento secuencial” puede beneficiarse de la experiencia obtenida por un experimento y del conocimiento acumulado, de ahí el enfoque bayesiano del análisis realizado sobre el estudio con ciprofloxacino.

4.4.3. Resultados

4.4.3.1. Análisis descriptivo del total de pacientes con ciprofloxacino.

Han recibido tratamiento profiláctico o terapéutico con ciprofloxacino un total de 223 pacientes (77 en el grupo control, 146 en el grupo de intervención). Las características demográficas, estado clínico de los pacientes y porcentaje de pacientes candidatos a tratamiento secuencial en cada grupo se recoge en la tabla 4.74. La edad era significativamente superior en el grupo control ($p=0,01$).

Tabla 4. 74. Características demográficas, estado clínico y candidatos a terapia secuencial

Ciprofloxacino	GRUPO CONTROL		GRUPO INTERVENCION	
Nº total de pacientes	77		146	
Edad	69,1	IC 95%(65,0-73,1)	61,6	IC 95%(58,0-65,2)
Sexo (hombre/mujer)	34 (44,2%)/ 43 (55,8%)		78 (53,4%)/ 68 (46,6%)	
McCabe & Jackson	1,4	IC 95%(1,3-1,6)	1,6	IC 95%(1,5-1,7)
Pacientes candidatos a terapia secuencial	53	(68,8%)	90	(61,6%)
Pacientes con terapia secuencial al tercer día ^α respecto al total	24	(31,2%)	55	(37,7%)

^αLa significación estadística ha sido $p=0,41$.

. La edad y McCabe & Jackson se expresan como media, IC 95%. Los restantes parámetros como N y %.

El diagnóstico principal se recuperó en 220 (98,6%) casos del total de 223 pacientes estudiados. El patrón de distribución de los pacientes en función del diagnóstico principal es similar entre los grupos para los cuatro diagnósticos que incluyen el mayor número de pacientes; en los restantes casos la distribución entre los grupos es más heterogénea (tabla 4.75).

Tabla 4. 75. Distribución de los pacientes con ciprofloxacino según el diagnóstico principal

ENFERMEDAD DE BASE ciprofloxacino	GRUPO				TOTAL	
	Control		Intervención		N	%
	N	%	N	%		
Neoplasias	17	22,1	25	17,5	42	19,1
Enfermedades del Aparato Genitourinario	10	13,0	23	16,1	33	15,0
Enfermedades del Aparato Digestivo	11	14,3	19	13,3	30	13,6
Lesiones y Envenenamiento	6	7,8	18	12,6	24	10,9
Enfermedades Infecciosas y Parasitarias	5	6,5	15	10,5	20	9,1
Enfermedades del Aparato Circulatorio	10	13,0	7	4,9	17	7,7
Enfermedades del Aparato Respiratorio	9	11,7	7	4,9	16	7,3
Enfermedades de la Piel y Tejidos Blandos	2	2,6	8	5,6	10	4,5
Enfermedades del Aparato Muscular y Esquelético y del Tejido Conectivo	4	5,2	6	4,2	10	4,5
Enfermedades Endocrinas, de la Nutrición, Metabólicas y de la Inmunidad	3	3,9	4	2,8	7	3,2
Otros diagnósticos	4	5,2	11	7,7	15	6,8
TOTAL	77	100	143	100	220	100

La distribución de los casos según el pronóstico (McCabe & Jackson¹⁸⁷) de la enfermedad de base o diagnóstico principal aparece en la tabla 4.76.

Tabla 4. 76. Distribución de paciente según pronóstico de la enfermedad de base

McCabe & Jackson ¹⁸⁷	GRUPO		Total
	Control N (%)	Intervención N (%)	
1 No mortal	49 (63,6%)	80 (54,8%)	129 (57,8%)
2 Últimamente mortal	23 (29,9%)	46 (31,5%)	69 (30,9%)
3 Rápidamente mortal	5 (6,5%)	20 (13,7%)	25 (11,2%)
Total	77 (100,0%)	146 (100,0%)	223 (100,0%)

Se observa un mayor porcentaje de pacientes más graves en el grupo intervención respecto al grupo control, aspecto que debe ser tenido en cuenta a la hora de evaluar la respuesta de la infección al antibiótico.

Más del 80% de las prescripciones se realizan en los 7 servicios siguientes: geriatría 39 (17,5%), urología 38 (17,0%), cirugía 30 (13,5%), medicina interna 30 (13,5%), traumatología 17 (7,6%), digestivo 16 (7,2%) y cirugía plástica 11 (4,9%).

Los grupos han sido comparables en cuanto a la distribución por tipo de infección (tabla 4.77). Ciprofloxacino era prescrito mayoritariamente en infecciones urinarias, respiratoria, de piel y partes blandas y gastrointestinal. Se observa que el perfil de infecciones tratadas coincide con las indicaciones de uso de este antibiótico.

Tabla 4. 77. Distribución de los casos según localización de la infección

Localización de la infección	Grupo Control		Grupo Intervención		Total	
	N	%	N	%	N	%
Infección urinaria	27	35,1	55	37,7	82	36,8
Neumonía/Infección del tracto respiratorio inferior	10	13,0	14	9,6	24	10,8
Infección cutánea/infección de piel y partes blandas	5	6,5	12	8,2	17	7,6
Infección tracto digestivo (no quirúrgica)	3	3,9	17	11,6	20	9,0
Bacteriemia	10	13,0	14	9,6	24	10,7
Infección quirúrgica	6	7,8	5	3,5	11	4,9
Infección ósea y de articulaciones	2	2,6	6	4,1	8	3,6
Tratamiento empírico ó localización no especificada	12	15,6	15	10,3	27	12,1
Otras localizaciones	2	2,6	8	5,5	10	4,5
TOTAL	77	100,0	146	100,0	223	100,0

El antibiótico se indicaba para profilaxis en 14 casos (6,3%), para tratamiento empírico en 171 casos (76,7%) y para infección documentada microbiológicamente en 38 casos (17,0%).

Se solicitó cultivo microbiológico en 52 (67,5%) de los casos del grupo control frente a 102 (69,9%) de los casos en el grupo de intervención. Se confirmó el diagnóstico

microbiológico en 36 (46,8%) pacientes del grupo control y en 69 (48,3%) del grupo intervención.

La distribución de los microorganismos aislados se recoge en la tabla 4.78. En un total de 106 (47,5%) casos se identificó al menos un microorganismo por cultivo. En el 11,7% de los casos se identificaron dos microorganismos por cultivo y en un 5,4% tres ó más microorganismos por cultivo. Se han aislado un total de 148 gérmenes.

Tabla 4. 78. Distribución de los microorganismos aislados

MICROORGANISMOS	GRUPO CONTROL (N)	GRUPO INTERVENCION (N)
<i>Enterococcus</i> sp.	4	10
<i>Streptococcus</i> sp.	3	6
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	6
<i>Staphylococcus</i> coagulasa-negativos	2	2
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	4	6
<i>Escherichia coli</i>	13	25
<i>Enterobacter</i> sp.	2	5
<i>Proteus</i> sp.	2	4
<i>Klebsiella</i> sp.	1	2
<i>Pseudomonas</i> sp.	3	9
Otros	11	27
TOTAL	46	102

N= número de casos

Evolución de los pacientes con ciprofloxacino

Los grupos han sido diferentes respecto a la evolución clínica de los pacientes. En 62 casos (80,5%) del grupo control y 93 casos (63,7%) del grupo estudio se ha conseguido el éxito terapéutico con el tratamiento antibiótico ($p=0,015$). Hay que considerar que el grupo de intervención presenta un porcentaje de pacientes con enfermedad de base rápidamente mortal superior al control (13,5% frente a 6,5%), aspecto que puede influir en un mayor porcentaje de fracasos en dicho grupo no relacionado directamente con la respuesta a la infección sino con el desenlace fatal de la enfermedad de base.

No obstante, cuando se compara la respuesta terapéutica de los tratamientos secuenciales frente a los no secuenciales el porcentaje de éxito terapéutico es similar, 64/85 casos (75,3%) en el grupo de secuenciales y 91/138 casos (65,9%) en los no secuenciales ($p=0,18$). La evolución por grupos se recoge en la tabla 4.79.

Tabla 4. 79. Evolución de los tratamientos con ciprofloxacino por grupo

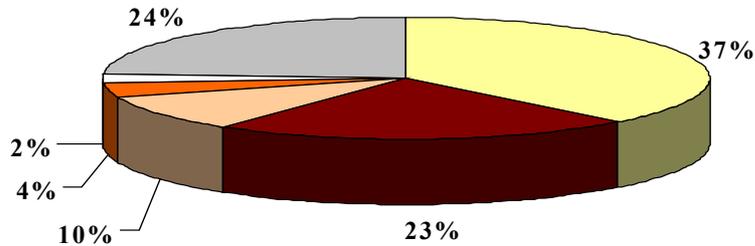
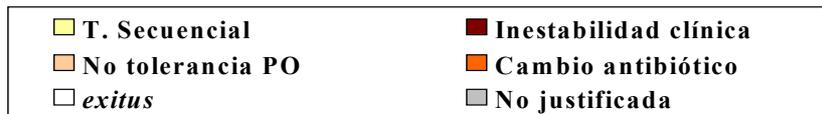
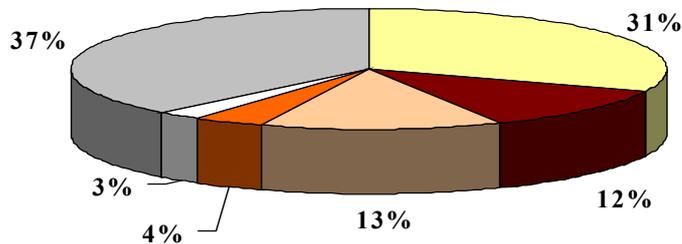
EVOLUCION	GRUPO				TOTAL	
	Control		Intervención		N	%
	N	%	N	%		
Éxito	62	80,5%	93	63,7%	155	69,5%
Fracaso	14	18,2%	47	32,2%	61	27,4%
Sobreinfección	1	1,3%	2	1,4%	3	1,3%
Recaída	0	0,0%	4	2,7%	4	1,8%
Total	77	100,0%	146	100,0%	223	100,0%

Tratamiento secuencial con ciprofloxacino y causas de no secuenciación

En 24 casos (31,2%) del grupo control y 55 casos (37,7%) del grupo intervención se ha realizado tratamiento secuencial, no obteniéndose una diferencia significativa entre los grupos respecto a la secuenciación. En 1 caso del grupo intervención que fue fracaso terapéutico se realizó terapia secuencial no siendo candidato a la misma, por lo que no se incluye en el análisis posterior de los paciente candidatos. Las causas de no realización de tratamiento secuencial se recogen en la figura 4.24.

Figura 4. 24. Causas de no secuenciación con ciprofloxacino. Superior: G.Control; Inferior: G. Intervención.

CAUSA DE NO SECUENCIACION	GRUPO		TOTAL N (%)
	Control N (%)	Intervención N (%)	
Tratamientos secuenciales	24 (31,2%)	55 (37,7%)	79 (35,5%)
Intolerancia para la administración oral	10 (13,0%)	14 (9,6%)	24 (10,8%)
Inestabilidad clínica al tercer día	9 (11,7%)	33 (22,6%)	42 (18,8%)
Cambio de antibiótico	3 (3,9%)	6 (4,1%)	9 (4,0%)
<i>Exitus</i>	2 (2,6%)	3 (2,1%)	5 (2,2%)
Causa no justificada	29 (37,6%)	35 (24,0%)	64 (28,7%)



Duración de tratamiento con ciprofloxacino y retraso en el paso a terapia secuencial

La duración de tratamiento IV expresada en cada grupo como mediana (percentil 5 y 95) ha sido de 5,0 (1,0-14,0) días en el grupo control frente a 4,0 (1,0-12,3) días en el grupo intervención ($p=0,25$). Respecto al tratamiento oral la duración es de 1,0 (0,0-13,0) días en el control y de 2,0 (0,0-14,0) días con la intervención ($p=0,26$). Tampoco se obtiene una reducción significativa en el número de días totales de tratamiento, 7,0 (3,0-22,0) días en el grupo control frente a 7,0 (3,0-21,1) días en el grupo intervención ($p=0,33$).

Sin embargo al analizar el retraso en el paso a terapia oral, desde que el paciente cumplía criterios para tratamiento PO, se observa que la intervención farmacéutica consigue reducir significativamente el retraso en el paso a vía oral disminuyendo este de 1,9 días en el grupo control hasta 0,7 días en el grupo intervención ($p=0,015$).

4.4.3.2. Análisis de los pacientes candidatos a terapia secuencial

El grupo de pacientes candidatos a terapia secuencial al tercer día son aquellos sobre los que el impacto de la intervención farmacéutica puede medirse eficazmente. Se han seleccionado como candidatos un total de 143 pacientes, 53 casos del grupo control y 90 casos del grupo intervención. Las características demográficas del grupo de pacientes candidatos a recibir terapia secuencial aparecen en la tabla 4.80.

Tabla 4. 80. Características de base de los pacientes candidatos a terapia secuencial

Ciprofloxacino	GRUPO CONTROL		GRUPO INTERVENCION	
Pacientes candidatos a terapia secuencial	53		90	
Edad	67,2	IC 95%(62,3-72,1)	56,8	IC 95%(52,2-61,5)
Sexo (hombre/mujer)	24 (45,3%)/ 29 (54,7%)		50 (55,6%)/ 40 (44,4%)	
McCabe & Jackson	1,3	IC 95%(1,2-1,5)	1,4	IC 95%(1,3-1,5)
Pacientes con terapia secuencial al tercer día ^α	24	(45,3%)	54	(60,0%)

^α $p=0,125$. La edad y McCabe & Jackson se expresan como media, IC 95%. Los restantes parámetros como N y %.

Los grupos han sido similares respecto al tipo de infección. Ciprofloxacino fue prescrito para infección urinaria en el 35,7% de los casos, infección respiratoria en el 11,9%, de piel y partes blandas en el 11,2% y en un 9,1% para infección gastrointestinal.

En cuanto a la distribución por servicios el 20,3% de los pacientes pertenecían al servicio de urología, el 14,0% a medicina interna, el 13,3% a geriatría y el 10,5% a cirugía general. En 95 (66,4%) casos se solicitó estudio microbiológico, obteniéndose cultivo positivo en 60 estudios (63,2%).

Los resultados no se han visto afectados por diferencias en cuanto a la edad ($p=0,004$), sexo o evolución clínica de los pacientes.

Evolución de los pacientes candidatos a recibir tratamiento secuencial con ciprofloxacino

Aunque se ha observado un porcentaje de éxito superior en el grupo control 48/53 (90,6%) frente al grupo intervención 69/90 (76,7%), la diferencia no es significativa ($p=0,063$). El éxito de los tratamientos secuenciales ha sido equivalente al de los no secuenciales 64/78 (82,1%) frente al 53/65 (81,5%), $p=1,000$. La evolución de los tratamientos queda recogida en la tabla 4.81.

Tabla 4. 81. Evolución en el grupo de candidatos a terapia secuencial

EVOLUCION	GRUPO				TOTAL	
	Control		Intervención		N	%
	N	%	N	%		
Exito	48	90,6%	69	76,7%	117	81,8%
Fracaso	4	7,5%	19	21,1%	23	16,1%
Sobreinfección	1	1,9%	0	0,0%	1	0,7%
Recaída	0	0,0%	2	2,2%	2	1,4%
Total	53	100,0%	90	100,0%	143	100,0%

Respecto a la incidencia de efectos adversos, 3 pacientes del grupo control frente a 8 del grupo estudio presentaron algún efecto adverso al tratamiento.

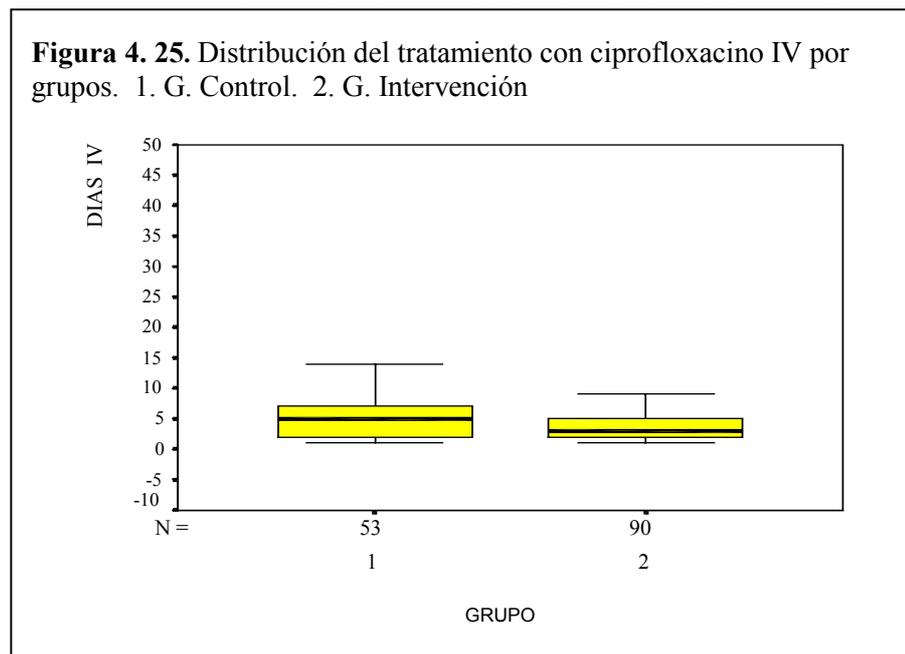
Efecto de la intervención sobre la duración del tratamiento

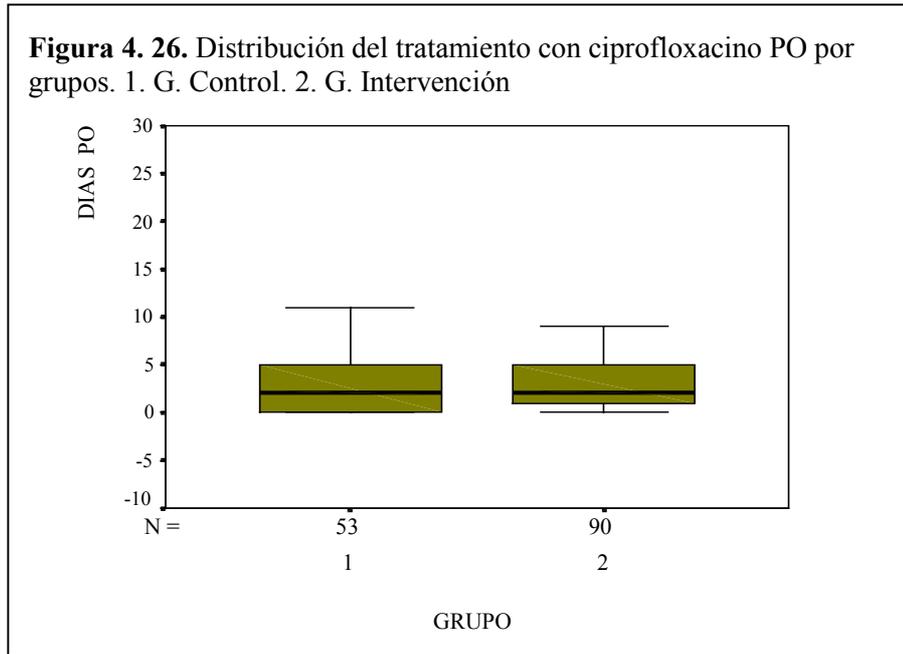
La intervención farmacéutica ha conseguido reducir en 2,57 días la duración total del tratamiento, en 1,83 días la duración del tratamiento IV, así como disminuir el retraso en el cambio a terapia oral en 1,7 días. Los resultados se recogen en la tabla 4.82.

Tabla 4. 82. Duración de tratamiento con ciprofloxacino

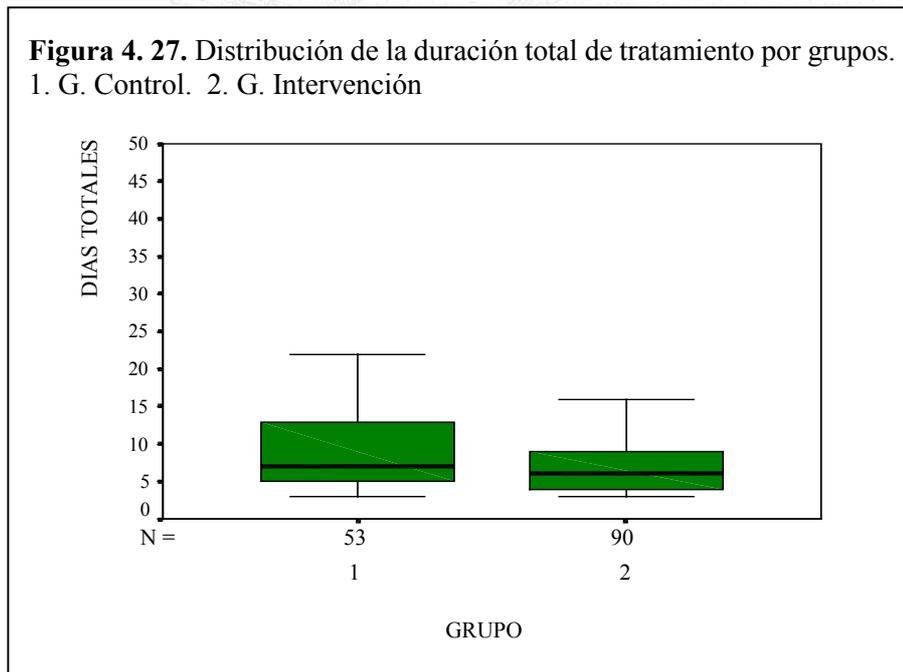
ANTIBIOTICO	DURACION DE TRATAMIENTO				Probabilidad
	Control		Intervención		
	mediana	Percentil 5-95	mediana	Percentil 5-95	
Días IV	5,0	1,0-14,0	3,0	1,0-11,0	0,035
Días PO	2,0	0,0-13,0	2,0	0,0-14,0	0,729
Días totales	7,0	3,0-27,0	6,0	3,0-18,0	0,015
Retraso en el paso a PO	1,0	0,0-9,0	0,0	0.0-6,0	0,017

Los diagramas de cajas de las figuras 4.25, 4.26 y 4.27 representan claramente la distribución de los casos según la duración de tratamiento IV, PO y total entre los grupos.





También la disminución en la duración total del tratamiento puede verse claramente en la figura 4.27



Efecto de la intervención sobre el coste de tratamiento

El estudio de costes estratificado en los diferentes niveles se recoge en la tabla 4.83.

Para cuantificar el coste de la intervención, éste se considera de acuerdo al coste de la hora de facultativo según datos de personal de 1997 en 4.325 pta. por hora, se contabiliza un gasto de 1.081,2 pta. por paciente (correspondiente a 15 minutos de tiempo de facultativo).

El ahorro medio conseguido con la intervención se ha estimado para el 4 nivel de costes (incluyendo el coste de la intervención farmacéutica) en 14.035,4 (IC 95% 3.143,9-31.214,8) pta. de media por tratamiento. (Tablas de recursos consumidos en el anexo 8).

Tabla 4. 83. Costes de ciprofloxacino estratificados en cuatro niveles

COSTES (PTA) ciprofloxacino	GRUPO CONTROL		GRUPO INTERVENCION		Probabilidad
	Media	(IC 95%)	Media	(IC 95%)	
Nivel 1 adquisición	41.357,3	(27.821,3-54.893,2)	27.514,5	(21.907,2-33.121,8)	0,062
Nivel 2 adquisición, preparación y administración	45.016,0	(30.577,2-59.454,8)	30.120,5	(24.119,8-36.121,2)	0,060
Nivel 3 adquisición, preparación, administración y efectos adversos	45.124,6	(30.638,3-59.610,9)	30.244,2	(24.249,9-36.238,6)	0,061
Nivel 3 adquisición, preparación, administración y efectos adversos y fracasos	48.678,1	(32.789,6-64.566,6)	33.561,5	(26.806,9-40.316,1)	0,084
Nivel 3 + intervención farmacéutica	48.678,1	(32.789,6-64.566,6)	34.249,7	(27.888,1-41.397,3)	0,108

Respecto a la toxicidad del tratamiento, 2 pacientes del grupo control y 4 pacientes del grupo intervención experimentaron algún efecto adverso a ciprofloxacino con coste asociado. Al desglosar los casos por tipo de efecto adverso observamos que 3 casos presentaron flebitis, 2 casos diarrea y 1 caso sobreinfección por *C. difficile*. Si estudiamos los efectos adversos por grupo incluyendo únicamente los casos que presentaban coste de efectos adversos (6 pacientes), el coste medio por efecto adverso y grupo es de 2.876,3 pta. en el control y de 2.783,3 pta. en el grupo intervención.

El coste medio de los fracasos de tratamiento por grupo obtenido, incluyendo los 143 pacientes y considerando exclusivamente los pacientes que recibieron tratamiento antibiótico en los fracasos (3 pacientes en el grupo control y 9 pacientes en el grupo intervención), es de 62.778,8 pta. en el control y de 33.172,2 pta. en el grupo intervención.

Los tratamientos secuenciales se han comparado frente a los no secuenciales respecto a los costes. Los resultados obtenidos aparecen en la tabla 4.84. Los resultados obtenidos muestran un ahorro medio con el tratamiento secuencial de 45.781,2 (IC 95% 32.295,0-59.267,4) pta. en el tercer nivel de costes. Si se incluye el coste de la intervención farmacéutica el ahorro obtenido resulta de 45.631,5 (IC 95% 32.166,8-59.096,1) pta.

Tabla 4. 84. Costes del tratamiento secuencial frente al no secuencial con ciprofloxacino

COSTES (PTA) ciprofloxacino	GRUPO SECUENCIAL		GRUPO NO SECUENCIAL		Probabilidad
	Media	(IC 95%)	Media	(IC 95%)	
Nivel 1 adquisición	13.864,0	(12.540,3-15.187,7)	55.182,3	(43.911,8-66.452,1)	0,000
Nivel 2 adquisición, preparación y administración	15.348,2	(13.944,4-16.752,1)	59.992,9	(48.017,0-71.968,7)	0,000
Nivel 3 Nivel 2 + efectos adversos y fracasos	18.354,5	(14.251,2-22.457,9)	64.135,7	(51.246,9-77.024,4)	0,000
Nivel 3 + intervención farmacéutica	19.103,0	(14.990,7-23.215,3)	64.734,5	(51.871,0-77.598,0)	0,000

4.4.3.3. Estudio bayesiano sobre los pacientes candidatos a terapia secuencial

El análisis de los resultados aplicando la teoría de Bayes permite predecir la probabilidad “a posteriori” de que se realice un tratamiento secuencial en base a la probabilidad obtenida “a priori” en un estudio experimental.

La probabilidad de que se realice tratamiento secuencial en el grupo control es 0,45 (IC 95% 0,33-0,59) mientras que en el grupo de intervención es 0,60 (IC 95% 0,46-0,74). En base a estos datos la tabla 4.85 muestra la probabilidad de realizar tratamiento secuencial en determinada proporción de sujetos del grupo intervención y del grupo control y el incremento relativo en el grupo de intervención.

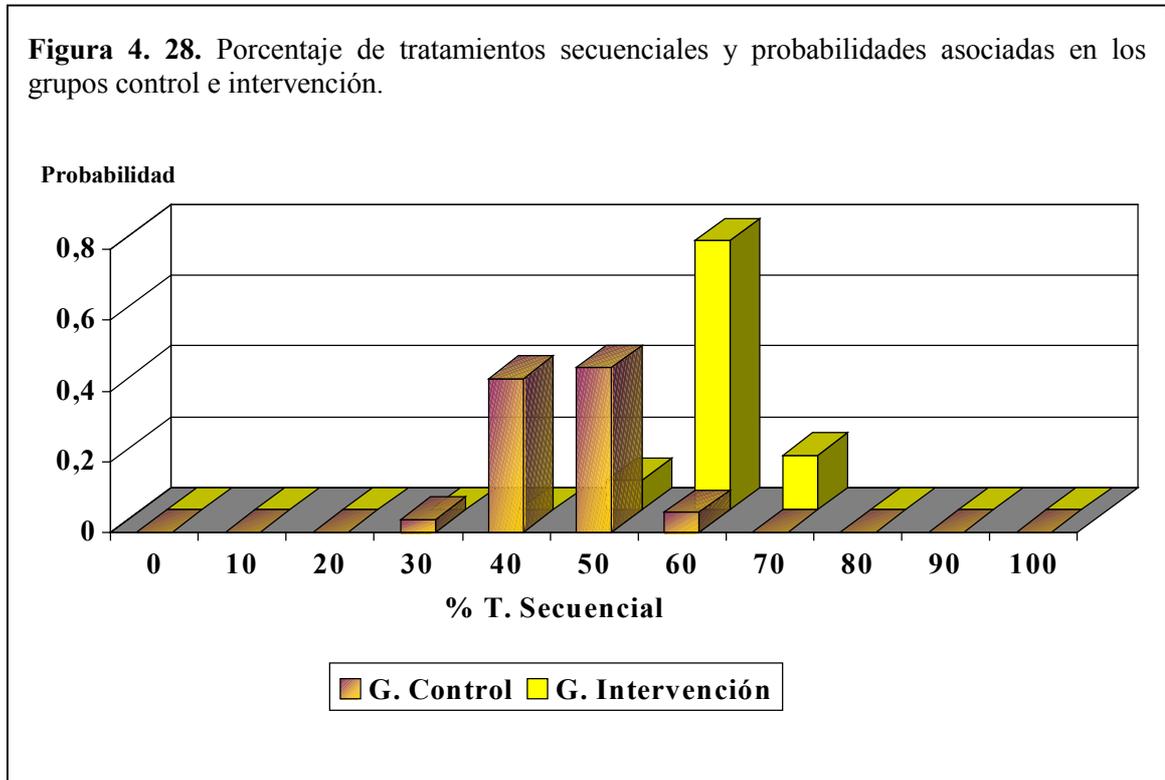
Tabla 4. 85. Probabilidades de realizar tratamiento secuencial por grupos y Odds ratio

PROBABILIDADES	CONTROL	INTERVENCIÓN	OR ^α
Probabilidad de que secuencie \geq 25 %	P = 0,999	P= 1,000	1,00
Probabilidad de que secuencie \geq 50 %	P= 0,525	P= 1,000	1,90
Probabilidad de que secuencie \geq 75 %	P= 0,001	P=0,155	280,86
Probabilidad total	P= 0,45	P= 0,60	1,33

^α OR : Odds Ratio

En el análisis de costes, se ha tenido en cuenta un coste relacionado con la intervención de 1.081 pta. por paciente (correspondiente al coste farmacéutico, 15 minutos por paciente intervenido). Calculado el ahorro producido con cada tratamiento secuencial en 45.781 pta. (IC 95% 32.295-59.267) y suponiendo el menor ahorro obtenido (32.295 pta.), sería necesario que se produjera tratamiento secuencial al menos en un 4% de los casos más en el grupo de intervención que en el grupo control. La probabilidad de que secuencie al menos un 10% más en el grupo intervención que en el control es elevada (p=0,91).

La figura 4.28 muestra el escenario donde se contemplan diversas proporciones de cumplimiento de tratamiento secuencial y sus probabilidades asociadas en ambos grupos.







DISCUSSION



5. DISCUSIÓN

5.1. TERAPIA SECUENCIAL EN EL ESTUDIO DE LOS 1.479 PACIENTES

Hasta la fecha de realización de la parte experimental del presente estudio, la mayoría de los trabajos realizados con antibióticos en terapia secuencial carecían de análisis económicos, estando principalmente orientados a demostrar la eficacia de esta nueva alternativa terapéutica. En los escasos estudios en los que se incluye un análisis de costes, estos se estimaban en función de otras variables indirectas como las estancias ahorradas con la terapia oral²¹ o bien el número de dosis intravenosas evitadas¹². El estudio de Paladino⁴⁸ es el único que incluye diferentes costes asociados al tratamiento antibiótico comparando ambas ramas, aunque la presentación de los resultados económicos obtenidos no se ajusta a los modelos recomendados actualmente para este tipo de estudios^{180, 204}.

El tipo de intervención propuesta en este trabajo para promover la utilización de la terapia secuencial consistía en un sencillo método de intervención, la introducción de una atractiva nota informativa en la carpeta de tratamiento del paciente, lo que garantizaba que dicha información llegara al facultativo responsable del paciente. Hay que considerar que en determinados casos, la coincidencia de un fin de semana con el tercer día de intervención por ejemplo, si bien no suponía un retraso en la introducción de la nota, puesto que siempre existió un farmacéutico disponible para realizar dicha tarea, sí podía suponer un retraso en la lectura de uno o dos días hasta el pase de visita del facultativo. En este caso, se aceptaba la realización de tratamiento secuencial, si esta se producía en el momento que era leída la nota, aunque dichos tratamientos tienen una repercusión negativa en la duración de la terapia IV.

No se disponía de muchos estudios de terapia secuencial que incluyeran una intervención farmacéutica en su diseño, aunque sí hay que señalar que la propuesta de otros autores ha servido de base al presente proyecto^{54, 55}. A diferencia de estos estudios, en este trabajo se incluía un cuestionario de recogida de información que permitiera conocer los tipos de

infección en los que se utilizaban dichos antibióticos y cómo se comportaban frente al cumplimiento de la terapia secuencial; el citado cuestionario se diseñó de forma que permitiera, además, evaluar la evolución de los pacientes comprobando el éxito de dicha alternativa terapéutica a la vez que proporcionara un adecuado análisis de costes.

La contribución positiva del farmacéutico en la introducción de la terapia secuencial en los hospitales ha sido descrita por Cairns¹⁰⁰ como multifactorial. Este autor reconoce al igual que otros autores^{27, 75, 80, 84, 86, 205} la importancia del trabajo multidisciplinar, de la colaboración conjunta de médicos, microbiólogos, enfermeras y farmacéuticos, en el éxito de dichos programas. Nuestro estudio ha contado con la colaboración de un médico especialista en enfermedades infecciosas en cada hospital como responsable del análisis clínico de los datos; además, en el momento del inicio de la intervención, dicho proyecto fue presentado con una carta informativa a todos los facultativos del hospital indicando los objetivos del mismo, a la vez que se demandaba su colaboración como principales responsables del éxito del programa. La intervención ha sido en todo momento cordial y en absoluto coercitiva para conseguir su buena aceptación.

La mayor parte de los estudios realizados en terapia secuencial se centran en un determinado tipo de infección o en un antibiótico concreto, como recogen algunas de las revisiones anteriormente comentadas^{58,70}. Los trabajos que utilizan diferentes antibióticos^{27, 54, 84, 93, 111} o incluyen pacientes con distintos tipos de infecciones^{12, 27, 36, 37, 48, 68, 93, 107} son menos numerosos.

En nuestro caso se ha realizado un estudio de ámbito general enfocado sobre cuatro antibióticos. La homogeneidad entre los grupos, independientemente de que se analicen los 1.479 pacientes estudiados, o los 905 candidatos a terapia secuencial, se ha evaluado en función de variables estándar como son la edad, sexo, gravedad de la enfermedad de base, distribución de los casos por tipo de infección y gravedad de la misma entre otras. Los grupos han resultado homogéneos respecto a estas variables, habiendo constatado que la distribución del tipo de infección es coincidente con la que presentan otros autores que desarrollan programas de ámbito general en terapia secuencial^{84, 111}, tratándose

mayoritariamente de infecciones del tracto respiratorio, urinaria, intraabdominal, de piel y partes blandas y pautas de profilaxis.

Para evaluar la homogeneidad de los pacientes respecto a su enfermedad de base se ha utilizado la clasificación internacional de enfermedades CIE-9 MC²⁰⁶, no obstante creemos que sería más adecuado en un futuro recurrir a la catalogación de los casos por grupos relacionados con el diagnóstico (GRD)²⁰⁷. Este sistema de clasificación agrupa a los pacientes ingresados en grupos homogéneos según un similar consumo de recursos, ajustando los casos de acuerdo con su complejidad real. Sin embargo la clasificación empleada se ha considerado válida teniendo en cuenta que la mayor parte de los estudios hacen referencia al diagnóstico de ingreso para considerar las características de base de los pacientes, y además en nuestro caso se ha incluido la clasificación del pronóstico de la misma (McCabe & Jackson¹⁸⁷) también utilizada por Zamin et al⁸⁶, clasificación que permite ajustar la distribución de los pacientes según las condiciones de co-morbilidad.

La escala utilizada para establecer la gravedad de la infección, ha sido propuesta por otros autores¹⁹³, e incluye en su elaboración variables fácilmente evaluables en unidades de hospitalización. Aplicar escalas de las características del APACHE II, especialmente diseñadas para pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos, sería impracticable en pacientes hospitalizados en planta, dada la complejidad de algunas de sus variables. La clasificación de los casos aplicando el APACHE II se ha realizado en algunos de los trabajos en terapia secuencial, aunque éstos incluían a pacientes con un tipo determinado de infección en grupos más reducidos^{72, 104, 107, 114}. Al igual que Cooke et al¹⁹³ creemos que la escala seleccionada es un método útil para agrupar a pacientes con características similares de complejidad y tipo de infección, incluye 10 de las 34 variables del APACHE II, y puede servir además como indicador para identificar aquellos pacientes más idóneos para obtener un mayor éxito terapéutico con la intervención.

En nuestro caso, como muestra el análisis de consistencia, la correlación entre una mayor puntuación en dicha escala y la probabilidad de *exitus* ha sido convenientemente comprobada ($p=0,000$). La gravedad media de los grupos ha sido comparable (5,7 en el

control frente a 6,2 en el grupo intervención, $p=0,3$) y próxima al valor medio obtenido por Cooke et al en el grupo de tratamiento oral. En su caso el valor medio obtenido en el grupo de terapia parenteral fue superior (8,7 puntos), y significativamente diferente del grupo oral. Al analizar los pacientes candidatos a terapia secuencial, en nuestro estudio no se ha obtenido una puntuación diferente entre los tratamientos secuenciales y los no secuenciales (5,05 vs 5,26, $p=0,4$). De igual modo los grupos control e intervención han sido totalmente comparables y la puntuación obtenida es ligeramente más baja que en el conjunto de pacientes (5,05 en el control versus 5,31 en el grupo intervención, $p=0,28$).

Otro aspecto que se ha estudiado ha sido la confirmación de la infección mediante diagnóstico microbiológico. Llama la atención la baja proporción de cultivos positivos obtenida (23,5%), sin embargo esta proporción aumenta si excluimos aquellos casos en los que no se ha obtenido cultivo por estar indicado el antibiótico en profilaxis (242 casos). El porcentaje de cultivos positivos en ese caso se aproxima al 30%. Esta cifra se acerca a la obtenida por otros autores que señalan tasas de aislamientos entre el 30% y 40% de los casos tratados^{21, 49, 67, 88, 107}. No hay que olvidar que una 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; según Ramirez²³ en sus series de más de 300 pacientes tratados por neumonía comunitaria, únicamente pudo confirmarse el agente etiológico como definitivo en el 14% de los pacientes.

Respecto a las causas por las que no se ha realizado tratamiento secuencial se observa que la inestabilidad clínica se presenta en mayor número de casos que la ausencia de tolerancia oral, con una distribución homogénea entre los grupos. Aquellos pacientes en los que no se ha encontrado causa justificada para la continuación de tratamiento IV se han considerado candidatos a terapia secuencial incluyéndose, junto con los que habían secuenciado, en el análisis del impacto de la intervención. En nuestro caso se consideran candidatos a terapia secuencial un 60% de los tratamientos. Quintilliani et al¹⁷ han estimado que aproximadamente el 75% de los pacientes hospitalizados con una infección

son elegibles para la aplicación de la terapia secuencial. Los trabajos de Malfair et al⁷⁶, Ahkee et al⁸⁴ y Ramirez et al¹⁰⁴ recogen como candidatos a este tipo de terapia en torno al 45% de los pacientes tratados con antibióticos. No obstante, en el estudio de Ahkee se excluyeron los usos en profilaxis y los casos en los que la infección no estuvo documentada.

Uno de los objetivos de los primeros estudios en terapia secuencial era demostrar con esta alternativa una eficacia terapéutica similar a la de los tratamientos IV convencionales. Nuestro estudio ha evaluado la respuesta al tratamiento únicamente desde el punto de vista clínico, considerando curado al paciente si los signos y síntomas de la infección desaparecían y no se producía una recaída en los 30 días posteriores a la curación. Lógicamente, sería deseable la confirmación bacteriológica, con la obtención de un cultivo negativo al finalizar el tratamiento, pero ésta solo podría ser posible en aquellas infecciones para las que se había obtenido un cultivo positivo previo, y según los resultados de este estudio la incidencia de cultivos positivos en nuestro caso era baja. No obstante, aunque la confirmación clínica se ha considerado como punto final de evaluación en buena parte de los estudios^{33, 35, 37, 42, 53, 66, 67, 81, 84, 94}, no hay que olvidar que en determinadas infecciones la posibilidad de identificar el agente causal es baja.

Respecto al porcentaje de éxito terapéutico obtenido en los pacientes candidatos a terapia secuencial, hay que señalar que éste ha sido elevado tanto en el grupo control como en el grupo intervención, no existiendo diferencias entre los grupos. El antibiótico para el que se ha registrado mayor éxito terapéutico es amoxicilina-ácido clavulánico (94,3%) y el menor corresponde a ciprofloxacino (85,1%). La gran mayoría de los estudios se mueven entre estos porcentajes de eficacia clínica^{32, 34, 38, 42, 44, 45, 50, 52, 60, 61, 68, 85, 89, 102}. También tiene interés señalar que los tratamientos secuenciales se comportaban de forma similar a los no secuenciales en cuanto a eficacia para tres de los cuatro antibióticos a estudio. En el caso de ciprofloxacino los tratamientos secuenciales han presentado una mayor eficacia clínica que los no secuenciales (91,1% frente a 83,7%, $p=0,01$). Es posible que esto sea debido a que los pacientes que realizaban terapia secuencial presentaran una menor

complejidad de su proceso infeccioso. Cooke et al¹⁹³, también con ciprofloxacino, obtienen un porcentaje de éxito muy superior en la rama de terapia oral frente a la antibioterapia convencional (87% vs 57%, $p < 0,001$); en este caso los grupos fueron diferentes en cuanto a la gravedad de los pacientes (superior en la rama no secuencial), pero cuando seleccionaron aquellos pacientes de ambos grupos con similar gravedad y tipo de infección, la eficacia fue comparable. El porcentaje de éxito obtenido por nosotros en la rama de tratamientos secuenciales es más elevado que el de Cooke y entra dentro del rango esperado obtenido por otros autores con este antibiótico en infecciones severas^{48, 72, 107}. En nuestro estudio la gravedad que ha presentado la rama que recibe tratamiento secuencial con ciprofloxacino ha sido inferior a la presentada en los tratamientos no secuenciales (5,5 versus 6,6, $p = 0,047$), lo que podría relacionarse con la diferente eficacia obtenida.

El cumplimiento de la terapia secuencial como consecuencia de la intervención farmacéutica ha aumentado significativamente en tres de las infecciones que incluyeron el mayor número de pacientes, infección respiratoria de vías bajas, neumonía e infección quirúrgica. En estas infecciones aproximadamente un 50% de los pacientes del grupo de intervención realizaban tratamiento secuencial al tercer día. De los estudios en los que se utiliza como estrategia la intervención, por un farmacéutico o un médico especialista en enfermedades infecciosas, el trabajo de Ahkee et al⁸⁴ conseguía un 57% de tratamientos secuenciales evaluables para eficacia en el total de los pacientes candidatos a secuenciar. Por otra parte el estudio de Przybylski et al²⁷ sobre un total de 240 pacientes evaluables obtienen un porcentaje de tratamientos secuenciales del 82%, aunque hay que tener en cuenta que en su caso el farmacéutico contactaba con el clínico responsable del paciente y discutía personalmente las opciones terapéuticas orales disponibles en función del tipo de infección y los resultados de los cultivos. Lógicamente, esta estrategia aunque requiere más tiempo por cada intervención es mucho más eficaz en sus resultados.

Por otra parte en el estudio de Bailey et al⁷⁵ se obtenía un porcentaje de un 83% de tratamientos secuenciales en uno de los hospitales estudiados frente a un 41% en el otro

hospital. No obstante en el grupo no intervenido existió un 50% de realización de terapia secuencial por parte de los médicos. Hay que reseñar que en este estudio el grupo de pacientes candidatos es muy reducido (5,2% del total de pacientes revisados). El farmacéutico intervino en este caso mediante contacto directo con el clínico responsable del paciente. El alto porcentaje de tratamientos secuenciales en el grupo control también se ha presentado en nuestro estudio en infecciones como la urinaria con un 54,8% y en la digestiva no quirúrgica con un 43,2%, en su mayoría gastroenteritis, infecciones ambas especialmente candidatas a terapia secuencial.

El estudio de Hunter et al⁷¹ utilizaba nuestra misma estrategia y obtenía un porcentaje de aceptación de las recomendaciones de un 80%, pero hay que reseñar que en este estudio no se utilizaba grupo control, se centró en 10 medicamentos diferentes, y no especificaba el día exacto de la intervención, incluso en algunos casos señala una suspensión del tratamiento en vez de cambio a vía oral.

Más recientemente, Laing et al⁹³ consiguen con una sencilla intervención en la historia clínica de los pacientes candidatos (introducción de una nota informativa) un 23% de tratamientos secuenciales, resultado que se incrementaba a un 75% en una auditoría posterior cuando la nota informativa se introducía en la carpeta de órdenes de tratamiento del enfermo y se acompañaba de una campaña informativa promocionando la terapia secuencial. El estudio, como en nuestro caso, contaba con un control histórico previo para evaluar el impacto de la campaña.

En nuestro estudio el cumplimiento de la terapia secuencial se ha incrementado significativamente con la intervención en tres de los cuatro antibióticos estudiados, para cefuroxima, por ejemplo, se consigue un 52,3% de tratamientos secuenciales. Con esta misma estrategia Malfair et al⁷⁶ consiguieron un 64% de cumplimiento, pero en su caso el estudio con cefuroxima se realizó en 1992, y este grupo de autores había puesto en marcha programas de terapia secuencial con diversos antibióticos en el hospital general de Vancouver desde el año 1987, lo que supone que los médicos de dicho hospital llevaban años aplicando conceptos de terapia secuencial. Hay que señalar que en nuestro

caso con ciprofloxacino no se ha conseguido incrementar el porcentaje de tratamientos secuenciales, probablemente debido a que este antibiótico ya presentaba un elevado cumplimiento de la secuenciación (57,8%) en el control. La buena biodisponibilidad oral del ciprofloxacino es ampliamente difundida por la propia industria farmacéutica entre los médicos. No obstante, todavía un porcentaje importante de pacientes candidatos (42,3%) pueden beneficiarse de la realización de terapia secuencial, y probablemente sea necesario completar la estrategia de intervención realizada con otras medidas adicionales más directas hacia el clínico para conseguir aumentar el cumplimiento.

Como ya se ha avanzado en el apartado de resultados para los 1.479 pacientes no se han observado diferencias en el porcentaje de pacientes con efectos adversos entre los grupos control (21,9%) e intervención (22,6%), al igual que ocurre si se consideran únicamente los 905 pacientes candidatos a terapia secuencial, aunque en este caso la incidencia disminuye considerablemente (17,6% en el control frente a 19,1% en el grupo de intervención). La mayor parte de los casos presentan toxicidad relacionada con la administración IV de antibiótico 15,4% y 16,7%, siendo la toxicidad asociada a la vía oral muy baja del 5,2% y 4,5% respectivamente.

La incidencia de efectos adversos referidos en los diferentes estudios de terapia secuencial consultados, como se recoge en las tablas del anexo 8.1, es muy diversa. Así, Peacock et al³⁷ en pacientes con infecciones heterogéneas obtienen un 20% de efectos adversos en las dos ramas de tratamiento, con una duración media de tratamiento IV de al menos 7 días en ambas ramas. Los estudios de Büchi et al⁴¹ y Gentry et al³⁹, con amoxicilina-ácido clavulánico y ciprofloxacino respectivamente, recogen resultados similares. El estudio de Krumpe et al¹⁰⁷ sobre 395 pacientes en infecciones severas obtiene un 22,5% de efectos adversos en el grupo de ciprofloxacino y un 20% en el de antibioterapia convencional. La mayor parte de estos estudios hacen referencia a la toxicidad gastrointestinal como efecto adverso más frecuente, sin embargo en nuestro caso las flebitis asociadas a la administración del antibiótico IV han sido con diferencia el efecto adverso de mayor incidencia. Hay que recordar que se han considerado como de

causalidad probable aquellos casos en los que el antibiótico de estudio era el único fármaco responsable de que el paciente presentara la necesidad de un acceso venoso, o bien, en caso de coexistir con otros fármacos, si estos presentaban un riesgo mínimo de producir flebitis según la información disponible en la bibliografía²⁰⁸. Es posible que otras causas relacionadas con el manejo de la vía pudieran contribuir a la flebitis, pero es evidente que la necesidad de la administración parenteral de antibiótico era el factor responsable de que estas se produjeran.

La incidencia de flebitis asociada a ciprofloxacino ha sido en nuestro caso de un 18% de media para los pacientes candidatos, mientras que algunos estudios recogidos en la bibliografía hablan de toxicidad relacionada con el lugar de administración de un 5,7%¹²⁶. Johnson et al⁷⁴ recogen una incidencia de flebitis significativamente mayor en el grupo de ciprofloxacino en terapia secuencial (10%) frente al control con ceftriaxona. Para amoxicilina-ácido clavulánico, por ejemplo, esta incidencia de toxicidad asociada a la zona de infusión fue considerablemente menor (9,4% en el control y 2,9% en el intervención). Buchi et al⁴¹ en su estudio multicéntrico sobre 249 pacientes recogen un porcentaje de 15,3% de casos de flebitis y un 2% de dolor en el lugar de inyección asociados a amoxicilina-ácido clavulánico. Este es uno de los escasos estudios que recoge cifras de flebitis similares a las obtenidas en nuestro caso; sin embargo los autores señalan su incidencia como baja si se tiene en cuenta el trabajo de Falchuk et al quienes obtuvieron un riesgo acumulado de un 57,2% de flebitis después de tres días de infusión²⁰⁹.

En el caso de cefuroxima la incidencia de flebitis ha sido alta, un 22,3% de media entre los grupos. Un aspecto que no ha sido cuantificado es la posible administración de eritromicina IV, previa al momento en que se presentaba el efecto adverso; este antibiótico ha podido ser administrado concomitantemente en pacientes con infección respiratoria. Podría admitirse que la toxicidad local recogida para cefuroxima, por detectarse en el momento en que el macrólido se estaba administrando vía oral, fuera consecuencia de la previa administración conjunta de eritromicina y cefuroxima por vía

intravenosa. Esto indicaría que una parte de las flebitis imputadas a cefuroxima, tendrían que recogerse como posibles en vez de probables. El trabajo de Plouffe et al¹¹⁷ recoge una incidencia de flebitis en el grupo de cefuroxima (202 pacientes) de un 7%, con un 6% de dolor en el lugar de la inyección y aunque no indican en cuantos pacientes, sí señalan que en algunos casos, cuando existía sospecha de neumonía atípica, se utilizaba asociada eritromicina oral o IV.

Por otra parte, llama la atención la baja incidencia de flebitis recogida en los diversos estudios de terapia secuencial en el grupo comparativo con antibioterapia IV si tenemos en cuenta que según señala Parker et al²⁶, la flebitis relacionada con la infusión presenta una elevada prevalencia en los hospitales (en torno a un 50% de los pacientes que reciben administración de medicación IV sin filtros). Hay que recordar que dicho efecto adverso no debe ser en absoluto despreciable si observamos que es uno de los principales inconvenientes señalados a la hora de comentar los riesgos asociados a la administración IV, junto con la irritación venosa, dolor en el lugar de inyección o la bacteriemia asociada al catéter^{22, 48}, riesgos que se ven disminuidos con la aplicación de la terapia secuencial²⁸.

En cuanto a la toxicidad gastrointestinal, en el caso de ciprofloxacino se ha obtenido una incidencia similar entre los grupos control e intervención (4,8% vs 3,5%), dentro del rango descrito en estudios pre y post comercialización para ciprofloxacino (4,8 y 2,3% respectivamente)¹²⁶. Amoxicilina-ácido clavulánico es el antibiótico que presenta una mayor incidencia de toxicidad PO en ambos grupos, 7,5% de diarrea en el grupo control frente a 5,0% en el grupo intervención. La incidencia recogida por Büchi⁴¹ era menor (3,6%), aunque las dosis orales utilizadas eran inferiores a las pautas actuales más frecuentes. Otras fuentes señalan cifras entre un 9%¹³⁶ y un 15%¹⁵⁰.

Cefuroxima ha presentado la menor toxicidad gastrointestinal de los cuatro antibióticos estudiados (0,8%). Los datos disponibles sobre esta toxicidad gastrointestinal indican una baja incidencia de la misma (2%)^{137, 210} y en concreto el estudio de Vogel et al⁸⁸ realizado sobre 628 pacientes comparando 2 regímenes de cefuroxima en terapia secuencial recoge cifras similares (4-6%) de toxicidad gastrointestinal.

Para intentar relacionar de forma más clara la incidencia de efectos adversos con el tipo de terapia realizada, se han comparado, en los 905 pacientes candidatos, los tratamientos secuenciales frente a los no secuenciales tal y como recogen los estudios comparativos diseñados de forma específica para estudiar la eficacia y seguridad de un protocolo de terapia secuencial (administración IV durante 3 días seguido de terapia oral). En nuestro caso existía un menor porcentaje de pacientes que presentaban efectos adversos cuando se sigue una pauta de terapia secuencial ($p < 0,05$). Este dato está condicionado por la reducción en el número de reacciones adversas asociadas a la vía intravenosa ($p = 0,000$), fundamentalmente de tipo local (flebitis, extravasación). El estudio de Laing et al⁹³ recoge también un descenso en el número de complicaciones relacionadas con el acceso venoso en los pacientes que realizan terapia secuencial frente a los que no la realizan (21% vs 32%, $p = 0,077$), pero en su caso la incidencia recogida fue mayor.

Por otra parte, en nuestro caso en los tratamientos secuenciales la toxicidad gastrointestinal asociada a la vía oral ha sido mayor que en los no secuenciales (4,2% frente a 1,4%, $p = 0,009$). Otros autores^{76, 81} señalan también una mayor incidencia de toxicidad gastrointestinal asociada a la terapia secuencial, si bien la incidencia global de efectos adversos gastrointestinales en nuestro caso fue muy baja. La mayor parte de los estudios comparativos, aunque recogen como efectos adversos más frecuentes la presencia de náuseas o diarrea, presentan unas cifras bajas para poder obtener diferencias^{43, 46, 48, 87, 117}. No obstante, consideramos que el ligero aumento de toxicidad gastrointestinal asociada a la vía oral que se produce en los tratamientos secuenciales, no es comparable al riesgo que supone mantener una vía venosa para administración de la medicación, fundamentalmente en lo que se refiere a las complicaciones infecciosas derivadas²¹¹.

Los estudios de terapia secuencial prestan también una especial atención a la duración de la terapia IV y al tratamiento antibiótico total con objeto de poder demostrar un ahorro significativo en los costes como consecuencia de la disminución del tratamiento IV e incluso una reducción de la estancia hospitalaria.

En nuestro caso, se ha obtenido una reducción significativa de 1 día (mediana) en la duración del tratamiento IV considerados conjuntamente el total de casos o únicamente los candidatos a realizar terapia secuencial. Esta reducción se ha producido principalmente con los antibióticos amoxicilina-ácido clavulánico y clindamicina. La reducción de 1,5 días (mediana) obtenida con cefuroxima no ha llegado a alcanzar significación estadística, probablemente por presentar mayor desviación en los valores en el grupo de intervención. No se ha conseguido reducir la duración del tratamiento IV con ciprofloxacino, pero hay que tener en cuenta que la mediana obtenida fue de 4 días en ambos grupos, (media de 5,4 días en el grupo control y 5,0 en el grupo intervención), una duración corta de acuerdo con lo publicado por otros autores, y probablemente difícil de mejorar con una estrategia de intervención tan sencilla como la que se ha utilizado. De acuerdo con la revisión de Mandell et al⁷⁰, estudios como el de Kalager et al, en pacientes con infecciones heterogéneas, recogen una duración del tratamiento IV con ciprofloxacino de 5,8 días, duración similar a la nuestra. También, entre los primeros estudios publicados, otros autores hablan de duraciones del tratamiento IV con ciprofloxacino entre 4 y 6 días de media^{36, 38, 68, 212, 213}.

Con respecto a amoxicilina-ácido clavulánico la mediana de duración del grupo intervención fue de 4 días. Janknegt et al⁵⁸ al analizar algunos de los estudios realizados que presentaban una duración del tratamiento IV de 2-3 días^{60, 61, 62}, ponen en duda la necesidad de dicho tratamiento IV inicial. En otros trabajos realizados con este antibiótico no se especifica claramente la duración de la terapia IV, aunque hablan de un mínimo de 3 días^{49, 51} de tratamiento intravenoso.

En cuanto al antibiótico cefuroxima, la mediana de tratamiento IV de 4 días obtenida en nuestro estudio se encuentra por encima de la duración media recogida en diversos trabajos de terapia secuencial en infección respiratoria que indican una duración IV de 2-3 días^{62, 66, 87, 88 116}. Hay que considerar que estos estudios eran especialmente diseñados para evaluar el comportamiento del tratamiento secuencial, luego la rama de terapia secuencial exigía mantener dicha duración de tratamiento para ser evaluable, es decir, no

constituyeron estudios de intervención para promover el “switch”. Si observamos el estudio de Malfair et al⁷⁶, un trabajo propiamente de intervención farmacéutica, los autores encuentran que el cambio a tratamiento PO se produce típicamente en el quinto día de tratamiento IV y continúa por vía oral durante 5 días.

Al analizar la duración global del tratamiento, incluyendo la totalidad de pacientes sobre los que se ha realizado la intervención, o bien el grupo de pacientes candidatos a terapia secuencial, observamos que no existe una reducción en el número de días totales de tratamiento hospitalario, resultados que concuerdan con los publicados por otros autores^{48, 68, 72, 81, 85, 93}. Es posible que existan diversos factores que condicionen la permanencia en el hospital de los pacientes después del paso a tratamiento oral. Por una parte ciertos pacientes deben permanecer ingresados debido a determinadas condiciones de comorbilidad que requieren de la asistencia hospitalaria¹⁹⁷, en otros casos pueden existir problemas sociales que impiden que el paciente sea dado de alta hasta conseguir una adecuada atención domiciliaria o bien sea trasladado a un centro de cuidados mínimos; sin embargo existen casos en que los pacientes son mantenidos ingresados después del “switch” sin existir una necesidad clínica claramente demostrada²¹⁴. Tampoco conviene olvidar que determinados médicos pueden presentar cierta desconfianza sobre la eficacia de la terapia oral en los primeros días de tratamiento en infecciones graves y prefieren esperar a comprobar la buena evolución del paciente manteniéndole ingresado para observación⁸¹, aunque la necesidad de dicho periodo de observación ha sido cuestionada por otros autores^{94, 106}.

Por el contrario, otros trabajos^{21, 69, 73, 110} obtienen una disminución significativa en los días de estancia hospitalaria junto a la reducción en la duración de tratamiento antibiótico hospitalario. En ocasiones los estudios comparan la duración de la terapia en la rama de tratamiento secuencial frente a la rama no secuencial. Si en nuestros resultados comparamos la duración total de los tratamientos secuenciales frente a los no secuenciales observamos que se obtiene una reducción significativa de 2 días de media de

tratamiento ($p=0,000$). Diversos estudios han estimado el ahorro económico producido por una reducción de la estancia debida a la realización de la terapia secuencial^{21, 27, 48, 205}.

Davey¹⁹⁷ recuerda en su revisión sobre los estudios de coste efectividad con quinolonas en terapia secuencial que existen 5 falacias comunes a la hora de evaluar las ventajas económicas de la reducción de la estancia hospitalaria. Entre ellas el considerar el ahorro en base al 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. Tampoco está claro que el acortamiento de la estancia pueda disminuir las listas de espera que en ocasiones requieren de otros medios disponibles. Sin olvidar que el alta hospitalaria precoz va a incrementar el coste en la comunidad y para el propio paciente, además de exigirle ser parte activa en su tratamiento.

La intervención ha demostrado un ahorro significativo para los 905 pacientes candidatos a terapia secuencial, debido a la disminución del coste medio en los antibióticos amoxicilina-ácido clavulánico y cefuroxima. El ahorro medio por tratamiento obtenido en el tercer nivel de costes, incluyendo el coste de la intervención, ha sido de 3.067,8 (IC 95% 851,8-5.283,7) pta.. Este ahorro ha supuesto un total de 1.398.917 pta. para los 456 pacientes del grupo intervención en el periodo que duró la recogida de datos de este grupo (8 meses). Si extrapolamos este resultado a un año de intervención, el ahorro obtenido pasaría a ser de 2.098.375 pta.. El análisis de sensibilidad realizado para probar la consistencia del resultado ha demostrado que este ahorro se mantenía a pesar de variar el coste de adquisición del fármaco entre un 75% en ambos sentidos tanto para el total de casos como para los dos antibióticos mayoritariamente responsable del ahorro. Para los antibióticos amoxicilina-ácido clavulánico y clindamicina también se mantenía la intervención como coste efectiva al variar el coste de preparación y administración del antibiótico en un 75% en ambos sentidos.

El consumo de recursos realizado ha contemplado las recomendaciones de los estudios farmacoeconómicos consultados^{81, 82, 169, 170, 171, 172, 181}. El estudio presenta ciertas

limitaciones ya que no se han incluido los costes correspondientes al tratamiento de los fracasos terapéuticos⁴⁸, ni tampoco los correspondientes a la estancia hospitalaria²². Sin embargo, en cuanto al coste de los fracasos es posible que cuantitativamente presente poco interés debido al alto porcentaje de éxito obtenido en ambos grupos, y respecto al coste asociado a la estancia esta no se ha medido más que en el caso de clindamicina, y con dicho antibiótico no se ha conseguido una reducción en la misma entre los grupos control e intervención.

Los estudios farmacoeconómicos en terapia secuencial, generalmente, analizan el beneficio económico obtenido, por una parte, estimando el ahorro producido con la disminución en el coste de adquisición del antibiótico oral, así como en los costes de administración asociados a esta vía de administración, lógicamente inferiores a los de la vía IV, mientras que en otros estudios añaden el ahorro producido por una alta hospitalaria precoz conseguida en aquellos pacientes que han cambiado a antibiótico oral. Estudios como el del hospital de Vancouver (1987)⁵⁴ en el que realizan una intervención farmacéutica para promover el uso de la terapia secuencial con los antibióticos metronidazol, clindamicina, ciprofloxacino, fluconazol y cefuroxima, estiman un ahorro de 30.000\$ anuales calculando el número de dosis IV ahorradas, pero el análisis de costes no constituyó un verdadero análisis farmacoeconómico, y aunque sus resultados económicos fueron superiores a los nuestros hay que considerar que tanto los costes de adquisición como los relativos a personal o estancias hospitalarias no son en absoluto comparables a los de nuestro país y, además, la estimación realizada en base a las dosis orales e IV anteriores y posteriores a la intervención no es un reflejo real de los tratamientos realizados que pudieron incluir indicaciones y gravedad de los pacientes diferentes.

Por otra parte, trabajos como los de Ramirez^{21, 104}, Omidvari¹⁰¹ o Amodio-Groton⁷³ centran sus resultados económicos en el ahorro derivado de la reducción conseguida en la estancia hospitalaria con la terapia secuencial. No obstante, estos estudios comparan los costes del tratamiento secuencial propiamente dicho (3 días de terapia IV seguida de

tratamiento antibiótico PO) frente a la terapia convencional. Lógicamente, si comparamos el ahorro obtenido en el presente estudio entre los tratamientos secuenciales frente a los no secuenciales este pasa a ser de 12.858,4 (IC 95% 11.115-14.602) pta. por tratamiento, con una reducción de 2 días en la duración media total de tratamiento antibiótico, es decir, en este caso la estancia antibiótica de los tratamientos secuenciales es significativamente inferior a la de los no secuenciales. Puesto que la estancia real no se ha medido, este posible ahorro adicional no se incluye en el estudio como si han hecho otros autores¹². Si observamos el resultado obtenido con el antibiótico clindamicina podría haberse traducido fácilmente en ahorro económico asociado a la estancia al comparar los tratamientos secuenciales frente a los no secuenciales (5 días de reducción en la mediana de duración del tratamiento, $p < 0,001$).

La mayoría de estos estudios económicos comparan los costes entre la rama que realiza tratamiento secuencial y la rama con terapia convencional^{48, 81, 82, 103}. Si consideramos las recomendaciones de Norrby¹⁷² para la realización de estudios farmacoeconómicos con antibióticos, hay que ser cautos a la hora de demostrar los beneficios económicos entre estas dos ramas si no queremos demostrar lo obvio. Es decir, los tratamientos secuenciales casi siempre serán más baratos que los no secuenciales, simplemente por consumo de recursos, por tanto habrá que confirmar que éstos son igualmente eficaces que la terapia convencional y que no existe una alternativa terapéutica más rentable. Además, si se demuestra un ahorro añadido en la reducción de la estancia hospitalaria, será necesario confirmar que el único motivo para mantener ingresado al paciente es el tratamiento antibiótico (actualmente existen programas de terapia antibiótica parenteral domiciliar que podrían cuestionar estas ventajas). Será necesario tener en cuenta, además, las desventajas económicas para el paciente⁷⁰, fundamentalmente en nuestro sistema sanitario público en el cual el coste hospitalario para el paciente es nulo y considerar que la terapia antibiótica ambulatoria supone un coste adicional para él y para el sistema que debería ser incluido en el análisis.

El presente estudio trata de confirmar la eficacia de la terapia secuencial con antibióticos a la vez que demuestra que la intervención farmacéutica es rentable a la hora de contribuir a promoverla. En definitiva, no sólo confirma que la terapia secuencial es más barata que la terapia convencional antibiótica, sino que está dirigido a evaluar cómo una estrategia simple de ámbito general puede contribuir a reducir el coste de la antibioterapia en el hospital. Estudios de este tipo que realizan una intervención farmacéutica para promover el uso de la terapia secuencial^{27, 71, 111}, comparando los resultados económicos antes y después de la misma, obtienen claros beneficios económicos, aunque los resultados se calculan en costes estimados, mientras que en el presente estudio se trata de costes medidos. Además, los escasos estudios que realizan un análisis de sensibilidad de coste comparan los resultados obtenidos en los tratamientos secuenciales frente a los no secuenciales^{81, 82}.

Los costes de personal se han incluido en el análisis debido a que dichos tiempos si bien no se traducen en una reducción de los costes al sistema sanitario, pueden ser empleados en otras actividades del cuidado de los pacientes rentabilizando de ese modo el tiempo ahorrado. Los costes que no han variado entre los pacientes, tales como determinaciones analíticas habituales, no han sido incluidos.

El tiempo medio estimado de dedicación del farmacéutico por paciente intervenido (10 minutos) se ha considerado suficiente para identificar a los pacientes e introducir la correspondiente nota en su historia clínica, teniendo en cuenta que la informatización de la dispensación en dosis unitarias reduce considerablemente el tiempo de localización de los pacientes. Los costes de producción de las correspondientes notas informativas no se han incluido por considerar, al igual que Frighetto et al⁵⁴, que al ser de producción propia (diseño realizado por el farmacéutico y reproducción en el propio hospital) podían considerarse insignificantes. Llama la atención el estudio de Bailey et al⁸³ en el que se presenta un ahorro económico con el programa dirigido a promover el paso a antibioterapia oral, inferior al coste de la intervención realizada, aunque probablemente su

resultado se deba a la baja incidencia de pacientes considerados candidatos a terapia secuencial (<10%) lo que se traduce en un ahorro por paciente de 16\$.

Un importante aspecto que debe ser tenido en cuenta a la hora de evaluar la eficacia de los tratamientos secuenciales es la confirmación de que la biodisponibilidad del agente oral seleccionado esté garantizada y éste sea administrado un número adecuado de días para poder confirmar su contribución al resultado final del tratamiento. Es frecuente encontrar estudios en los que la rama de terapia secuencial recibe entre 3-5 días de tratamiento IV^{70, 72}, y no hay que olvidar que 5 días de terapia IV puede ser suficiente para conseguir una respuesta clínica favorable en determinadas infecciones²¹⁵, en cuyo caso demostrar la eficacia de la terapia oral de continuación en estos pacientes no sería posible.

Los antibióticos seleccionados para este estudio disponen de confirmada biodisponibilidad oral según los estudios farmacocinéticos disponibles^{127, 133, 136, 137, 139, 150, 153, 158}. Antibióticos como clindamicina, amoxicilina-ácido clavulánico y ciprofloxacino presentan una absorción oral rápida y casi completa consiguiendo adecuados niveles plasmáticos²². Incluso en el caso de la cefuroxima axetilo, que presenta una menor biodisponibilidad, existe evidencia de que los niveles alcanzados son suficientes para el tratamiento de las infecciones a las que va dirigida, y presenta una vida media suficientemente larga para permitir un mayor intervalo de administración²¹⁶, no obstante en nuestro caso, al igual que otros autores^{54, 76}, se aconsejó mantener el mismo intervalo posológico para la administración oral que el correspondiente a la administración IV con una aceptable tolerancia PO. Conviene señalar que la mayor parte de los estudios farmacocinéticos relacionados con la terapia oral son realizados en individuos sanos¹³³, o al menos, no gravemente enfermos, en los que la ingesta de alimentos es cuidadosamente controlada. En la práctica clínica muchos pacientes pueden presentar diversas patologías asociadas que alteren las condiciones ideales de absorción. Cefuroxima axetilo, por ejemplo puede presentar una absorción variable en pacientes con infección pulmonar aguda²¹⁷. Ciprofloxacino también puede ver disminuida su absorción en determinadas

situaciones clínicas como la sepsis, la gastropatía diabética o la cirugía mayor abdominal^{98, 128, 129, 133}.

En nuestro caso la confirmación de la eficacia de la terapia oral se ha evaluado clínicamente, al igual que en otros estudios de terapia secuencial, no realizándose la determinación de niveles plasmáticos de fármaco en los pacientes. Nathwani et al²⁵ señalan, por ejemplo, que hay que ser cautos a la hora de asegurar la eficacia de la terapia oral con ciprofloxacino en el estudio de Solomkin et al⁷². Estos autores demostraban una eficacia en la rama de tratamiento con metronidazol/ciprofloxacino en terapia secuencial del 95,7%, pero la duración previa IV era superior a 4 días de media (5,2 días), y es posible que ciertos pacientes (35% de apendicitis entre el grupo placebo y estudio de los que recibieron tratamiento PO) no precisaran continuar tratamiento antibiótico más de 5 días. No obstante, el estudio de Cohn et al¹¹⁴, más reciente en el tiempo, compara este mismo régimen terapéutico con piperacilina-tazobactam, y en su caso la duración media del tratamiento IV en la rama secuencial era de 4 días, con un porcentaje de apendicitis del 33% y una eficacia del 83%. Excepto en la apendicitis, en el resto de las infecciones tratadas parece clara la necesidad de la continuación de tratamiento después del cuarto día, lo que sería favorable a la idea de que la terapia oral contribuye positivamente a la eficacia terapéutica obtenida.

Si bien con limitaciones, y aceptando que sería deseable diseñar estudios con terapia secuencial que agruparan a los pacientes por determinadas patologías (sepsis, ileo postquirúrgico, diarrea, etc.)¹⁹⁷, en los que la eficacia se sustentara además con estudios farmacocinéticos^{25, 197}, en líneas generales puede admitirse la contribución en nuestro estudio de la terapia oral a la eficacia terapéutica obtenida.

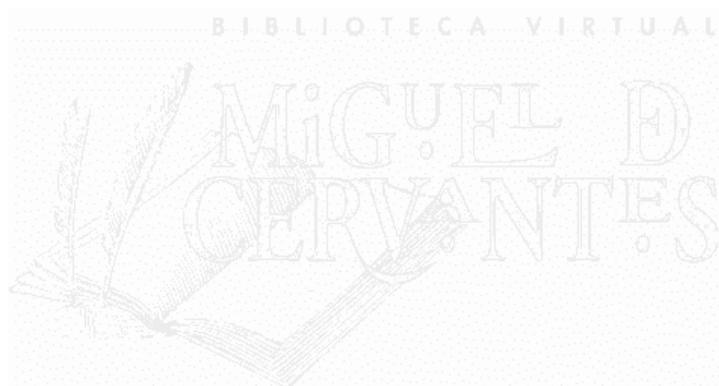
Otro aspecto no medido ha sido la posible interacción de los fármacos de estudio con alimentos u otros medicamentos^{22, 133}, aunque sí hay que señalar que las posibles interacciones correspondientes a los diferentes antibióticos eran advertidas en las hojas informativas para evitar que se produjeran.

El proyecto no ha sido selectivo frente a los pacientes candidatos, es decir, la nota informativa se introducía al tercer día del inicio del tratamiento IV en todos los pacientes, independientemente de que estos cumplieran criterios para la terapia secuencial en ese momento o no. Esta estrategia tenía un doble sentido, por una parte se suponía que la nota sería igualmente de utilidad para recordar al facultativo la posibilidad del paso a la vía oral en cuanto ésta fuera posible, acortando cualquier posible retraso en este cambio, y en segundo lugar el tiempo invertido por el farmacéutico en la intervención sería menor que si ésta tuviera que realizarse localizando el momento óptimo para el cambio en aquellos pacientes que debían continuar con tratamiento IV después del tercer día.

El diseño secuencial empleado es limitado debido a que el desarrollo de ambas series 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. El estudio de Bailey et al⁸³ recoge en cuanto a una posible limitación de su diseño el hecho de que algunos médicos no incluidos en la rama de terapia secuencial pudieran haber aprendido del proceso de intervención realizado resultando una posible contaminación en los resultados y aunque no cuantificaron este aspecto consideran que en su caso era de poca influencia debido a que realizaban un pequeño número de intervenciones (103 pacientes candidatos) en 2 hospitales (1.400 camas). En nuestro caso dicha contaminación habría sido clara (1.479 pacientes intervenidos, 800 camas).

En conclusión, los resultados de este estudio, a pesar de las limitaciones antes comentadas, demuestran que una sencilla intervención farmacéutica puede promover de forma significativa la realización de terapia secuencial con tres de los cuatro antibióticos estudiados. Los resultados obtenidos con ciprofloxacino indican la necesidad de utilizar otro tipo de estrategias en combinación con la del estudio para mejorar los resultados conseguidos.

Sería interesante comprobar si el efecto de esta intervención sobre el incremento de los tratamientos secuenciales con antibióticos se mantiene en el tiempo una vez que la intervención farmacéutica ha finalizado, es probable que sea necesario la realización de intervenciones periódicas posteriores para continuar promoviendo este tipo de terapias que han demostrado su coste-efectividad.



5.2. ANALISIS DEL SUBGRUPO DE PACIENTES CON EL ANTIBIOTICO CLINDAMICINA

Hasta el momento de realización del presente estudio existían pocos trabajos con clindamicina en terapia secuencial y en la mayoría de éstos la duración de la terapia IV era superior a cuatro días^{45, 46, 155, 218}.

Los resultados obtenidos al analizar la totalidad de pacientes que han recibido antibioterapia con clindamicina (472 pacientes), muestran que la intervención farmacéutica incrementa significativamente el número de tratamientos secuenciales con el antibiótico clindamicina en los pacientes hospitalizados. Estos tratamientos secuenciales se asociaron a una menor incidencia de efectos adversos respecto a los tratamientos no secuenciales, manteniendo un éxito terapéutico equivalente. Estos resultados son similares a los publicados en otros estudios^{24, 27, 48, 84}.

Aunque el porcentaje de tratamientos secuenciales al tercer día del inicio de antibioterapia se incrementaba significativamente con la intervención, dicha proporción no fue tan alta como se esperaba. Este resultado puede deberse a la baja incidencia de tratamientos secuenciales en el grupo control, ya que de los cuatro antibióticos estudiados clindamicina ha sido la que ha presentado la menor incidencia. No obstante, el incremento que en cifras absolutas pasa de un 5,6 a un 16,7%, supone en términos relativos un 198% de aumento de tratamientos secuenciales con la intervención. Adicionalmente, se observaba un cierto retraso entre la intervención farmacéutica y la respuesta obtenida por parte del médico responsable del paciente, puesto que el cambio a tratamiento oral después del tercer día aumentaba significativamente en el grupo de estudio (35,8%).

Considerando que aproximadamente el 50% de los pacientes que reciben antibioterapia IV pueden ser candidatos a terapia secuencial⁸⁴, en nuestro caso un 62% de los pacientes

que reciben clindamicina en el grupo de intervención resultaron candidatos, el estudio demostraba un 27% (34/127) de conversión a tratamiento PO al tercer día del inicio.

Respecto a las indicaciones de clindamicina en el estudio, el mayor número de casos correspondía a infecciones del tracto respiratorio inferior o superior, profilaxis quirúrgica e infección de piel y partes blandas, principalmente asociada a aminoglucósidos o cefalosporinas, lo que coincide con las principales indicaciones señaladas para este antibiótico²¹⁹.

Los efectos adversos asociados a la administración IV han disminuido significativamente en los tratamientos secuenciales frente a los no secuenciales, mientras que los efectos adversos asociados a la administración PO se han incrementado significativamente (8,2% en los tratamientos secuenciales frente a 1,2% en los no secuenciales, $p < 0,05$). Malfair et al⁷⁶, también obtuvieron con cefuroxima un incremento de la toxicidad PO en la rama de terapia secuencial, pero en el presente estudio la incidencia de toxicidad asociada a los tratamientos secuenciales ha sido considerablemente menor. El trabajo de Thadepalli et al⁴⁶ demuestra una incidencia baja de toxicidad gastrointestinal en la rama de clindamicina IV/PO, de un 5,5%, y en su caso no significativamente diferente a la rama con ciprofloxacino. Arredondo et al²²⁰ en un estudio con 138 pacientes con enfermedad inflamatoria pélvica, comparando clindamicina y ciprofloxacino PO con ceftriaxona, ambas pautas administradas durante 14 días, encontraban una significativa mayor toxicidad gastrointestinal en la rama de clindamicina y ciprofloxacino PO, pero no hay que olvidar que ambos antibióticos tienen su parte de contribución a esta toxicidad. Los autores no detectaron sobreinfección por *C. difficile*, y la toxicidad no obligó a suspender el tratamiento en ningún caso.

También se ha observado en nuestros resultados una mayor frecuencia de diarrea asociada a sobreinfección por *C. difficile* en los tratamientos no secuenciales, asociada a la administración IV de clindamicina (10 casos). Únicamente uno de los tres casos con diarrea asociada al antibiótico oral en los tratamientos secuenciales mostró sobreinfección por *C. difficile*. La incidencia total de este efecto adverso ha sido de un 2,3%,

considerablemente inferior a la obtenida en otros estudios (7-9% de incidencia)^{221, 222}. No se han encontrado estudios que relacionen una u otra vía de administración con una mayor incidencia de este efecto adverso.

Otro aspecto que la intervención ha intentado mejorar ha sido la adecuación del régimen posológico estándar qid de clindamicina al propuesto con la hoja informativa 600 mg IV/PO cada 8 horas, régimen confirmado como de igual eficacia y más coste efectivo por otros autores^{223, 224}. Chin et al²²³ ya proponen como una alternativa más coste efectiva la administración IV de 900 mg cada 8 horas frente a la tradicional pauta de 600 mg cada 6 horas IV, mientras que Rovers et al²²⁴ en su meta-análisis sugieren que para la mayoría de las infecciones abdominales y ginecológicas la posología de 600 mg cada 8 horas IV podía ser suficiente.

Con la intervención farmacéutica se ha conseguido incrementar significativamente la adecuación posológica al intervalo y dosis propuestos (de un 47% hasta un 70% para los tratamientos IV, y de un 7% hasta un 65% para los orales, $p < 0,001$). También ha de tenerse en cuenta que el intervalo de 300 mg PO cada 8 horas detectado en algunos pacientes puede considerarse adecuado si se trata de ciertas infecciones del tracto respiratorio superior o infecciones leves. Según Klepser et al²²⁵ esta dosis probablemente proporcione una cobertura adecuada para la mayoría de los microorganismos responsables de estas infecciones (*S. aureus*, *S. pneumoniae*, *B. fragilis*).

Respecto a la duración del tratamiento antibiótico se ha observado una considerable reducción en el número de días de tratamiento IV con la intervención (1,7 días para los candidatos a terapia secuencial), en consonancia con los resultados obtenidos por otros autores en estudios de terapia secuencial^{48, 72, 73}. Esta reducción podría favorecer una precoz alta hospitalaria si el tratamiento oral fuera continuado con el paciente ambulatorio. La oportunidad de reducir costes asociados a la estancia hospitalaria ha sido señalada por diversos estudios^{21, 69}. En el presente estudio se ha observado una significativa reducción en la estancia media de los tratamientos secuenciales frente a los no secuenciales (9 días frente a 14, $p < 0,001$), pero no suficiente para influir el resultado

en una disminución de la estancia en el grupo de intervención. Hay que considerar que otros factores tales como la necesidad de cuidados adicionales del paciente ajenos a la propia infección, o determinadas condiciones de comorbilidad pueden explicar que el cambio a terapia oral conseguido con la intervención no afecte a la estancia media en la medida esperada⁴⁸. De ahí que algunos autores incluyan como estancia (ALOS) a considerar en estos pacientes aquella derivada únicamente del tratamiento de la infección^{81, 82}.

La intervención demostraba una reducción significativa de 5.258 pta. (IC 95% 2.556-7.935) por tratamiento en el tercer nivel de costes (incluyendo el coste estimado para cada paciente intervenido), lo que confirma que dicha estrategia ha resultado coste-efectiva.

A pesar de los buenos resultados de la intervención con este antibiótico, sería deseable conseguir una participación más activa de los médicos con objeto de evitar el retraso que se produjo en el cambio a terapia oral desde el momento en que el paciente resultaba candidato al cambio. El porcentaje de tratamientos secuenciales con este antibiótico todavía puede ser incrementado de forma importante

En conclusión, la terapia secuencial con clindamicina puede ser considerada como una opción válida en el conjunto de actuaciones dirigidas a conseguir una más racional utilización de los antibióticos en el hospital, y puede considerarse como una alternativa coste-efectiva a la terapéutica convencional. La introducción de una hoja informativa en la historia clínica del paciente es una estrategia coste-efectiva para promover el paso precoz de antibiótico IV a vía oral.

5.3. ESTUDIO POSTERIOR CON CIPROFLOXACINO

La intervención farmacéutica realizada con el antibiótico ciprofloxacino para promover el uso de la terapia secuencial, con una estrategia combinada de información escrita introducida en la carpeta de órdenes de tratamiento de los pacientes, junto a información verbal al facultativo responsable del mismo en el momento en que el paciente era candidato a terapia secuencial, ha resultado coste-efectiva consiguiendo disminuir la duración del tratamiento IV y el retraso en el paso a vía oral, a la vez que se ha disminuido el coste medio de los tratamientos en el grupo de pacientes intervenido.

El patrón de infecciones tratadas con este antibiótico se corresponde con el obtenido en otros estudios^{12, 68} en los que se utilizaba para tratamiento de infecciones heterogéneas, siendo la infección urinaria la que incluye un mayor número de pacientes (36,8%). El trabajo de Krumpe et al¹⁰⁷, sin embargo, en infecciones graves heterogéneas incluye un mayor porcentaje de infección respiratoria. La confirmación bacteriológica de la infección fue superior a la obtenida en el estudio previo (47,5%) con los cuatro antibióticos, probablemente en relación con que casi el 60% de las infecciones correspondieron a infección urinaria, bacteriemia e infección digestiva no quirúrgica, infecciones que suelen presentar un mayor porcentaje de aislamientos que la infección del tracto respiratorio.

En la presente memoria los grupos fueron homogéneos en cuanto a sexo y pronóstico de la enfermedad de base. No obstante, un aspecto que debe ser comentado cuando se analiza el conjunto de pacientes candidatos a terapia secuencial (143 pacientes) es la posible influencia que la edad, significativamente diferente entre los grupos ($p < 0,004$), puede tener en los resultados de la intervención.

Para los pacientes menores de 65 años (71 casos) el porcentaje de tratamientos secuenciales no ha sido significativamente diferente entre los grupos (50% en el control frente a 60% en el grupo intervención, $p = 0,6$), ni tampoco se observa un comportamiento

diferente respecto a la evolución (94,4% de éxito terapéutico en el control y 88,7% en la intervención, $p=0,67$).

Analizando el subgrupo de pacientes mayores de 65 años (72 casos), se ha encontrado un mayor porcentaje de éxito terapéutico en el grupo control que en el de intervención (86% frente a 61%, $p=0,14$), aunque esta diferencia no adquiere significación estadística, sin embargo, no se ha observado diferencias en el éxito del tratamiento cuando se comparan los tratamientos secuenciales frente a los no secuenciales (73% versus 74%, $p=1,0$).

Se ha considerado por tanto que aunque existían diferencias respecto a la edad, esta diferencia no alteraba el porcentaje de terapia secuencial entre los grupos control e intervención (analizados en dos subgrupos según edad inferior o igual/superior a 65 años), ni la evolución de los tratamientos secuenciales en ambos subgrupos.

Otro aspecto que también diferencia a los grupos es la eficacia terapéutica obtenida en el total de pacientes, encontrándose una menor eficacia en el grupo de intervención. No obstante, cuando se estudia el comportamiento en el grupo de pacientes candidatos (143), aunque existe una menor eficacia en el grupo intervenido esta no es significativa. Lógicamente esta diferencia sería importante para los resultados del estudio si se debiera a una menor eficacia de los tratamientos secuenciales, sin embargo la eficacia de estos frente a los tratamientos no secuenciales es similar (82,1% versus 81,5%). Estudios como el de Paladino et al⁴⁸, Solomkin et al⁷² o Krumpke et al¹⁰⁷ obtienen similares porcentajes de eficacia. El menor éxito terapéutico obtenido en la rama de terapia secuencial frente al estudio previo podría explicarse porque en un 40% de los tratamientos no se documentó la infección bacteriológicamente y teniendo en cuenta que ciertas indicaciones correspondieron a infección respiratoria, es posible que el antibiótico no se seleccionara adecuadamente al iniciar la terapia de forma empírica, aunque en este caso habría que conocer si ciprofloxacino era usado en monoterapia o asociado a otros antibióticos.

El porcentaje de pacientes candidatos (64%) a terapia secuencial se mantuvo similar al estudio previo, mientras que en el presente estudio el porcentaje de cumplimiento de la

terapia secuencial con la intervención (60%) era superior al control (43%). Este porcentaje puede parecer inferior al obtenido en otros trabajos de intervención farmacéutica^{27, 84, 111}, pero hay que tener en cuenta que en el estudio de Przybylski et al²⁷ obtienen un 82% de cumplimiento sin embargo no cuantifican la duración media IV en los pacientes que consideran cumplidores y admiten que ciertos pacientes cambiaron después del tercer día de tratamiento IV. Por otra parte el trabajo de Ahkee et al⁸⁴, también realizado con diferentes antibióticos, obtiene una aceptación de la intervención de un 87% de tratamientos, pero solo el 65% de los mismos pudieron ser evaluados para eficacia.

La incidencia de efectos adversos en nuestro caso en el grupo de pacientes candidatos ha sido baja y similar entre los grupos, y el 5,7% de los pacientes en el grupo control presenta algún efecto adverso frente al 8,9% en el grupo intervención. Otros autores han obtenido resultados en esta línea^{35, 38, 68}.

Es importante reseñar que si bien el incremento en los tratamientos secuenciales obtenido con la intervención no ha sido significativo, si se ha conseguido reducir en 1,83 días la duración de la terapia IV, y también la duración total del tratamiento hospitalario (2,57 días). Paralelamente, sobre el total de los 223 pacientes (candidatos y no candidatos para el “switch” al tercer día) se ha conseguido disminuir en 1,2 días el retraso en el paso a la terapia oral como resultado de intervenir en el momento en que el paciente cumplía criterios para el “switch”, este resultado indica una actuación muy efectiva considerando que el retraso medio en el grupo de estudio es inferior a un día (0,7 días).

Hay que señalar que el estudio presenta ciertas limitaciones, puesto que no se ha medido la duración de la estancia hospitalaria relacionada con el tratamiento antibiótico (ALOS) y sí se obtiene reducción en la duración total de tratamiento antibiótico en el hospital. Si se considerara solamente la estancia asociada al tratamiento antibiótico⁸¹, bastaría con incluir en el estudio el tiempo de prolongación de tratamiento de los fracasos que requirieron terapia antibiótica. Aunque esta duración no se ha computado, teniendo en cuenta que solamente 9 de los 90 pacientes del grupo intervención ha presentado coste

antibiótico asociado al fracaso, parece probable suponer que la influencia de su duración de tratamiento en el total sea mínima. Si se estima por tanto una reducción de 2,6 días de estancia antibiótica, suponiendo que esta se tradujera en un alta del paciente, el ahorro medio por paciente en el grupo control, estimando un coste medio diario por estancia de 45.000 pta., se incrementaría en (45.000 pta. x 2,6), resultando un ahorro medio altamente significativo próximo a 150.000 pta.

El ahorro medio por tratamiento en el tercer nivel de costes, incluyendo un coste medio por intervención equivalente a 15 minutos del tiempo del farmacéutico ha sido de 14.035 pta. (IC 95% 3.143-31.214), es decir 1.263.150 pta. en el total de pacientes. El coste de la intervención se ha considerado superior al estudio anterior puesto que en este caso se acompañaba la colocación de la hoja informativa con información oral al facultativo responsable del paciente en determinados casos.

5.4. ANALISIS BAYESIANO DEL ESTUDIO CON CIPROFLOXACINO

El análisis estadístico tradicional o frecuentista permite estimar si las diferencias observadas entre dos o más grupos de observaciones, que “a priori” no consideramos diferentes, son distintas o no. Este análisis, en su aplicación práctica, es tremendamente dependiente de “n”, el tamaño muestral, es decir, del número de sujetos incluidos en el experimento u observación, y de la diferencia absoluta entre los valores de los grupos (en media o porcentaje). Frecuentemente se afirma que, con un número suficiente de sujetos, cualquier diferencia es “estadísticamente significativa” o bien que, cualquier diferencia, por importante que ésta sea, se ve etiquetada de “no significativa” si el número de observaciones es pequeño.

La metodología bayesiana ha sido una de las áreas más activas en el desarrollo de la estadística en los últimos 20 años, no obstante los investigadores médicos han sido poco proclives a su utilización en los trabajos de investigación biomédica. Existen diversos trabajos que demuestran su aplicación en el campo de los estudios farmacocinéticos^{226, 227,}

²²⁸, en estudios de evaluación de procedimientos diagnósticos^{229, 230, 231, 232} o incluso en la evaluación farmacoeconómica^{233, 234, 235, 236} y en las técnicas de metaanálisis^{237, 238, 239}.

En el caso de la intervención farmacéutica en el hospital para conseguir una mayor adhesión a la realización de tratamiento secuencial con el antibiótico ciprofloxacino, nos encontramos con una situación paradójica: el resultado se ve perjudicado debido a la elevada proporción de la secuenciación del tratamiento antibiótico en el grupo control, algo que sin embargo debería ser elogiado por satisfactorio. En este caso el incremento de secuenciación en el grupo de intervención no es significativamente superior para el número de sujetos estudiados; no obstante, nos cuesta concluir que el resultado de la intervención farmacéutica es “no significativa” ya que, a nuestro juicio, se produce un incremento importante del cumplimiento de paso a terapia oral de forma precoz, en el grupo de intervención. Este mayor cumplimiento de la secuenciación del tratamiento antibiótico en el grupo de intervención farmacéutica puede establecerse en base a la probabilidad de su cumplimiento. Si evidenciamos que la probabilidad de secuenciar en el grupo de intervención es mayor que en el grupo control, habremos establecido que, la intervención farmacéutica es eficaz.

La estadística bayesiana es un enfoque de la estadística que podía muy bien ser definida como la estadística de la probabilidad, la teoría bayesiana de la probabilidad condicionada establece la probabilidad de un evento supuesto que ya se ha producido otro y establece dos tipos diferentes de probabilidades: la probabilidad “a priori”, antes del conocimiento y la probabilidad “a posteriori”, enriquecida con el conocimiento y la experiencia, que puede ser calculada de acuerdo con las ideas y sabiduría del investigador. En nuestro caso concreto, hemos establecido una probabilidad diferente de cumplir la secuenciación del tratamiento en ambos grupos, de intervención y control, de acuerdo con nuestra experiencia.

De acuerdo con los resultados obtenidos en el análisis de costes observamos que intervenir sobre 100 pacientes supone un coste farmacéutico de 108.100 pta. Este queda claramente compensado con un incremento de un 4 % de tratamientos secuenciales en el

grupo intervenido lo que generaría un ahorro de 21.080 pta. por cada 100 pacientes en la situación más desfavorable (32.295 pta. ahorradas por cada tratamiento secuencial). Con el análisis bayesiano se observa que la probabilidad de conseguir un incremento del 10% en la utilización de la terapia secuencial es elevada ($p=0,91$) en cuyo caso el ahorro ascendería a 214.850 pta. por cada 100 pacientes.

Estimado el coste de la intervención farmacéutica, no es necesario un gran incremento en la proporción de cumplimiento del tratamiento secuencial en el grupo de intervención para que aquella esté justificada; muchas veces las posturas maximalistas consiguen peores objetivos que las posturas pragmáticas: Si el tratamiento secuencial es deseable, consigue la misma eficacia terapéutica y es beneficioso desde el punto de vista económico y de reducción de los efectos adversos asociados al tratamiento antibiótico, se puede establecer a partir de qué incremento del cumplimiento de la secuenciación se justificaría la intervención y calcular su probabilidad asociada. Si sólo se establece como criterio la significación estadística se corre el riesgo de no recomendar una intervención que resulta en su conjunto exitosa.



CONCLUSIONES



6. CONCLUSIONES

a) Del estudio de terapia secuencial con los antibióticos amoxicilina-ácido clavulánico, cefuroxima, clindamicina y ciprofloxacino puede concluirse:

1. Los resultados obtenidos en el estudio realizado para evaluar el impacto clínico y económico de la intervención farmacéutica para promover la utilización de la terapia secuencial con los citados antibióticos, han demostrado que la intervención de un farmacéutico al tercer día del inicio de la antibioterapia IV recomendando, mediante una nota informativa, la utilización de la terapia secuencial en aquellos pacientes candidatos al paso a tratamiento PO a partir del cuarto día, ha sido altamente eficiente, habiendo conseguido un incremento superior al doble en el número de tratamientos secuenciales en el grupo de intervención.
2. El estudio demuestra que la eficacia de ambas pautas de tratamiento antibiótico, tratamiento convencional frente a terapia secuencial, es similar, tanto bacteriológica como clínicamente, y en consecuencia 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 un mayor número de tratamientos secuenciales.
3. Los grupos control e intervención han sido comparables respecto a sus características de base, edad, sexo, tipo y pronóstico de la enfermedad de base, tipo de infección y gravedad de la misma, demostrando un comportamiento homogéneo en todo momento respecto a estas variables para los cuatro antibióticos estudiados.
4. La incidencia de efectos adversos asociados al tratamiento intravenoso ha sido similar entre los grupos control e intervención. No se han observado diferencias en el porcentaje de pacientes con efectos adversos, mientras que la mayor parte de los casos presentan toxicidad relacionada con la administración IV del antibiótico. Al comparar los tratamientos secuenciales frente a los no secuenciales se ha obtenido

- una disminución significativa en el porcentaje de pacientes que presentaban algún efecto adverso asociado a la vía intravenosa.
5. La intervención farmacéutica para promover la utilización de la terapia secuencial ha conseguido disminuir significativamente la duración del tratamiento antibiótico IV para los antibióticos amoxicilina-ácido clavulánico y clindamicina, no llegando a alcanzar significación estadística en el caso de cefuroxima.
 6. Del estudio farmacoeconómico se deduce que la intervención ha demostrado un ahorro significativo del coste asociado al tratamiento antibiótico, fundamentalmente debido al ahorro obtenido con los antibióticos amoxicilina-ácido clavulánico y clindamicina, resultando una estrategia coste efectiva. El análisis de sensibilidad realizado para probar la consistencia del resultado demuestra que este ahorro se mantenía a pesar de variar el coste de adquisición del fármaco en un 75% en ambos sentidos. Para los antibióticos clindamicina y amoxicilina-ácido clavulánico el efecto de la intervención sobre el resultado económico no se alteraba con una variación en el coste de preparación y administración del antibiótico de un 75% en ambas direcciones.
 7. El estudio de regresión logística realizado confirma como principal variable condicionante del resultado la pertenencia a uno de los grupos de estudio, siendo mayor la probabilidad de que se produzca la realización de terapia secuencial o el paso a vía oral en el grupo de intervención.
 8. El antibiótico ciprofloxacino ha presentado una mayor incidencia del uso de la terapia secuencial de los cuatro estudiados. La intervención no ha conseguido en este caso incrementar el número de tratamientos secuenciales a pesar de que un porcentaje de pacientes no presentaba causa justificada para continuar con el antibiótico intravenoso después del tercer día del inicio.

9. Los resultados de este estudio demuestran que una sencilla intervención farmacéutica puede promover de forma significativa la realización de la terapia secuencial con tres de los cuatro antibióticos estudiados, con un mínimo coste para dicha estrategia. Los resultados obtenidos con ciprofloxacino precisaron de un estudio posterior dirigido a mejorar los resultados obtenidos.
- b) Del estudio posterior de terapia secuencial con ciprofloxacino se concluye:
1. La intervención farmacéutica realizada con el antibiótico ciprofloxacino para promover el uso de la terapia secuencial, con una estrategia combinada de información escrita introducida en la carpeta de órdenes de tratamiento de los pacientes, junto a información verbal al facultativo responsable del mismo en el momento en que el paciente era candidato a terapia secuencial, ha resultado coste-efectiva consiguiendo disminuir la duración del tratamiento IV y el retraso en el paso a vía oral, a la vez que disminuye el coste medio de los tratamientos en el grupo de pacientes intervenido.
 2. En los pacientes candidatos a terapia secuencial con ciprofloxacino se ha observado una eficacia superior en el grupo control respecto al grupo intervención aunque esta diferencia no es significativa. Además el porcentaje de éxito de los tratamientos secuenciales ha sido equivalente al de los tratamientos no secuenciales para el total de pacientes.
 3. La incidencia de efectos adversos ha sido baja en ambos grupos no observándose diferencia en la toxicidad asociada a ciprofloxacino entre los pacientes del grupo intervención y el control.
 4. En el grupo de intervención se ha conseguido una reducción significativa de la duración total del tratamiento antibiótico de 2,6 días de media respecto al grupo control.

5. El ahorro medio por tratamiento en el tercer nivel de costes, incluyendo el coste de la intervención farmacéutica ha sido de 14.035 pta. (IC 95% 3.143-31.214), lo que supone 1.263.150 pta. en el total de pacientes del grupo intervención.
6. El resultado del análisis bayesiano en el estudio de terapia secuencial con ciprofloxacino, una vez calculado el ahorro producido con cada tratamiento secuencial en 45.781 pta. (IC 95% 32.295-59.267), suponiendo el menor ahorro obtenido (32.295 pta.), permite estimar que sería necesario que se realizara tratamiento secuencial al menos en un 4% más de los casos en el grupo de intervención que en el grupo control para que la intervención fuera rentable y, de acuerdo con los resultados obtenidos, se estima que la probabilidad de que secuencie al menos un 10% más en el grupo intervención respecto al control es muy elevada ($p=0,91$).



BIBLIOGRAFIA



7. BIBLIOGRAFIA

7.1. INDICE BIBLIOGRAFICO POR ORDEN ALFABETICO

Abrams K, Sanso B. Approximate Bayesian inference for random effects meta-analysis. *Stat Med* **1998**; 17:201-18.

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**; 17:569-75.

Al-Eidan FA, McElnay JC, Scott MG, Kearney MP, Troughton KEU, Jenkins J. Sequential antimicrobial therapy: treatment of severe lower respiratory tract infections in children. *J Antimicrob Chemother* **1999**; 44:709-15.

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**; 22:343-9.

Ambrose PG, Richerson MA, Stanton M-E, Bui K, Nicolau DP, Nightingale CH, et al. Cost-effectiveness analysis of cefepime compared with ceftazidime in intensive care unit patients with hospital-acquired pneumonia. *Infect Dis Clin Pract* **1999**; 8:245-51.

Amodio-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 pharmacoeconomic analysis. *Ann Pharmacother* **1996**; 30:596-602.

Arredondo JL, Diaz V, Gaitan H, Maradiegue E, Oyarzún E, Paz R, et al. Oral clindamycin and ciprofloxacin versus intramuscular ceftriaxone and oral doxycycline in the treatment of mild-to-moderate pelvic inflammatory disease in outpatients. *Clin Infect Dis* **1997**; 24:170-8.

Atkinson EN. A bayesian strategy for evaluating treatments applicable only to a subset of patients. *Stat Med* **1997**; 16:1803-15.

Avorn J, Soumerai SB, Taylor W, Wessels MR, Janousek J, Weiner M. Reduction of incorrect antibiotic dosing through a structured educational order form. *Arch Intern Med* **1988**; 148:1720-4.

Azanza JR, Cameán M, Cercós AC, Domínguez-Gil A, Escrivá J, Gobernado M, et al. Consenso sobre el diseño de un modelo farmacoeconómico útil para la valoración de antibióticos parenterales de uso hospitalario. *Farmacoeconomía* **1997**; 3:35-49.

Bacallao J. La perspectiva exploratorio-confirmatoria en las aplicaciones biomédicas de la estadística: dos diálogos (I). Bayesianismo frente a frecuentismo: sus respectivas implicaciones prácticas en relación con el análisis de datos. *Med Clin* **1996**; 107:467-71.

- Bacallao J. La perspectiva exploratorio-confirmatoria en las aplicaciones biomédicas de la estadística: dos diálogos (y II). Consideraciones críticas acerca de las pruebas de significación. *Med Clin* **1996**; 107:539-43.
- Bagley DH, MacLowry J, Beazley RM, Gorschboth C, Ketcham AS. Antibiotic concentration in human wound fluid after intravenous administration. *Ann Surg* **1978**; 188:202-8.
- 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**; 46:183-6.
- 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**; 17:277-81.
- Bakken JS, Bruun JN, Gaustad P, Tasker TC. Penetration of amoxicillin and potassium clavulanate into the cerebrospinal fluid of patients with inflamed meninges. *Antimicrob Agents Chemother* **1986**; 30:481-4.
- 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**; 23:227-33.
- Basskin LE. *Farmacoeconomía práctica. Cómo diseñar, desarrollar y analizar una investigación de resultados*. Badalona: Ediciones Médicas S.L., **1999**.
- Beam TR, Gilbert DN, Kunin CM. European guidelines for anti-infective drug products. *Clin Infect Dis* **1993**; 17:787-8.
- Beam TR, Gilbert DN, Kunin CM. General guidelines for the clinical evaluation of anti-infective drug products. *Clin Infect Dis* **1992**; 15(Suppl 1):S5-32.
- Berger SA, Kupferminc M, Lessing JB, Gorea A, Gull I, Peyser MR. Penetration of clindamycin, cefoxitin, and metronidazole into pelvic peritoneal fluid of women undergoing diagnostic laparoscopy. *Antimicrob Agents Chemother* **1990**; 34:376-7.
- Beumont M, Schuster MG. Is an observation period necessary after intravenous antibiotics are changed to oral administration?. *Am J Med* **1999**; 106:114-6.
- Black JR, Feinberg J, Murphy RL, Fads RJ, Carey J, Sattler FR. Clindamycin and primaquine as primary treatment for mild and moderately severe *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **1991**; 10:204-7.
- Boyer AC, Stephen J, Fegan PG, Nathwani D. Why do patients with infection remain in hospital once changed to oral antibiotics?. *J Antimicrob Chemother* **1997**; 39:286-8

- 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**; 11:118-24.
- 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**; 148:2019-22.
- Briggs A, Sculpher M. Sensitivity analysis in economic evaluation: a review of published studies. *Health Economics* **1995**; 4:355-71.
- Briggs AH, Gray AM. Handling uncertainty in economic evaluations of healthcare interventions. *BMJ* **1999**; 319:635-8.
- Briggs AH. A bayesian approach to stochastic cost-effectiveness analysis. *Health Econ* **1999**; 8:257-61.
- 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 **1990**, Barcelona, Spain.
- Büchi W, Casey PA. Experience with parenteral an sequential parenteral-oral amoxicillin/clavulanate (Augmentin) in hospitalized patients. *Infection* **1988**; 16:306-12.
- Cairns C. Implementation of sequential therapy programmes- a pharmacist's view. *J Infect* **1998**; 37(Suppl 1):55-9.
- Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA). Guidelines for economic evaluation of pharmaceuticals. 2^a Ed. Ottawa: CCOHTA Publications, **1997**.
- Casas M. Los grupos relacionados con el diagnóstico. Barcelona: Ed Masson, **1991**.
- Cases E, León M, Perpiñá M, de Diego A. Valoración retrospectiva del nódulo pulmonar según un sistema bayesiano. *Arch Bronconeumol* **1993**; 29:379-82.
- 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**; 310:1360-2.
- Chin A, Gill MA, Ito MK, Yellin AE, Berne TV, Heseltine NR, et al. Cost analysis of two clindamycin dosing regimens. *DICP Ann Pharmacother* **1989**; 23:980-3.
- Clasificación internacional de enfermedades (9^a revisión. Modificación clínica). Madrid: Ed Secretaría General del Instituto Nacional de la Salud, **1989**.
- Claxton K. Bayesian approaches to the value of information: implications for the regulation of new pharmaceuticals. *Health Econ* **1999**; 8:269-74.

- Codina C, Gomez B, Rivas J. Participación del Servicio de Farmacia en el control de la utilización de antibióticos. *Todo Hosp*, **1994**; 105:37-44.
- 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**; 36:717-21.
- 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**; 232:254-62.
- Coleman RW, Rodoni LC, Kaubisch S, Granzella NB, O'Hanley PD. Cost-effectiveness of prospective and continuous parenteral antibiotic control: experience at Palo Alto Veterans Affairs Medical Center from 1987 to 1989. *Am J Med* **1991**; 90:439-44.
- Cooke J, Cairns CJ, Tillotson GS, Conner S, Lewin SKM, Nicholls J, et al. Comparative clinical, microbiologic, and economic audit of the use of oral ciprofloxacin and parenteral antimicrobials. *Ann Pharmacother* **1993**; 27:785-9.
- Cooke J. Cost Issues in sequential therapy. *J Infect* **1998**; 37(Suppl 1):45-50.
- Counts GW. Review and control of antimicrobial usage in hospitalized patients: a recommended collaborative approach. *JAMA* **1977**; 238:2170-2.
- Cowling P, Case CP, MacGowan AP, Lovering AM, Humphreys H, Reeves DS, et al. Cefuroxime axetil in the sick elderly patient. *J Antimicrob Chemother* **1991**; 27:663-8.
- Cox AL, Meewis JM, Horton R. Penetration into lung tissue after intravenous administration of amoxicillin/clavulanate. *J Antimicrob Chemother* **1989**; 24(Suppl B):87-91.
- Cox CE. Brief report: Sequential intravenous and oral ciprofloxacin versus intravenous ceftazidime in the treatment of complicated urinary tract infections. *Am J Med* **1989**; 87(Suppl 5A):157S-9.
- Craig WA, Andes DR. Parenteral versus oral antibiotic therapy. *Med Clin North Am* **1995**; 79(3):497-508.
- Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: Rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis* **1998**; 26:1-12.
- Creatas G, Pavlatos M, Aravantinos D, Milingos S, Kaskarelis D. Clindamycin phosphate in the treatment of endometritis due to anaerobic bacteria. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* **1981**; 19:203-5.
- 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(Suppl 5A):142S-7.

- Cunha BA. Community-acquired pneumonia: Cost-effective antimicrobial therapy. *Postgrad-Med* **1996**; 99(1):109-22.
- Cunha BA. Intravenous-to-oral antibiotic switch therapy. *Postgrad-Med* **1997**; 101:111-2,115-8,122-3 passim.
- 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.
- Daly JS, Worthington MG, Razvi SA, Robillard R. Brief report: Intravenous and sequential intravenous and oral ciprofloxacin in the treatment of severe infections. *Am J Med* **1989**; 87(Suppl 5A):232S-4S.
- Davey P, Nathwani D. Sequential antibiotic therapy: the right patient, the right time and the right outcome. *J Infect* **1998**; 37(Suppl 1):37-44.
- Davey P. Cost effectiveness of quinolones in hospitals and the community. *Drugs* **1999**; 58(Suppl 2):71-7.
- Davis R, Markham A, Balfour JA. Ciprofloxacin. An updated review of its pharmacology, therapeutic efficacy and tolerability. *Drugs* **1996**; 51:1019-74.
- De Haan RM, Metzler CM, Schellenberg D, Vandenbosch WD. Pharmacokinetic studies of clindamycin phosphate. *J Clin Pharmacol* **1973**; 18:190-209.
- De la Rosa M, Navarro JM. Lincosaminas y estreptograminas. En: García JE, López R, Prieto J, eds. *Antimicrobianos en Medicina*. Barcelona: Prous Science S.A., **1999**:357-62.
- Deppermann KM, Lode H. Fluoroquinolones: Interaction profile during enteral absorption. *Drugs* **1993**; 45(Suppl 3):65-72.
- Donn KH, James NC, Powell JR. Bioavailability of cefuroxime axetil formulations. *J Pharm Sci* **1994**; 83:842-4.
- Drugdex ®system. Noble RA. Englewood, Colorado. Micromedex, Inc. **2000**.
- Drummond MF, Jefferson TO. Guidelines for authors and peer reviewers of economic submissions to the BMJ. *BMJ* **1996**; 313:275-83.
- Drummond MF, Stoddart GL, Torrance GW. *Métodos para la evaluación económica de los programas de atención de la salud*. Madrid: Díaz de Santos, **1991**.
- 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**; 13:21-32.

Ehrenkranz NJ, Nerenberg DE, Slater KC, Shultz JM. Intervention to discontinue parenteral antimicrobial therapy in hospitalized patients with urinary tract infection, skin and soft tissue infection, or no evident infection. *Infect Control Hosp Epidemiol* **1993**; 14:517-22.

El Desoky ES, Shoreit AH. Once-versus twice-daily administration of amikacin in pediatric patients with bronchopneumonia: plasma drug concentration and Bayesian pharmacokinetic estimation. *Ann Pharmacother* **1999**; 33:749-50.

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

Falchuk KH, Peterson L, McNeil BJ. Microparticulate-induced phlebitis. *N Engl J Med* **1985**; 312:78-82.

Fass RJ, Plouffe JF, Russell JA. Intravenous/oral ciprofloxacin versus ceftazidime in the treatment of serious infections. *Am J Med* **1989**; 87(Suppl 5A):164S-8S

Feist H. Sequential therapy with IV and oral ofloxacin in lower respiratory tract infections: A comparative study. *Infection* **1991**; 19(Suppl7):S380-3.

Felli JC, Hazen GB. A bayesian approach to sensitivity analysis. *Health Econ* **1999**; 8:263-8.

File TM, 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**; 41:1965-72.

Flaherty JF, Gatti G, White J, Bulp J, Borin M, Gambertoglio JG. Protein binding of clindamycin in sera of patients with AIDS. *Antimicrob Agents Chemother* **1996**; 40:1134-8.

Foran RM, Brett JL, Wulf PH. Evaluating the cost impact of intravenous antibiotic dosing frequencies. *DICP Ann Pharmacother* **1991**; 25:546-52.

Forrest A, Nix DE, Ballow CH, Goss TF, Birmingham MC, Schentag JJ. Pharmacodynamics of intravenous ciprofloxacin in seriously ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* **1993**; 37:1073-81.

Fraschini F, Scaglione F, Falchi M, Dugnani S, Mezzetti M, Cicchetti F, et al. Pharmacokinetics and tissue distribution of amoxicillin plus clavulanic acid after oral administration in man. *J Chemother* **1990**; 2:171-7.

Fresnadillo MJ, García E, Trujillano I, García JE. Betalactámicos e inhibidores de betalactamasas. En: García JE, López R, Prieto J, eds. *Antimicrobianos en Medicina*. Barcelona: Prous Science S.A., **1999**:251-73.

Frighetto L, Martinussen S, Mamdami F, Jewesson P. Assessment of ciprofloxacin use under the influence of a reserved antimicrobial program and parenteral-oral stepdown program at a major Canadian Hospital. *Can J Hosp Pharm* **1995**; 48:35-42.

- 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**; 26:1447-51.
- García-Rodríguez JA, Muñoz JL. Cefalosporinas. En: García JE, López R, Prieto J, eds. *Antimicrobianos en Medicina*. Barcelona: Prous Science S.A., **1999**:273-97.
- Garrelts JC, Horst WD, Silkey B, Gagnon S. A pharmacoeconomic model to evaluate antibiotic costs. *Pharmacotherapy* **1994**; 14:438-45.
- Gatti G, Flaherty JF, Bulp J, White J, Borin M, Gambertoglio JG. Comparative study of bioavailabilities and pharmacokinetics of clindamycin in healthy volunteers and patients with AIDS. *Antimicrob Agents Chemother* **1993**; 37:1137-43.
- 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(Suppl 5A):169S-75.
- 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(Suppl 3A):S126-30.
- 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(Suppl 5A):132S-5.
- Gentry LO, Rodriguez-Gomez G, Kohler RB, Khan FA, Rytel MW. Parenteral followed by oral ofloxacin for nosocomial pneumonia and community-acquired pneumonia requiring hospitalization. *Am Rev Respir Dis* **1992**; 145:31-5.
- Gilbert DN, Beam TR, Kunin CM. The path to new FDA guidelines for clinical evaluation of anti-infective drugs. *Rev Infect Dis* **1991**; 13 (Suppl 10):S890-4.
- Glaxo Pharmaceuticals. Cefuroxime axetil. Prescribing Information. Physicians' Desk Reference, Montvale New Jersey, US, **1995**.
- Gobernado M, Salavert M, Santos M, Cantón M, Pastor A, Romá E. Quinolonas. En: García JE, López R, Prieto J, eds. *Antimicrobianos en Medicina*. Barcelona: Prous Science S.A., **1999**:383-416.
- Goodman SN. Toward evidence-base medical statistics. 2: The Bayes factor. *Ann Intern Med* **1999**; 130:1019-21.
- Gould I, Neilly IJ, Dawson AA et al. Oral absorption of ciprofloxacin in leukaemic patients with chemotherapy induced neutropenia and sepsis [abstract]. In: 7th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases **1995**; 245.

- Grasela DM. Clinical pharmacology of gatifloxacin, a new fluoroquinolone. *Clin Infect Dis* **2000**; 31(Suppl 2):S51-8.
- 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**; 25:857-62.
- Gudiol F, Manresa F, Pallares R, Dorca J, Rifi G, Boada J, et al. Clindamycin vs penicillin of anaerobic lung infections. *Arch Intern Med* **1990**; 150:2525-9.
- Gyssens IC, Lennards CA, Hekster YA, Van der Meer JW. Cost of antimicrobial chemotherapy. A method for global cost calculation. *Pharm Weekbl Sci* **1991**; 13:248-53.
- Haddow A, Greene S, Heinz G, Wantuck D. Ciprofloxacin (intravenous/oral) versus ceftazidime in lower respiratory tract infections. *Am J Med* **1989**; 87(Suppl 5A):113S-5.
- Heitjan DF, Moskowitz AJ, Whang W. Bayesian estimation of cost-effectiveness ratios from clinical trials. *Health Econ* **1999**; 8:191-201.
- Hendrickson JR, North DS. Pharmacoeconomic benefit of antibiotic step-down therapy: converting patients from intravenous ceftriaxone to oral cefpodoxime proxetil. *Ann Pharmacother* **1995**; 29:561-5.
- Heppt W, Lutz H. Clinical experiences with ofloxacin sequential therapy in chronic ear infections. *Eur Arch Otorhinolaryngol* **1993**; 250:S19-21.
- Himmelberg CJ, Pleasants RA, Weber DJ, Kessler JM, Samma GP, Spivey JM, et al. Use of antimicrobial drugs in adults before and after removal of a restriction policy. *Am J Hosp Pharm* **1991**; 48:1220-7.
- Hitt CM, Nightingale CH, Quintiliani R, Nicolau DP. Streamlining antimicrobial therapy for lower respiratory tract infections. *Clin Infect Dis* **1997**; 24(Suppl 2):S231-7.
- Hunter KA, Dormaier GK. Pharmacist-managed intravenous to oral step-down program. *Clin Ther* **1995**; 17:534-40.
- Jackson D, Cooper DL, Horton R, Langley PF, Staniforth DS, Sutton AJ. Absorption, pharmacokinetic and metabolic studies with Augmentin. Proceedings of the European Symposium Scheveningen. *Excerpta Medica* **1982**; 83-101.
- Janknegt R, Van der Meer JWM. Sequential therapy with intravenous and oral cephalosporins. *J Antimicrob Chemother* **1994**; 33:169-77.
- Jensen KM, Paladino JA. Cost-effectiveness of abbreviating the duration of intravenous antibacterial therapy with oral fluoroquinolones. *Pharmacoeconomics* **1997**; 11:64-74.
- John JF Jr, Fishman NO. Programmatic role of the infectious diseases physician in controlling antimicrobial costs in the hospital. *Clin Infect Dis* **1997**; 24:471-85.

- 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 Prac* **1996**; 5:265-72.
- 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. Abstract 1817. Seventeenth International Congress of Chemotherapy **1991**, Berlin, Germany.
- 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, Harazim H. Ofloxacin in the treatment of lower respiratory tract infections: report of a prospective, comparative trial. *Clin Ther* **1991**; 13:460-6.
- Khan FA, Basir R. Sequential intravenous-oral administration of ciprofloxacin vs ceftazidime in serious bacterial respiratory tract infections. *Chest* **1989**; 96:528-37.
- 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**; 20:44-7.
- Kleinbaum DG, Kupper LL, Morgenstern H. Types of epidemiologic research. In: *Epidemiologic Research*. 1st Ed. New York: Van Nostrand Reinhold Ed, **1982**:40-50.
- Klepser ME, Nicolau DP, Quintilliani R, Nightingale CH. Bactericidal activity of low-dose clindamycin administered at 8- and 12-hour intervals against *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, and *Bacteroides fragilis*. *Antimicrob Agents Chemother* **1997**; 41:630-5.
- Klepser ME, Marangos MN, Patel KB, Nicolau DP, Quintiliani R, Nightingale CH. Clinical pharmacokinetics of newer cephalosporins. *Clin Pharmacokinet* **1995**; 28:361-84.
- Knaus WE, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* **1985**; 13:818-28.
- Kohl FV. A multicentre clinical trial to compare 2 antibiotic regimes in patients with lower respiratory tract infections: Cefuroxime iv followed by cefuroxime axetil orally versus cefotiam iv. Abstract 160. Eighth Mediterranean Congress of Chemotherapy **1992**, Athens, Greece.
- 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. *J Antimicrob Chemother* **1999**; 43(Suppl A):117-28.
- Laing RBS, 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**; 42:107-11.

- 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**; 64:849-58.
- Lang CC, Moreland TA, Davey PG. Bioavailability of cefuroxime axetil: comparison of standard and abbreviated methods. *J Antimicrob Chemother* **1990**; 25:645-50.
- Lau J, Schmid CH, Chalmers TC. Cumulative meta-analysis of clinical trials builds evidence for exemplary medical care. *J Clin Epidemiol* **1995**; 48:45-60.
- Leal Del Rosal P, Leal Del Rosal L, Riosvelasco CA, Nesbitt FC, Alanis VS. Brief report: 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(Suppl 5A):183S-4.
- Lelli JL, Drongowski RA, Raviz S, Wilke L, Heidelberger KP, Hirschl RB. Historical changes in the postoperative treatment of appendicitis in children: impact on medical outcome. *J Pediatr Surg* **2000**; 35:239-45.
- Lentino JR, Augustinsky JB, Weber TM. Therapy of serious skin and soft tissue infections with ofloxacin administered by intravenous and oral route. *Chemotherapy* **1991**; 37:70-6.
- Levy Y, Berger SA, Gorea A, Shnaker A, Orda R. Penetration of clindamycin and metronidazole into inflamed appendiceal tissue. *Eur J Surg* **1996**; 162:633-5.
- Lieberman D, Lieberman D. Community-acquired pneumonia in the elderly: A practical guide to treatment. *Drugs Aging* **2000**; 17:93-105.
- Lugo-Goytia G, Castaneda-Hernandez G. Bayesian approach to control of amikacin serum concentrations in critically ill patients with sepsis. *Ann Pharmacother* **2000**; 34:1389-94.
- MacGowan AP, Bowker KE. Sequential antimicrobial therapy: Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations in sequential therapy. *J Infect* **1998**; 37(Suppl 1):30-6.
- MacGregor RR, Graziani AL. Oral administration of antibiotics: A rational alternative to parenteral route. *Clin Infect Dis* **1997**; 24:457-67.
- 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**; 30:337-42.
- Mandell LA, Bergeron MG, Gribble MJ, Jewesson PJ, Low DE, Marrie TJ, et al. Sequential antibiotic therapy: effective cost management and patient care. *Can J Infect Dis* **1995**; 6:306-15.
- Marangos MN, Skoutelis AT, Nightingale CH, Zhu Z, Psyrogiannis Nicolau DP, Bassaris HP, et al. Absorption of ciprofloxacin in patients with diabetic gastroparesis. *Antimicrob Agents Chemother* **1995**; 39:2161-3.

- Marhoum El Filali K, El M'Daghri N, El Kabli H, Hajji H, Benbachir M, Himmich H. Efficacité et tolérance de l'amoxicilline/acide clavulanique ("Augmentin") en injection intra-veineuse chez l'adulte. *Pharmatherapeutica* **1989**; 5:329-37.
- Marr JJ, Moffet HL, Kunin CM. Guidelines for improving the use of antimicrobial agents in hospitals: a statement by the Infectious Diseases Society of America. *J Infect Dis* **1987**; 157:869-76.
- Martínez-Bengoechea MJ, Peral J, Santos A, Ibarra O, García M. Farmacoeconomía aplicada a la decisión terapéutica. *Medicine* **1999**; 7(134):6354-60.
- McCabe WR, Jackson GG. Gram-negative bacteremia. *Arch Intern Med* **1962**; 110:847-64.
- McEvoy G.K. American Hospital Formulary Service. Drug Information. Bethesda, USA: The American Society of Health-System Pharmacists, Inc., **1998**:629-42.
- McEvoy G.K. American Hospital Formulary Service. Drug Information. Bethesda, USA: The American Society of Health-System Pharmacists, Inc., **1998**:192-201.
- McEvoy G.K. American Hospital Formulary Service. Drug Information. Bethesda, USA: The American Society of Health-System Pharmacists, Inc., **1998**:349-54.
- McEvoy G.K. American Hospital Formulary Service. Drug Information. Bethesda, USA: The American Society of Health-System Pharmacists, Inc., **1998**:416-22.
- McGowan JE Jr. Do intensive hospital antibiotic control programs prevent the spread of antibiotic resistance?. *Infect Control Hosp Epidemiol* **1994**; 15:478-83.
- Meakins JL, Solomkin JS, Allo MD, Dellinger EP, Howard RJ, Simmons RL. A proposed classification of intra-abdominal infections. *Arch Surg* **1984**; 119:1372-8.
- Menendez Villanueva R. Evaluación diagnóstica de las técnicas rápidas del esputo frente a neumococo en la neumonía adquirida en la comunidad. Utilización del teorema de Bayes para su aplicación clínica. *Arch Bronconeumol* **1995**; 31:317-22.
- Menon L, Ernst JA, Sy ER, Flores D, Pacia A, Lorian V. Brief report: sequential intravenous/oral ciprofloxacin compared with intravenous ceftazidime in the treatment of serious lower respiratory tract infections. *Am J Med* **1989**; 87(Suppl 5A):119S-20.
- 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**; 159:53-8.
- 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**; 38:2101-5.

- Mueller SC, Henkel KO, Neumann J, Hehl EM, Gundlach KK, Drewelow B. Perioperative antibiotic prophylaxis in maxillofacial surgery penetration of clindamycin into various tissues. *J Craniomaxillofac surg* **1999**; 27:172-6.
- Muñoz JL, Alonso MA, Gutiérrez MN. Penicilinas. En: García JE, López R, Prieto J, eds. *Antimicrobianos en Medicina*. Barcelona: Prous Science S.A., **1999**:227-50.
- Nathwani D, Davey P. Strategies to rationalize sepsis management –a review of 4 years' experience in Dundee. *J Infect* **1998**; 37(Suppl 1):10-7.
- Nathwani D, Tillotson G, Davey P. Sequential antimicrobial therapy: The role of quinolones. *J Antimicrob Chemother* **1997**; 39:441-6.
- Nathwani D. Sequential switch therapy for lower respiratory tract infections. A European perspective. *Chest* **1998**; 113:211S-8.
- Nightingale CH. Pharmacokinetic considerations in quinolone therapy. *Pharmacotherapy* **1993**; 13(2 Pt 2):34S-8S.
- Nightingale CH, Gousse GC. Streamlining antibiotic therapy with oral quinolones: A commentary for P&T Committee members. *Hosp Formul* **1988**; 23(Suppl B):32-7.
- Norrby SR. Pharmacoeconomic studies on antibiotics. Current controversies. *Pharmacoeconomics* **1994**; 5:274-7.
- Norvell M. Antibiotic streamlining: Monitoring and compliance. *Pharm Pract Manage Q* **1996**; 16:41-51.
- Nuijten MJC, Brorens MJA, Hekster YA, Van der Kuy A, Lockefeer JHM, de Smet PAGM, et al. Reporting format for economic evaluation. Part I: Application to the Dutch Healthcare System. *Pharmacoeconomics* **1998**; 14:159-63.
- Office of Technology Assessment USC. Impacts of antibiotic-resistant bacteria. Washington. DC.: Government printing office, **1995**.
- 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**; 92:1032-9.
- 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**; 88:2848-52.
- 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**; 91:462-70.

- Paladino JA. Pharmacoeconomics of antimicrobial therapy. *Am J Health-Syst Pharm* **1999**; 56(Suppl 3):S25-8.
- Parfitt K. Martindale. The complete drug reference. 32 Ed. London: Pharmaceutical Press, **1999**:185-9.
- Parfitt K. Martindale. The complete drug reference. 32 Ed. London: Pharmaceutical Press, **1999**:177-8.
- Parfitt K. Martindale. The complete drug reference. 32 Ed. London: Pharmaceutical Press, **1999**:190-1.
- Parfitt K. Martindale. The complete drug reference. 32 Ed. London: Pharmaceutical Press, **1999**:191-3.
- Parker SE, Davey PG. Pharmacoeconomics of intravenous drug administration. *Pharmacoeconomics* **1992**; 1:103-15.
- Partsch DJ, Paladino JA. Cost-effectiveness comparison of sequential ofloxacin versus standard switch therapy. *Ann Pharmacother* **1997**; 31:1137-45.
- Patel KB, Belliveau PP, Nightingale CH, Nicolau DP, Quintiliani R. Absorption of ciprofloxacin in febrile and afebrile patients. *Int J Antimicrob Agents* **1995**; 6:119-22.
- Pea F, Porreca L, Baraldo M, Furlanut M. High vancomycin dosage regimens required by intensive care unit patients cotreated with drugs to improve haemodynamics following cardiac surgical procedures. *J Antimicrob Chemother* **2000**; 45:329-35.
- Peacock JE, 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(Suppl 5A):185S-90.
- Pear SM, Williamson TH, Bettin KM, Gerding DN. Decrease in nosocomial *Clostridium difficile*-associated diarrhea by restricting clindamycin use. *Ann Intern Med* **1994**; 120:272-7.
- Pelletier LL Jr. Hospital usage of parenteral antimicrobial agents: a graduated utilization review and cost containment program. *Infect Control* **1985**; 6:226-30.
- Perry CM, Brogden RN. Cefuroxime axetil. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. *Drugs* **1996**; 52:125-58.
- Pestotnik SL, Classen DC, Evans RS, Burke J. Implementing antibiotic practice guidelines through computer-assisted decision support: Clinical and financial outcomes. *Ann Intern Med* **1996**; 124:884-90.
- Peters HJ. Sequential therapy with ofloxacin in complicated urinary tract infections: A randomized comparative study with ciprofloxacin. *Infection* **1992**; 20:172-3.

- 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**; 44:1796-802.
- Powell DA, Nahata MC, Powell NE, Ossi MJ. The safety, efficacy, and tolerability of cefuroxime axetil suspension in infants and children receiving previous intravenous antibiotic therapy. *DICP Ann Pharmacother* **1991**; 25:1236-8.
- 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**; 17:271-6.
- Quintiliani R, Cooper BW, Briceland LL, Nightingale CH. Economic impact of streamlining antibiotic administration. *Am J Med* **1987**; 82(Suppl 4A):391-4.
- 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):S770-7.
- Quintiliani R, Nightingale CH, Sullivan MC. Use of pharmacodynamic concepts in developing a cost-effective dosing method for piperacillin. *Clin Ther* **1993**; 15(Suppl A):44-9.
- Raad IJ, Bodey GP. Infectious complications of indwelling vascular catheters. *Clin Infect Dis* **1992**; 15:197-210.
- 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**; 155:1273-6.
- 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**; 159:2449-54.
- 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**; 22:219-23.
- Ramirez JA. Switch therapy with β -lactam/ β -lactamase inhibitors in patients with community-acquired pneumonia. *Ann Pharmacother* **1998**; 32(Suppl):S22-6.
- 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**; 161:848-50.

- Reginer B. Étude comparative du céfixime en relais oral de la ceftriaxone intraveineuse versus ceftriaxone seule dans le traitement des infections urinaires hautes sévères. *Presse Med* **1989**; 18:1617-21.
- Reimann HA. The misuse of antibiotics. *Med Clin North Am* **1961**; 45:849-54.
- Reinke CM, Messick CR. Update on *Clostridium difficile*-induced colitis, part 1. *Am J Hosp Pharm* **1994**; 51:1771-81.
- 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**; 113:142-6.
- 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**; 161:722-7.
- Riantawan P, Chaowalit P, Wongsangiem M, Rojanaraweewong P. Diagnostic value of pleural fluid adenosine deaminase in tuberculous pleuritis with reference to HIV coinfection and Bayesian analysis. *Chest* **1999**; 116:97-103.
- Robison R. Cost-effectiveness analysis. *BMJ* **1993**; 307:793-5.
- Robison R. Costs and cost-minimisation analysis. *BMJ* **1993**; 307:726-8.
- Rovers JP, Ilersich AL, Einarson TR. Meta-analysis of parenteral clindamycin dosing regimens. *Ann Pharmacother* **1995**; 29:852-8.
- Rovira J, Antoñanzas F. Economic analysis of health technologies and programmes. A Spanish proposal for methodological standardisation. *Pharmacoeconomics* **1995**; 8:245-52.
- Rubio Cebrián S, Rubio Terrés C. Fundamentos teóricos del análisis farmacoeconómico. Madrid: Ed. Wyeth Orfi, **1999**.
- Rué M. Las técnicas de ayuda a la decisión en la salud pública. En: Martínez Navarro y cols., eds. *Salud Pública*. Madrid: McGraw-Hill - Interamericana de España, S.A.U., **1997**:289-301.
- Salama S, Roststein C, Mandell L. A multi-disciplinary hospital-based antimicrobial use program impact on hospital pharmacy expenditures and drug use. *Can J Infect Dis* **1996**; 7:104-9.
- 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**; 11:359-66.
- Sanjurjo M, Requena T, Requena ME, Fernández I. Estimación de costes asociados a los fármacos en el ámbito hospitalario. Propuesta de un modelo. *Farmacoeconomía* **1995**; 1:9-22.

- Schein M, Assalia A, Bachus H. Minimal antibiotic therapy after emergency abdominal surgery. A prospective study. *Br J Surg* **1994**; 81:989-91.
- Scher KS, Bernstein JM, Arenstein GL, Sorensen C. Reducing the cost of surgical prophylaxis. *Am Surg* **1990**; 56:32-5.
- Sevinç F, Prins JM, Koopmans RP, Langendijk PNJ, Bossuyt PMM, Dankert J, et al. Early switch from intravenous to oral antibiotics: guidelines and implementation in a large teaching hospital. *J Antimicrob Chemother* **1999**; 43:601-6.
- 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* **2000**; 32:36-43.
- Siegel R. How short can courses be in lower respiratory tract infections?. *J Int Med Res* **2000**; 28(Suppl 1):37A-47A.
- Siegel RE. Strategies for early discharge of the hospitalized patient with community-acquired pneumonia. *Clin Chest Med* **1999**; 20:599-605.
- 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**; 19:332-5.
- Solomkin JS, Dellinger EP, Bohnen JM, Rostein OD. The role of oral antimicrobials for the management of intra-abdominal infections. *New Horiz* **1998**; 6(Suppl 2):S46-52.
- 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. *Ann Surg* **1996**; 223:303-15.
- Southworth MR, Zaremski D, Viana M, Bauman J. Comparison of sotalol versus quinidine for maintenance of normal sinus rhythm in patients with chronic atrial fibrillation. *Am J Cardiol* **1999**; 83:1629-32.
- Staniforth DH, Jackson D, Horton R, Davies B. Parenteral Augmentin: pharmacokinetics. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* **1984**; 22:430-4.
- Stoehr GP, Yu VL, Johnson JT, Antal EJ, Townsend RJ, Wagner R. Clindamycin pharmacokinetics and tissue penetration after neck surgery. *Clin Pharm* **1988**; 7:820-4.
- 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**; 81:1046-50.
- Teichmann W, Wittmann DH, Andreone PA. Scheduled reoperations (Etappenlavage) for diffuse peritonitis. *Arch Surg* **1986**; 121:147-52.

- 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**; 78:696-701.
- 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(Suppl 5A):116S-8.
- Tse CST, Madura AJ, Bates P. How effective are antibiotic streamlining programs in reducing length of stay and cutting hospital costs?. *Hosp Formul* **1993**; 28:868-70.
- Vallejo C, Caballero MD, García-Sanz R, Hernández JM, Vázquez L, Cañizo MC, et al. Sequential intravenous-oral ciprofloxacin plus amoxicillin/clavulanic acid shortens hospital stay in infected non severe neutropenic patients. *Hematol Cell Ther* **1997**; 39:223-7.
- 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**; 112:406-15.
- Vogel F, The multicentre trial group. Efficacy and tolerance of cefotaxime followed by oral cefixime versus cefotaxime alone in patients with lower respiratory tract infection. *Curr Ther Res* **1994**; 55 (Suppl A):42-8.
- Vogel F, Droszez 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**; 40:863-71.
- Vogel F. Sequential therapy in the hospital management of lower respiratory infections. *Am J Med* **1995**; 99 (Suppl 6B):14S-9.
- 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.
- 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):551-61.
- 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**; 153:1110-5.
- Weingarten SR, Riedinger MS, Varis G, Noah MS, Belman MJ, Meyer RD, et al. Identification of low-risk hospitalized patients with pneumonia. Implications for early conversion to oral antimicrobial therapy. *Chest* **1994**; 105:1109-15.
- 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):71-7.

Wilcox MH. Implementation of sequential therapy programs- a microbiologist's view. *J Infect* **1998**; 37(Suppl 1):51-4.

Zambrano D, ed. *Clindamycin in the treatment of human infections*. 2nd Ed. Kalamazoo, Michigan: Pharmacia & Upjohn Company, **1997**.

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**; 31:564-70.



7.2. INDICE BIBLIOGRAFICO POR ORDEN DE APARICION

- ¹ Reimann HA. The misuse of antibiotics. *Med Clin North Am* **1961**; 45:849-54.
- ² Office of Technology Assessment USC. Impacts of antibiotic-resistant bacteria. Washington. DC.: Government printing office, **1995**.
- ³ Avorn J, Soumerai SB, Taylor W, Wessels MR, Janousek J, Weiner M. Reduction of incorrect antibiotic dosing through a structured educational order form. *Arch Intern Med* **1988**;148:1720-4.
- ⁴ Salama S, Roststein C, Mandell L. A multi-disciplinary hospital-based antimicrobial use program impact on hospital pharmacy expenditures and drug use. *Can J Infect Dis* **1996**; 7:104-9.
- ⁵ Marr JJ, Moffet HL, Kunin CM. Guidelines for improving the use of antimicrobial agents in hospitals: a statement by the Infectious Diseases Society of America. *J Infect Dis* **1987**;157:869-76.
- ⁶ McGowan JE Jr. Do intensive hospital antibiotic control programs prevent the spread of antibiotic resistance?. *Infect Control Hosp Epidemiol* **1994**; 15:478-83.
- ⁷ John JF Jr, Fishman NO. Programmatic role of the infectious diseases physician in controlling antimicrobial costs in the hospital. *Clin Infect Dis* **1997**; 24:471-85.
- ⁸ Scher KS, Bernstein JM, Arenstein GL, Sorensen C. Reducing the cost of surgical prophylaxis. *Am Surg* **1990**; 56:32-5.
- ⁹ Himmelberg CJ, Pleasants RA, Weber DJ, Kessler JM, Samma GP, Spivey JM, et al. Use of antimicrobial drugs in adults before and after removal of a restriction policy. *Am J Hosp Pharm* **1991**; 48:1220-7.
- ¹⁰ Coleman RW, Rodoni LC, Kaubisch S, Granzella NB, O'Hanley PD. Cost-effectiveness of prospective and continuous parenteral antibiotic control: experience at Palo Alto Veterans Affairs Medical Center from 1987 to 1989. *Am J Med* **1991**; 90:439-44.
- ¹¹ Quintiliani R, Nightingale CH, Sullivan MC. Use of pharmacodynamic concepts in developing a cost-effective dosing method for piperacillin. *Clin Ther* **1993**; 15(Suppl A):44-9.
- ¹² 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**; 25:857-62.
- ¹³ Pelletier LL Jr. Hospital usage of parenteral antimicrobial agents: a graduated utilization review and cost containment program. *Infect Control* **1985**; 6:226-30.
- ¹⁴ Pestotnik SL, Classen DC, Evans RS, Burke J. Implementing antibiotic practice guidelines through computer-assisted decision support: Clinical and financial outcomes. *Ann Intern Med* **1996**; 124:884-90.

- ¹⁵ Counts GW. Review and control of antimicrobial usage in hospitalized patients: a recommended collaborative approach. *JAMA* **1977**; 238:2170-2.
- ¹⁶ 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**; 148:2019-22.
- ¹⁷ 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):S770-7.
- ¹⁸ Vogel F. Sequential therapy in the hospital management of lower respiratory infections. *Am J Med* **1995**; 99 (Suppl 6B):14S-9.
- ¹⁹ Quintiliani R, Cooper BW, Briceland LL, Nightingale CH. Economic impact of streamlining antibiotic administration. *Am J Med* **1987**; 82(Suppl 4A):391-4.
- ²⁰ Tse CST, Madura AJ, Bates P. How effective are antibiotic streamlining programs in reducing length of stay and cutting hospital costs?. *Hosp Formul* **1993**; 28:868-70.
- ²¹ 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**; 155:1273-6.
- ²² Hitt CM, Nightingale CH, Quintiliani R, Nicolau DP. Streamlining antimicrobial therapy for lower respiratory tract infections. *Clin Infect Dis* **1997**; 24(Suppl 2):S231-7.
- ²³ Ramirez JA. Switch therapy in community-acquired pneumonia. *Diagn Microbiol Infect Dis* **1995**; 22:219-23.
- ²⁴ Craig WA, Andes DR. Parenteral versus oral antibiotic therapy. *Med Clin North Am* **1995**; 79(3):497-508.
- ²⁵ Nathwani D, Tillotson G, Davey P. Sequential antimicrobial therapy: The role of quinolones. *J Antimicrob Chemother* **1997**; 39:441-6.
- ²⁶ Parker SE, Davey PG. Pharmacoeconomics of intravenous drug administration. *Pharmacoeconomics* **1992**; 1:103-15.
- ²⁷ 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**; 17:271-6.
- ²⁸ MacGregor RR, Graziani AL. Oral administration of antibiotics: A rational alternative to parenteral route. *Clin Infect Dis* **1997**; 24:457-67.
- ²⁹ Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: Rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis* **1998**; 26:1-12.
- ³⁰ Forrest A, Nix DE, Ballow CH, Goss TF, Birmingham MC, Schentag JJ. Pharmacodynamics of intravenous ciprofloxacin in seriously ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* **1993**; 37:1073-81.

- ³¹ Nightingale CH, Gousse GC. Streamlining antibiotic therapy with oral quinolones: A commentary for P&T Committee members. *Hosp Formul* **1988**; 23(Suppl B):32-7.
- ³² Khan FA, Basir R. Sequential intravenous-oral administration of ciprofloxacin vs ceftazidime in serious bacterial respiratory tract infections. *Chest* **1989**; 96:528-37.
- ³³ Menon L, Ernst JA, Sy ER, Flores D, Pacia A, Lorian V. Brief report: sequential intravenous/oral ciprofloxacin compared with intravenous ceftazidime in the treatment of serious lower respiratory tract infections. *Am J Med* **1989**; 87(Suppl 5A):119S-20.
- ³⁴ Haddow A, Greene S, Heinz G, Wantuck D. Ciprofloxacin (intravenous/oral) versus ceftazidime in lower respiratory tract infections. *Am J Med* **1989**; 87(Suppl 5A):113S-5.
- ³⁵ 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(Suppl 5A):116S-8.
- ³⁶ 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(Suppl 5A):169S-75.
- ³⁷ Peacock JE, 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(Suppl 5A):185S-90.
- ³⁸ Cox CE. Brief report: Sequential intravenous and oral ciprofloxacin versus intravenous ceftazidime in the treatment of complicated urinary tract infections. *Am J Med* **1989**; 87(Suppl 5A):157S-9.
- ³⁹ 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(Suppl 5A):132S-5.
- ⁴⁰ Leal Del Rosal P, Leal Del Rosal L, Riosvelasco CA, Nesbitt FC, Alanis VS. Brief report: 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(Suppl 5A):183S-4.
- ⁴¹ Büchi W, Casey PA. Experience with parenteral and sequential parenteral-oral amoxicillin/clavulanate (Augmentin) in hospitalized patients. *Infection* **1988**; 16:306-12.
- ⁴² Marhoum El Filali K, El M'Daghri N, El Kabli H, Hajji H, Benbachir M, Himmich H. Efficacité et tolérance de l'amoxicilline/acide clavulanique ("Augmentin") en injection intra-veineuse chez l'adulte. *Pharmatherapeutica* **1989**; 5:329-37.
- ⁴³ 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):71-7.

- ⁴⁴ 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.
- ⁴⁵ 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(Suppl 5A):142S-7.
- ⁴⁶ 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**; 78:696-701.
- ⁴⁷ 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**; 64:849-58.
- ⁴⁸ 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**; 91:462-70.
- ⁴⁹ Feist H. Sequential therapy with IV and oral ofloxacin in lower respiratory tract infections: A comparative study. *Infection* **1991**; 19(Suppl 7):S380-3.
- ⁵⁰ Lentino JR, Augustinsky JB, Weber TM. Therapy of serious skin and soft tissue infections with ofloxacin administered by intravenous and oral route. *Chemotherapy* **1991**; 37:70-6.
- ⁵¹ Khajotia RR, Vetter N, Harazim H. Ofloxacin in the treatment of lower respiratory tract infections: report of a prospective, comparative trial. *Clin Ther* **1991**; 13:460-6.
- ⁵² Peters HJ. Sequential therapy with ofloxacin in complicated urinary tract infections: A randomized comparative study with ciprofloxacin. *Infection* **1992**; 20:172-3.
- ⁵³ Gentry LO, Rodriguez-Gomez G, Kohler RB, Khan FA, Rytel MW. Parenteral followed by oral ofloxacin for nosocomial pneumonia and community-acquired pneumonia requiring hospitalization. *Am Rev Respir Dis* **1992**; 145:31-5.
- ⁵⁴ 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**; 26:1447-51.
- ⁵⁵ 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**; 22:343-9.
- ⁵⁶ Heppt W, Lutz H. Clinical experiences with ofloxacin sequential therapy in chronic ear infections. *Eur Arch Otorhinolaryngol* **1993**; 250:S19-21.
- ⁵⁷ 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(Suppl 3A):S126-30.

- ⁵⁸ Janknegt R, Van der Meer JWM. Sequential therapy with intravenous and oral cephalosporins. *J Antimicrob Chemother* **1994**; 33:169-77.
- ⁵⁹ Reginer B. Étude comparative du céfixime en relais oral de la ceftriaxone intraveineuse versus ceftriaxone seule dans le traitement des infections urinaires hautes sévères. *Presse Med* **1989**; 18:1617-21.
- ⁶⁰ 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 **1990**, Barcelona, Spain.
- ⁶¹ 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. Abstract 1817. Seventeenth International Congress of Chemotherapy **1991**, Berlin, Germany.
- ⁶² 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**; 11:118-24.
- ⁶³ Kohl FV. A multicentre clinical trial to compare 2 antibiotic regimes in patients with lower respiratory tract infections: Cefuroxime iv followed by cefuroxime axetil orally versus cefotiam iv. Abstract 160. Eighth Mediterranean Congress of Chemotherapy **1992**, Athens, Greece.
- ⁶⁴ Vogel F, The multicentre trial group. Efficacy and tolerance of cefotaxime followed by oral cefixime versus cefotaxime alone in patients with lower respiratory tract infection. *Curr Ther Res* **1994**; 55 (Suppl A):42-8.
- ⁶⁵ Weingarten SR, Riedinger MS, Varis G, Noah MS, Belman MJ, Meyer RD, et al. Identification of low-risk hospitalized patients with pneumonia. Implications for early conversion to oral antimicrobial therapy. *Chest* **1994**; 105:1109-15.
- ⁶⁶ 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.
- ⁶⁷ 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**; 310:1360-2.
- ⁶⁸ 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**; 23:227-33.
- ⁶⁹ Hendrickson JR, North DS. Pharmacoeconomic benefit of antibiotic step-down therapy: converting patients from intravenous ceftriaxone to oral cefpodoxime proxetil. *Ann Pharmacother* **1995**; 29:561-5.
- ⁷⁰ Mandell LA, Bergeron MG, Gribble MJ, Jewesson PJ, Low DE, Marrie TJ, et al. Sequential antibiotic therapy: effective cost management and patient care. *Can J Infect Dis* **1995**; 6:306-15.

- ⁷¹ Hunter KA, Dormaier GK. Pharmacist-managed intravenous to oral step-down program. *Clin Ther* **1995**; 17:534-40.
- ⁷² 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. *Ann Surg* **1996**; 223:303-15.
- ⁷³ Amodio-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**; 30:596-602.
- ⁷⁴ 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 Prac* **1996**; 5:265-72.
- ⁷⁵ 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**; 46:183-6.
- ⁷⁶ 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**; 30:337-42.
- ⁷⁷ 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**; 153:1110-5.
- ⁷⁸ Cunha BA. Community-acquired pneumonia: Cost-effective antimicrobial therapy. *Postgrad-Med* **1996**; 99(1):109-22.
- ⁷⁹ Norvell M. Antibiotic streamlining: Monitoring and compliance. *Pharm Pract Manage Q* **1996**; 16:41-51.
- ⁸⁰ Ramirez JA. Antibiotic streamlining: Development and justification of an antibiotic streamlining program. *Pharm Pract Manage Q* **1996**; 16:19-24.
- ⁸¹ Jensen KM, Paladino JA. Cost-effectiveness of abbreviating the duration of intravenous antibacterial therapy with oral fluoroquinolones. *Pharmacoeconomics* **1997**; 11:64-74.
- ⁸² Patsch DJ, Paladino JA. Cost-effectiveness comparison of sequential ofloxacin versus standard switch therapy. *Ann Pharmacother* **1997**; 31:1137-45.
- ⁸³ 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**; 17:277-81.
- ⁸⁴ 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**; 17:569-75.

- ⁸⁵ 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**; 11:359-66.
- ⁸⁶ 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**; 31:564-70.
- ⁸⁷ 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**; 112:406-15.
- ⁸⁸ Vogel F, Droszez 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**; 40:863-71.
- ⁸⁹ File TM, 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**; 41:1965-72.
- ⁹⁰ Vallejo C, Caballero MD, García-Sanz R, Hernández JM, Vázquez L, Cañizo MC, et al. Sequential intravenous-oral ciprofloxacin plus amoxicillin/clavulanic acid shortens hospital stay in infected non severe neutropenic patients. *Hematol Cell Ther* **1997**; 39:223-7.
- ⁹¹ Cunha BA. Intravenous-to-oral antibiotic switch therapy. *Postgrad-Med* **1997**; 101:111-2,115-8,122-3 passim.
- ⁹² Ramirez JA. Switch therapy with β -lactam/ β -lactamase inhibitors in patients with community-acquired pneumonia. *Ann Pharmacother* **1998**; 32(Suppl):S22-6.
- ⁹³ Laing RBS, 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**; 42:107-11.
- ⁹⁴ 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**; 113:142-6.
- ⁹⁵ Nathwani D. Sequential switch therapy for lower respiratory tract infections. A European perspective. *Chest* **1998**; 113:211S-8.
- ⁹⁶ Nathwani D, Davey P. Strategies to rationalize sepsis management –a review of 4 years' experience in Dundee. *J Infect* **1998**; 37(Suppl 1):10-7.
- ⁹⁷ Davey P, Nathwani D. Sequential antibiotic therapy: the right patient, the right time and the right outcome. *J Infect* **1998**; 37(Suppl 1):37-44.

- ⁹⁸ 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**; 36:717-21.
- ⁹⁹ Wilcox MH. Implementation of sequential therapy programs- a microbiologist's view. *J Infect* **1998**; 37(Suppl 1):51-4.
- ¹⁰⁰ Cairns C. Implementation of sequential therapy programmes- a pharmacist's view. *J Infect* **1998**; 37(Suppl 1):55-9.
- ¹⁰¹ 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**; 92:1032-9.
- ¹⁰² Solomkin JS, Dellinger EP, Bohnen JM, Rostein OD. The role of oral antimicrobials for the management of intra-abdominal infections. *New Horiz* **1998**; 6(Suppl 2):S46-52.
- ¹⁰³ 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):551-61.
- ¹⁰⁴ 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**; 159:2449-54.
- ¹⁰⁵ Siegel RE. Strategies for early discharge of the hospitalized patient with community-acquired pneumonia. *Clin Chest Med* **1999**; 20:599-605.
- ¹⁰⁶ Beumont M, Schuster MG. Is an observation period necessary after intravenous antibiotics are changed to oral administration?. *Am J Med* **1999**; 106:114-6.
- ¹⁰⁷ 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. *J Antimicrob Chemother* **1999**; 43(Suppl A):117-28.
- ¹⁰⁸ 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**; 159:53-8.
- ¹⁰⁹ 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**; 81:1046-50.
- ¹¹⁰ Al-Eidan FA, McElnay JC, Scott MG, Kearney MP, Troughton KEU, Jenkins J. Sequential antimicrobial therapy: treatment of severe lower respiratory tract infections in children. *J Antimicrob Chemother* **1999**; 44:709-15.

- ¹¹¹ Sevinç F, Prins JM, Koopmans RP, Langendijk PNJ, Bossuyt PMM, Dankert J, et al. Early switch from intravenous to oral antibiotics: guidelines and implementation in a large teaching hospital. *J Antimicrob Chemother* **1999**; 43:601-6.
- ¹¹² 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**; 20:44-7.
- ¹¹³ 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**; 19:332-5.
- ¹¹⁴ 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**; 232:254-62.
- ¹¹⁵ Lieberman D, Lieberman D. Community-acquired pneumonia in the elderly: A practical guide to treatment. *Drugs Aging* **2000**; 17:93-105.
- ¹¹⁶ Siegel R. How short can courses be in lower respiratory tract infections?. *J Int Med Res* **2000**; 28(Suppl 1):37A-47A.
- ¹¹⁷ 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**; 44:1796-802.
- ¹¹⁸ Grasela DM. Clinical pharmacology of gatifloxacin, a new fluoroquinolone. *Clin Infect Dis* **2000**; 31(Suppl 2):S51-8.
- ¹¹⁹ 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**; 88:2848-52.
- ¹²⁰ 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* **2000**; 32:36-43.
- ¹²¹ 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**; 161:722-7.
- ¹²² 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**; 161:848-50.
- ¹²³ Gobernado M, Salavert M, Santos M, Cantón M, Pastor A, Romá E. Quinolonas. En: García JE, López R, Prieto J, eds. *Antimicrobianos en Medicina*. Barcelona: Prous Science S.A., **1999**:383-416.
- ¹²⁴ McEvoy G.K. American Hospital Formulary Service. Drug Information. Bethesda, USA: The American Society of Health-System Pharmacists, Inc., **1998**:629-42.

- ¹²⁵ Parfitt K. Martindale. The complete drug reference. 32 Ed. London: Pharmaceutical Press, **1999**:185-9.
- ¹²⁶ Davis R, Markham A, Balfour JA. Ciprofloxacin. An updated review of its pharmacology, therapeutic efficacy and tolerability. *Drugs* **1996**; 51:1019-74.
- ¹²⁷ Nightingale CH. Pharmacokinetic considerations in quinolone therapy. *Pharmacotherapy* **1993**; 13(2 Pt 2):34S-8S.
- ¹²⁸ Marangos MN, Skoutelis AT, Nightingale CH, Zhu Z, Psyrogiannis Nicolau DP, Bassaris HP, et al. Absorption of ciprofloxacin in patients with diabetic gastroparesis. *Antimicrob Agents Chemother* **1995**; 39:2161-3.
- ¹²⁹ Patel KB, Belliveau PP, Nightingale CH, Nicolau DP, Quintiliani R. Absorption of ciprofloxacin in febrile and afebrile patients. *Int J Antimicrob Agents* **1995**; 6:119-22.
- ¹³⁰ Gould I, Neilly IJ, Dawson AA et al. Oral absorption of ciprofloxacin in leukaemic patients with chemotherapy induced neutropenia and sepsis [abstract]. In: 7th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases **1995**; 245.
- ¹³¹ Deppermann KM, Lode H. Fluoroquinolones: Interaction profile during enteral absorption. *Drugs* **1993**; 45(Suppl 3):65-72.
- ¹³² 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**; 38:2101-5.
- ¹³³ MacGowan AP, Bowker KE. Sequential antimicrobial therapy: Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations in sequential therapy. *J Infect* **1998**; 37(Suppl 1):30-6.
- ¹³⁴ Muñoz JL, Alonso MA, Gutiérrez MN. Penicilinas. En: García JE, López R, Prieto J, eds. *Antimicrobianos en Medicina*. Barcelona: Prous Science S.A., **1999**:227-50.
- ¹³⁵ García-Rodríguez JA, Muñoz JL. Cefalosporinas. En: García JE, López R, Prieto J, eds. *Antimicrobianos en Medicina*. Barcelona: Prous Science S.A., **1999**:273-97.
- ¹³⁶ McEvoy G.K. American Hospital Formulary Service. Drug Information. Bethesda, USA: The American Society of Health-System Pharmacists, Inc., **1998**:192-201.
- ¹³⁷ Perry CM, Brogden RN. Cefuroxime axetil. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. *Drugs* **1996**; 52:125-58.
- ¹³⁸ Lang CC, Moreland TA, Davey PG. Bioavailability of cefuroxime axetil: comparison of standard and abbreviated methods. *J Antimicrob Chemother* **1990**; 25:645-50.
- ¹³⁹ Donn KH, James NC, Powell JR. Bioavailability of cefuroxime axetil formulations. *J Pharm Sci* **1994**; 83:842-4.
- ¹⁴⁰ Powell DA, Nahata MC, Powell NE, Ossi MJ. The safety, efficacy, and tolerability of cefuroxime axetil suspension in infants and children receiving previous intravenous antibiotic therapy. *DICP Ann Pharmacother* **1991**; 25:1236-8.

- ¹⁴¹ Parfitt K. Martindale. The complete drug reference. 32 Ed. London: Pharmaceutical Press, **1999**:177-8.
- ¹⁴² Fresnadillo MJ, García E, Trujillano I, García JE. Betalactámicos e inhibidores de betalactamasas. En: García JE, López R, Prieto J, eds. Antimicrobianos en Medicina. Barcelona: Prous Science S.A., **1999**:251-73.
- ¹⁴³ McEvoy G.K. American Hospital Formulary Service. Drug Information. Bethesda, USA: The American Society of Health-System Pharmacists, Inc., **1998**:349-54.
- ¹⁴⁴ Parfitt K. Martindale. The complete drug reference. 32 Ed. London: Pharmaceutical Press, **1999**:190-1.
- ¹⁴⁵ Jackson D, Cooper DL, Horton R, Langley PF, Staniforth DS, Sutton AJ. Absorption, pharmacokinetic and metabolic studies with Augmentin. Proceedings of the European Symposium Scheveningen. Excerpta Medica **1982**; 83-101.
- ¹⁴⁶ Staniforth DH, Jackson D, Horton R, Davies B. Parenteral Augmentin: pharmacokinetics. Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol **1984**; 22:430-4.
- ¹⁴⁷ Fraschini F, Scaglione F, Falchi M, Dugnani S, Mezzetti M, Cicchetti F, et al. Pharmacokinetics and tissue distribution of amoxicillin plus clavulanic acid after oral administration in man. J Chemother **1990**; 2:171-7.
- ¹⁴⁸ Cox AL, Meewis JMJM, Horton R. Penetration into lung tissue after intravenous administration of amoxicillin/clavulanate. J Antimicrob Chemother **1989**; 24(Suppl B):87-91.
- ¹⁴⁹ Bakken JS, Bruun JN, Gaustad P, Tasker TC. Penetration of amoxicillin and potassium clavulanate into the cerebrospinal fluid of patients with inflamed meninges. Antimicrob Agents Chemother **1986**; 30:481-4.
- ¹⁵⁰ Drugdex ®system. Noble RA. Englewood, Colorado. Micromedex, Inc. **2000**.
- ¹⁵¹ De la Rosa M, Navarro JM. Lincosaminas y estreptograminas. En: García JE, López R, Prieto J, eds. Antimicrobianos en Medicina. Barcelona: Prous Science S.A., **1999**:357-62.
- ¹⁵² McEvoy G.K. American Hospital Formulary Service. Drug Information. Bethesda, USA: The American Society of Health-System Pharmacists, Inc., **1998**:416-22.
- ¹⁵³ Parfitt K. Martindale. The complete drug reference. 32 Ed. London: Pharmaceutical Press, **1999**:191-3.
- ¹⁵⁴ De Haan RM, Metzler CM, Schellenberg D, Vandenbosch WD. Pharmacokinetic studies of clindamycin phosphate. J Clin Pharmacol **1973**; 18:190-209.
- ¹⁵⁵ Black JR, Feinberg J, Murphy RL, Fads RJ, Carey J, Sattler FR. Clindamycin and primaquine as primary treatment for mild and moderately severe *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS. Eur J Clin Microbiol Infect Dis **1991**; 10:204-7.

- ¹⁵⁶ Gatti G, Flaherty JF, Bupp J, White J, Borin M, Gambertoglio JG. Comparative study of bioavailabilities and pharmacokinetics of clindamycin in healthy volunteers and patients with AIDS. *Antimicrob Agents Chemother* **1993**; 37:1137-43.
- ¹⁵⁷ Flaherty JF, Gatti G, White J, Bupp J, Borin M, Gambertoglio JG. Protein binding of clindamycin in sera of patients with AIDS. *Antimicrob Agents Chemother* **1996**; 40:1134-8.
- ¹⁵⁸ Bagley DH, MacLowry J, Beazley RM, Gorschboth C, Ketcham AS. Antibiotic concentration in human wound fluid after intravenous administration. *Ann Surg* **1978**; 188:202-8.
- ¹⁵⁹ Levy Y, Berger SA, Gorea A, Shnaker A, Orda R. Penetration of clindamycin and metronidazole into inflamed appendiceal tissue. *Eur J Surg* **1996**; 162:633-5.
- ¹⁶⁰ Berger SA, Kupferminc M, Lessing JB, Gorea A, Gull I, Peyser MR. Penetration of clindamycin, cefoxitin, and metronidazole into pelvic peritoneal fluid of women undergoing diagnostic laparoscopy. *Antimicrob Agents Chemother* **1990**; 34:376-7.
- ¹⁶¹ Creatsas G, Pavlatos M, Aravantinos D, Milingos S, Kaskarelis D. Clindamycin phosphate in the treatment of endometritis due to anaerobic bacteria. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* **1981**; 19:203-5.
- ¹⁶² Stoehr GP, Yu VL, Johnson JT, Antal EJ, Townsend RJ, Wagner R. Clindamycin pharmacokinetics and tissue penetration after neck surgery. *Clin Pharm* **1988**; 7:820-4.
- ¹⁶³ Mueller SC, Henkel KO, Neumann J, Hehl EM, Gundlach KK, Drewelow B. Perioperative antibiotic prophylaxis in maxillofacial surgery penetration of clindamycin into various tissues. *J Craniomaxillofac surg* **1999**; 27:172-6.
- ¹⁶⁴ Rubio Cebrián S, Rubio Terrés C. Fundamentos teóricos del análisis farmacoeconómico. Madrid: Ed. Wyeth Orfi, **1999**.
- ¹⁶⁵ Sacristan JA, Soto J, Reviriego J, Galende I. Farmacoeconomía: el cálculo de la eficiencia. *Med Clin* **1994**; 103:143-9.
- ¹⁶⁶ Martínez-Bengoechea MJ, Peral J, Santos A, Ibarra O, García M. Farmacoeconomía aplicada a la decisión terapéutica. *Medicine* **1999**; 7(134):6354-60.
- ¹⁶⁷ Basskin LE. Farmacoeconomía práctica. Cómo diseñar, desarrollar y analizar una investigación de resultados. Badalona: Ediciones Médicas S.L., **1999**.
- ¹⁶⁸ Robison R. Costs and cost-minimisation analysis. *BMJ* **1993**; 307:726-8.
- ¹⁶⁹ Drummond MF, Stoddart GL, Torrance GW. Métodos para la evaluación económica de los programas de atención de la salud. Madrid: Díaz de Santos, **1991**.
- ¹⁷⁰ Sanjurjo M, Requena T, Requena ME, Fernández I. Estimación de costes asociados a los fármacos en el ámbito hospitalario. Propuesta de un modelo. *Farmacoeconomía* **1995**; 1:9-22.
- ¹⁷¹ Azanza JR, Cameán M, Cercós AC, Domínguez-Gil A, Escrivá J, Gobernado M, et al. Consenso sobre el diseño de un modelo farmacoeconómico útil para la valoración de antibióticos parenterales de uso hospitalario. *Farmacoeconomía* **1997**; 3:35-49.

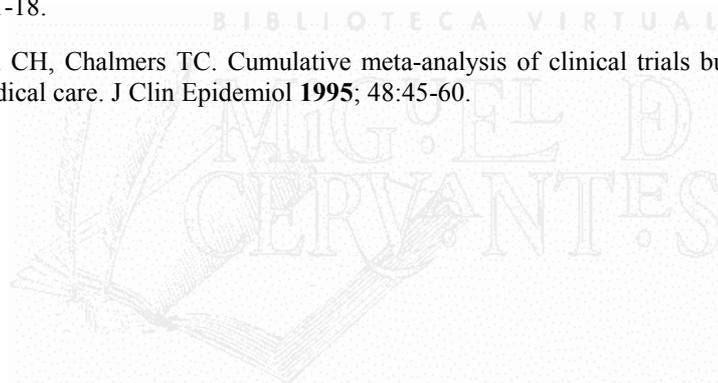
- ¹⁷² Norrby SR. Pharmacoeconomic studies on antibiotics. Current controversies. *Pharmacoeconomics* **1994**; 5:274-7.
- ¹⁷³ Paladino JA. Pharmacoeconomics of antimicrobial therapy. *Am J Health-Syst Pharm* **1999**; 56(Suppl 3):S25-8.
- ¹⁷⁴ Gilbert DN, Beam TR, Kunin CM. The path to new FDA guidelines for clinical evaluation of anti-infective drugs. *Rev Infect Dis* **1991**;13 (Suppl 10):S890-4.
- ¹⁷⁵ Beam TR, Gilbert DN, Kunin CM. General guidelines for the clinical evaluation of anti-infective drug products. *Clin Infect Dis* **1992**; 15(Suppl 1):S5-32.
- ¹⁷⁶ Beam TR, Gilbert DN, Kunin CM. European guidelines for anti-infective drug products. *Clin Infect Dis* **1993**; 17:787-8.
- ¹⁷⁷ Robison R. Cost-effectiveness analysis. *BMJ* **1993**; 307:793-5.
- ¹⁷⁸ Rovira J, Antoñanzas F. Economic analysis of health technologies and programmes. A Spanish proposal for methodological standardisation. *Pharmacoeconomics* **1995**; 8:245-52.
- ¹⁷⁹ Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA). Guidelines for economic evaluation of pharmaceuticals. 2^a Ed. Ottawa: CCOHTA Publications, **1997**.
- ¹⁸⁰ Nuijten MJC, Brorens MJA, Hekster YA, Van der Kuy A, Lockefer JHM, de Smet PAGM, et al. Reporting format for economic evaluation. Part I: Application to the Dutch Healthcare System. *Pharmacoeconomics* **1998**; 14:159-63.
- ¹⁸¹ Cooke J. Cost Issues in sequential therapy. *J Infect* **1998**; 37(Suppl 1):45-50.
- ¹⁸² Ambrose PG, Richerson MA, Stanton M-E, Bui K, Nicolau DP, Nightingale CH, et al. Cost-effectiveness analysis of cefepime compared with ceftazidime in intensive care unit patients with hospital-acquired pneumonia. *Infect Dis Clin Pract* **1999**; 8:245-51.
- ¹⁸³ Briggs AH, Gray AM. Handling uncertainty in economic evaluations of healthcare interventions. *BMJ* **1999**; 319:635-8.
- ¹⁸⁴ Briggs A, Sculpher M. Sensitivity analysis in economic evaluation: a review of published studies. *Health Economics* **1995**; 4:355-71.
- ¹⁸⁵ Codina C, Gomez B, Rivas J. Participación del Servicio de Farmacia en el control de la utilización de antibióticos. *Todo Hosp*, **1994**; 105:37-44.
- ¹⁸⁶ Kleinbaum DG, Kupper LL, Morgenstern H. Types of epidemiologic research. In: *Epidemiologic Research*. 1st Ed. New York: Van Nostrand Reinhold Ed, **1982**:40-50.
- ¹⁸⁷ McCabe WR, Jackson GG. Gram-negative bacteremia. *Arch Intern Med* **1962**; 110:847-64.
- ¹⁸⁸ Knaus WE, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* **1985**; 13:818-28.

- ¹⁸⁹ 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.
- ¹⁹⁰ Elebute EA, Stoner HB. The grading of sepsis. *Br J Surg* **1983**; 70:29-31.
- ¹⁹¹ Meakins JL, Solomkin JS, Allo MD, Dellinger EP, Howard RJ, Simmons RL. A proposed classification of intra-abdominal infections. *Arch Surg* **1984**; 119:1372-8.
- ¹⁹² Teichmann W, Wittmann DH, Andreone PA. Scheduled reoperations (Etappenlavage) for diffuse peritonitis. *Arch Surg* **1986**; 121:147-52.
- ¹⁹³ Cooke J, Cairns CJ, Tillotson GS, Conner S, Lewin SKM, Nicholls J, et al. Comparative clinical, microbiologic, and economic audit of the use of oral ciprofloxacin and parenteral antimicrobials. *Ann Pharmacother* **1993**; 27:785-9.
- ¹⁹⁴ Frighetto L, Martinussen S, Mamdami F, Jewesson P. Assessment of ciprofloxacin use under the influence of a reserved antimicrobial program and parenteral-oral stepdown program at a major Canadian Hospital. *Can J Hosp Pharm* **1995**; 48:35-42.
- ¹⁹⁵ Foran RM, Brett JL, Wulf PH. Evaluating the cost impact of intravenous antibiotic dosing frequencies. *DICP Ann Pharmacother* **1991**; 25:546-52.
- ¹⁹⁶ Gyssens IC, Lennards CA, Hekster YA, Van der Meer JW. Cost of antimicrobial chemotherapy. A method for global cost calculation. *Pharm Weekbl Sci* **1991**; 13:248-53.
- ¹⁹⁷ Davey P. Cost effectiveness of quinolones in hospitals and the community. *Drugs* **1999**; 58(Suppl 2):71-7.
- ¹⁹⁸ Ehrenkranz NJ, Nerenberg DE, Slater KC, Shultz JM. Intervention to discontinue parenteral antimicrobial therapy in hospitalized patients with urinary tract infection, skin and soft tissue infection, or no evident infection. *Infect Control Hosp Epidemiol* **1993**; 14:517-22.
- ¹⁹⁹ Rué M. Las técnicas de ayuda a la decisión en la salud pública. En: Martínez Navarro y cols., eds. *Salud Pública*. Madrid: McGraw-Hill - Interamericana de España, S.A.U., **1997**:289-301.
- ²⁰⁰ Bacallao J. La perspectiva exploratorio-confirmatoria en las aplicaciones biomédicas de la estadística: dos diálogos (I). Bayesianismo frente a frecuentismo: sus respectivas implicaciones prácticas en relación con el análisis de datos. *Med Clin* **1996**; 107:467-71.
- ²⁰¹ Bacallao J. La perspectiva exploratorio-confirmatoria en las aplicaciones biomédicas de la estadística: dos diálogos (y II). Consideraciones críticas acerca de las pruebas de significación. *Med Clin* **1996**; 107:539-43.
- ²⁰² Atkinson EN. A bayesian strategy for evaluating treatments applicable only to a subset of patients. *Stat Med* **1997**; 16:1803-15.
- ²⁰³ Goodman SN. Toward evidence-base medical statistics. 2: The Bayes factor. *Ann Intern Med* **1999**; 130:1019-21.

- ²⁰⁴ Drummond MF, Jefferson TO. Guidelines for authors and peer reviewers of economic submissions to the BMJ. *BMJ* **1996**; 313:275-83.
- ²⁰⁵ 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**; 13:21-32.
- ²⁰⁶ Clasificación internacional de enfermedades (9ª revisión. Modificación clínica). Madrid: Ed Secretaría General del Instituto Nacional de la Salud, **1989**.
- ²⁰⁷ Casas M. Los grupos relacionados con el diagnóstico. Barcelona: Ed Masson, **1991**.
- ²⁰⁸ Garrelts JC, Horst WD, Silkey B, Gagnon S. A pharmacoeconomic model to evaluate antibiotic costs. *Pharmacotherapy* **1994**; 14:438-45.
- ²⁰⁹ Falchuk KH, Peterson L, McNeil BJ. Microparticulate-induced phlebitis. *N Engl J Med* **1985**; 312:78-82.
- ²¹⁰ Glaxo Pharmaceuticals. Cefuroxime axetil. Prescribing Information. Physicians' Desk Reference, Montvale New Jersey, US. **1995**.
- ²¹¹ Raad IJ, Bodey GP. Infectious complications of indwelling vascular catheters. *Clin Infect Dis* **1992**; 15:197-210.
- ²¹² Daly JS, Worthington MG, Razvi SA, Robillard R. Brief report: Intravenous and sequential intravenous and oral ciprofloxacin in the treatment of severe infections. *Am J Med* **1989**; 87(Suppl 5A):232S-4S.
- ²¹³ Fass RJ, Plouffe JF, Russell JA. Intravenous/oral ciprofloxacin versus ceftazidime in the treatment of serious infections. *Am J Med* **1989**; 87(Suppl 5A):164S-8S.
- ²¹⁴ Boyter AC, Stephen J, Fegan PG, Nathwani D. Why do patients with infection remain in hospital once changed to oral antibiotics?. *J Antimicrob Chemother* **1997**; 39:286-8.
- ²¹⁵ Schein M, Assalia A, Bachus H. Minimal antibiotic therapy after emergency abdominal surgery. A prospective study. *Br J Surg* **1994**; 81:989-91.
- ²¹⁶ Klepser ME, Marangos MN, Patel KB, Nicolau DP, Quintiliani R, Nightingale CH. Clinical pharmacokinetics of newer cephalosporins. *Clin Pharmacokinet* **1995**; 28:361-84.
- ²¹⁷ Cowling P, Case CP, MacGowan AP, Lovering AM, Humphreys H, Reeves DS, et al. Cefuroxime axetil in the sick elderly patient. *J Antimicrob Chemother* **1991**; 27:663-8.
- ²¹⁸ Gudiol F, Manresa F, Pallares R, Dorca J, Rifi G, Boada J, et al. Clindamycin vs penicillin of anaerobic lung infections. *Arch Intern Med* **1990**; 150:2525-9.
- ²¹⁹ Zambrano D, ed. Clindamycin in the treatment of human infections. 2nd Ed. Kalamazoo, Michigan: Pharmacia & Upjohn Company, **1997**.

- ²²⁰ Arredondo JL, Diaz V, Gaitan H, Maradiegue E, Oyarzún E, Paz R, et al. Oral clindamycin and ciprofloxacin versus intramuscular ceftriaxone and oral doxycycline in the treatment of mild-to-moderate pelvic inflammatory disease in outpatients. *Clin Infect Dis* **1997**; 24:170-8.
- ²²¹ Reinke CM, Messick CR. Update on *Clostridium difficile*-induced colitis, part 1. *Am J Hosp Pharm* **1994**; 51:1771-81.
- ²²² Pear SM, Williamson TH, Bettin KM, Gerding DN. Decrease in nosocomial *Clostridium difficile*-associated diarrhea by restricting clindamycin use. *Ann Intern Med* **1994**; 120:272-7.
- ²²³ Chin A, Gill MA, Ito MK, Yellin AE, Berne TV, Heseltine NR, et al. Cost analysis of two clindamycin dosing regimens. *DICP Ann Pharmacother* **1989**; 23:980-3.
- ²²⁴ Rovers JP, Ilersich AL, Einarson TR. Meta-analysis of parenteral clindamycin dosing regimens. *Ann Pharmacother* **1995**; 29:852-8.
- ²²⁵ Klepser ME, Nicolau DP, Quintilliani R, Nightingale CH. Bactericidal activity of low-dose clindamycin administered at 8- and 12-hour intervals against *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, and *Bacteroides fragilis*. *Antimicrob Agents Chemother* **1997**; 41:630-5.
- ²²⁶ Pea F, Porreca L, Baraldo M, Furlanut M. High vancomycin dosage regimens required by intensive care unit patients cotreated with drugs to improve haemodynamics following cardiac surgical procedures. *J Antimicrob Chemother* **2000**; 45:329-35.
- ²²⁷ Lugo-Goytia G, Castaneda-Hernandez G. Bayesian approach to control of amikacin serum concentrations in critically ill patients with sepsis. *Ann Pharmacother* **2000**; 34:1389-94.
- ²²⁸ El Desoky ES, Shoreit AH. Once-versus twice-daily administration of amikacin in pediatric patients with bronchopneumonia: plasma drug concentration and Bayesian pharmacokinetic estimation. *Ann Pharmacother* **1999**; 33:749-50.
- ²²⁹ Menendez Villanueva R. Evaluación diagnóstica de las técnicas rápidas del esputo frente a neumococo en la neumonía adquirida en la comunidad. Utilización del teorema de Bayes para su aplicación clínica. *Arch Bronconeumol* **1995**; 31:317-22.
- ²³⁰ Lelli JL, Drongowski RA, Raviz S, Wilke L, Heidelberger KP, Hirschl RB. Historical changes in the postoperative treatment of appendicitis in children: impact on medical outcome. *J Pediatr Surg* **2000**; 35:239-45.
- ²³¹ Riantawan P, Chaowalit P, Wongsangiem M, Rojanarawee Wong P. Diagnostic value of pleural fluid adenosine deaminase in tuberculous pleuritis with reference to HIV coinfection and Bayesian analysis. *Chest* **1999**; 116:97-103.
- ²³² Cases E, León M, Perpiñá M, de Diego A. Valoración retrospectiva del nódulo pulmonar según un sistema bayesiano. *Arch Bronconeumol* **1993**; 29:379-82.
- ²³³ Heitjan DF, Moskowitz AJ, Whang W. Bayesian estimation of cost-effectiveness ratios from clinical trials. *Health Econ* **1999**; 8:191-201.

- ²³⁴ Briggs AH. A bayesian approach to stochastic cost-effectiveness analysis. *Health Econ* **1999**; 8:257-61.
- ²³⁵ Felli JC, Hazen GB. A bayesian approach to sensitivity analysis. *Health Econ* **1999**; 8:263-8.
- ²³⁶ Claxton K. Bayesian approaches to the value of information: implications for the regulation of new pharmaceuticals. *Health Econ* **1999**; 8:269-74.
- ²³⁷ Southworth MR, Zarembski D, Viana M, Bauman J. Comparison of sotalol versus quinidine for maintenance of normal sinus rhythm in patients with chronic atrial fibrillation. *Am J Cardiol* **1999**; 83:1629-32.
- ²³⁸ Abrams K, Sanso B. Approximate Bayesian inference for random effects meta-analysis. *Stat Med* **1998**; 17:201-18.
- ²³⁹ Lau J, Schmid CH, Chalmers TC. Cumulative meta-analysis of clinical trials builds evidence for exemplary medical care. *J Clin Epidemiol* **1995**; 48:45-60.





ANEXOS

Anexo 8.1. Estudios realizados con antibióticos en terapia secuencial

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
Khan FA et al 1989 EEUU ⁽³²⁾	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 PO (5) 2. Ceftazidima 1-2 g/8-12 h IV (7)	91 89	93,5 93		No diferencias	6 IV + 5 PO 7 IV	
Menon L et al 1989 EEUU ⁽³³⁾	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 PO 2. Ceftazidima 1-2 g/8 h IV (>2) + apropiado antib. PO	76 65			No diferencias		
Haddow A et al 1989 EEUU ⁽³⁴⁾	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 PO (>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 EEUU ⁽³⁵⁾	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 PO (6,3) 2. Ceftazidima 2 g/8 h IV (6,9) + apropiado antib. PO	100 71,4 pacientes más graves			13 10,5	6,2 IV 6,9 IV	
Gaut PL et al 1989 EEUU ⁽³⁶⁾	P, r, c	Heterogéneas	32 (1. 16/ 2. 16) (66)	1. Cipro 200-300 mg/12 h IV (>2) + 500 mg/12 h PO 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 EEUU ⁽³⁷⁾	P, a, c	Heterogéneas	39 (1. 19/ 2. 20) (56,5)	1. Cipro 200 mg/12 h IV (7,4) + 500 mg/12 h PO (17) 2. Ceftazidima 2 g/12 h IV (9,9) + apropiado antib. PO (12)	76 82	87 94		20 20	10,4 12,9	
Cox CE 1989 EEUU ⁽³⁸⁾	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 PO (6) 2. Ceftazidima 500 mg/8 h IV (9)	100 92	100 87	100 87	10 8	4 IV + 6 PO 9	

(P) prospectivo; (a) aleatorio; (c) controlado; (nc) no controlado; (m) multicéntrico; (ab) abierto; (antib.) antibiótico
(Cipro) ciprofloxacino; (Am/Cla) amoxicilina-ácido clavulánico; (Oflo) ofloxacino; (Genta) gentamicina; (Clinda) clindamicina

Anexo 8.1. Estudios realizados con antibióticos en terapia secuencial (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 EEUU ⁽³⁹⁾	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 PO 2. Cefotaxidima 2 g/8-12 h IV	75 58	78 72		22 26	25 19	
Leal del Rosal P et al 1989 México ⁽⁴⁰⁾	P, a, c	Quirúrgica (intra-abdominal y de tejidos blandos)	80 (1. 40/ 2. 40)	1. Cipro 200 mg/12 h IV (2-5) + Cipro 500 mg/12 h PO (5-20) 2. Cefotaxidima 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
Büchi W et al 1988 Suiza ⁽⁴¹⁾	P, nc, m	Heterogéneas	249	1. Am/Cla 1,2-2,2g/6-8 h IV (7,9) + Am/Cla 625 mg/8 h PO (7,8)	96,7 (cura + mejoría)	94,1		23,7	15,7	
Marhoum El Filali K et al 1989 Marruecos ⁽⁴²⁾	P, nc	Heterogéneas	43 (31)	1. Am/Cla 1,2g/8 h IV (3) + Am/Cla 1,2 g/8 h PO (<7)	88,4			13,9	12-22,4	
Whittaker J et al 1989 Reino Unido ⁽⁴³⁾	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 PO (5) 2. Am/Cla 1,2 g/8 h IV (2-4) + Am/Cla 375 mg/8 h PO (5)	74 (cura+ mejoría) 81	91 100		3 4		
Khajotia R et al 1990 Austria ⁽⁴⁴⁾	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 PO (7-10) 2. Am/Cla 2200 mg/12 h IV (>3) + Am/Cla 625 mg/6-8 h PO (7-10)	100 94	95 82		7	total antibiótico 7 total antibiótico 8	
Crombleholme WR et al 1989 EEUU ⁽⁴⁵⁾	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 PO (7-12) 2. Clinda 600 mg/6 h IV & Genta 1mg/Kg/8 h (>4) + Clinda 300 mg/6 h PO (<10)	94 97					

(P) prospectivo; (a) aleatorio; (c) controlado; (nc) no controlado; (m) multicéntrico; (ab) abierto; (antib.) antibiótico
(Cipro) ciprofloxacino; (Am/Cla) amoxicilina-ácido clavulánico; (Oflo) ofloxacino; (Genta) gentamicina; (Clinda) clindamicina

Anexo 8.1. Estudios realizados con antibióticos en terapia secuencial (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
Thadepalli H et al 1991 EEUU ⁽⁴⁶⁾	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 PO (7,2) 2. Clinda 600 mg/6 h IV & Genta 80mg/8 h(3) + Clinda 600 mg/6 h PO (6,6)	93,5 93,3		95 95	11 5,5	5,3 (total antib. 10,9) 3 (total antib. 9,9)	Reducción estancia con clinda 2,3 días. No estiman costes
Landers DV et al 1991 EEUU ⁽⁴⁷⁾	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 PO (6) 2. Cefoxitina 1g/6 h IV & Doxi 100 mg/12 h IV (>4) + Doxi 100 mg/12 h PO (6)	97 96			No diferencias entre ambos	No indican estancias. Duración total de tratamientos 14 días.	
Paladino JA et al 1991 EEUU ⁽⁴⁸⁾	P, ab, c	Heterogéneas	99 (1. 50/ 2. 49) (65)	1. Antibiótico IV (3) + Cipro 750 mg/12 h PO (19) 2. Antibiótico IV (12,7) + apropiado antib. PO (7)	79 83,3	76 89	79,6 88	13,2 11,5	20 22 duración tratamiento	Ahorro con cipro 293 \$ por paciente (solo antib.)
Feist H 1991 Austria ⁽⁴⁹⁾	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 PO (>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		
Lentino JR et al 1991 EEUU ⁽⁵⁰⁾	P, ab, nc	Piel y partes blandas, severa	21 (65)	1. Oflo 400 mg/12 h IV (4,5) + Oflo 400 mg/12 h PO (5-14)	85,7	85,7		36,3	8,3 DE 1,32 antibiótico total IV 4,5 DE 1,25 PO 6,1 DE 1,78	
Khajotia RR et al 1991 Austria ⁽⁵¹⁾	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 PO (4-7) 2. Doxiciclina 100 mg/12 h IV(3-4) + Doxiciclina 100 mg/12 h PO (4-7) 3. Am/Cl 2200 mg/8-12 h IV (3-4) + Am/Cl 625 mg/6-8 h PO (4-7)	98 87 87	59 50 50		8,9 11,6 (ambos en conjunto)	Media 9 días de antibiótico en ambos grupos	

(P) prospectivo; (a) aleatorio; (c) controlado; (nc) no controlado; (m) multicéntrico; (ab) abierto; (antib.) antibiótico

(Cipro) ciprofloxacino; (Am/Cl) amoxicilina-ácido clavulánico; (Oflo) ofloxacino; (Genta) gentamicina; (Clinda) clindamicina; (Doxi) doxiciclina; (Tobra) tobramicina

Anexo 8.1. Estudios realizados con antibióticos en terapia secuencial (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 EEUU ⁽¹²⁾	P, 54 hospitales	Heterogéneas RTI SSS BJI UTI	766 (64,7)	1. Antibiótico IV + Cipro /12 h PO UTI (4) IV + (2) PO RTI (6) IV + (2) PO SSS (6) IV + (4) PO BJI (7,5) IV + (2) PO						16.732 dosis ahorradas 2.266 días ahorrados 980.246 \$ ahorrados
Peters HG 1992 Alemania ⁽⁵²⁾	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 PO (>4) 2. Oflo 100 mg/12 h IV (3) + Oflo 200 mg/12 h PO (>4)	95 95			65 65	9,45 9	
Gentry LO et al 1992 EE UU ⁽⁵³⁾	M, ab, nc	Neumonía comunitaria y nosocomial	100 (57)	1. Oflo 400 mg/12 h IV (5,7) + Oflo 400 mg/12 h PO (6,9)	95					
Heppt W et al 1993 Alemania ⁽⁵⁶⁾	P, nc	Exacerbaciones de otitis crónica	61 (42,5)	1. Oflo 400 mg/24 h IV (1) + Oflo 400 mg /24 h PO (6)	82 (cura + mejoría)	80		8,2	7	
Gelfand MS et al 1993 EEUU ⁽⁵⁷⁾	P, nc	Complicada del tracto urinario	32 (68)	1. Fleroxacino 400 mg/24 h IV (3,2) + Fleroxacino 400 mg/24 h PO (5,3)	84	81		23,5	8,5	
Regnier B 1989 Francia ⁽⁵⁹⁾	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 PO (7) 2. Ceftriaxona 2 g/24 h IV (4) + Ceftriaxona 1 g/24 h PO (7)	94 98	89 94		0 15	11 11	
Britton M 1990 Europa ⁽⁶⁰⁾	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 PO (5) 2. Am/Cla 1,2 g /8 h IV (2-3) + Am/Cla 375 mg/8 h PO (5)	87 93	81 89				

(P) prospectivo; (a) aleatorio; (c) controlado; (nc) no controlado; (m) multicéntrico; (ab) abierto; (antib.) antibiótico

(Cipro) ciprofloxacino; (Am/Cla) amoxicilina-ácido clavulánico; (Oflo) ofloxacino; (Genta) gentamicina; (Clinda) clindamicina; (Doxi) doxiciclina; (Tobra) tobramicina

Anexo 8.1. Estudios realizados con antibióticos en terapia secuencial (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
Kastanakis et al 1991 Europa ⁽⁶¹⁾	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 PO (5) 2. Am/Cla 1,2 g /8 h IV (2-3) + Am/Cla 625 mg/8 h PO (5)	95 90	82 80				
Brambilla et al 1992 Europa ⁽⁶²⁾	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 PO (5) 2. Am/Cla 1,2 g /8 h IV (2-3) + Am/Cla 625 mg/8 h PO (5)	86 87	94 85				
Kohl FV 1992 Europa ⁽⁶³⁾	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 PO (8-10) 2. Cefotiam 2 g /12 h IV (7-9)	96 90	92 60			12,6 8,3	
Vogel F et al 1994 Europa ⁽⁶⁴⁾	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 PO (5-8) 2. Cefotaxima 2g/12 h IV (7-10)	55 68	76 75	No diferencias			
Dagan R et al 1994 Israel, Grecia ⁽⁶⁶⁾	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 PO (5) 2. Ceftriaxona 50 mg/Kg/d IV (1) + cefetamet 20 mg/Kg/d (6)	100 96			11 12	Antb total 6	
Ramirez JA et al 1995 EE UU ⁽²¹⁾	P, r	Neumonía comunitaria	75 (63)	Ceftizoxima 1g/12 h IV ó ceftriaxona 1g/24 h IV (2,98) + cefixima 400 mg/24 h PO (7)			99		4	ahorro 104.524 \$

(P) prospectivo; (a) aleatorio; (c) controlado; (nc) no controlado; (m) multicéntrico; (ab) abierto; (antib.) antibiótico

(Cipro) ciprofloxacino; (Am/Cla) amoxicilina-ácido clavulánico; (Oflo) ofloxacino; (Genta) gentamicina; (Clinda) clindamicina; (Doxi) doxiciclina; (Tobra) tobramicina

Anexo 8.1. Estudios realizados con antibióticos en terapia secuencial (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
Ramirez JA 1995 EE UU ⁽²³⁾	P, a	Neumonía comunitaria (4 estudios)	204 (1.164/2.40)	1. Cefalosp 3ª IV (3) + PO, ó bien Eritromicina IV + macrólido PO 2. Terapia convencional IV (6)	99,3 100				4 6	Ahorro 119.947 \$
Chan R et al 1995 Irlanda ⁽⁶⁷⁾	Ab, c, a	Tracto respiratorio inferior comunitaria	541 (1. 181/ 2. 181/3.179) (64)	1. Am/Cla 375 mg/8 h PO (7) 2. Am/Cla 1,2 g/8 h IV (3) + Am/Cla 375 mg /8 h PO (4) 3. Cefotaxima 1g/8 h IV (3) + Cefuroxima axetilo 500 mg/12 h PO	78,5 71,3 68,2				6 7 9	
Bassaris H et al 1995 Europa ⁽⁶⁸⁾	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 PO (7-10) 2. Cipro 200 mg/12 h IV (>3) + Cipro 500 mg/12 h PO (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 EE UU ⁽⁶⁹⁾	Ab, nc, nr	Neumonía comunitaria, UTI	40 (1. 20/2. 20) (66,5)	1. Ceftriaxona 1g/24 h IV (>2) + Cefpodoxima 200 mg/12 h PO (7) 2. Terapia convencional IV/PO (11,9)	100 100				9,1 11,9	ahorro 46,05 \$ por paciente
Solomkin JS et al 1996 EE UU, Canada ⁽⁷²⁾	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 PO (3,8) y Metronidazol 500 mg/6 h PO (3,8) 3. Imipenem/cilastatina 500 mg/6h IV (9,6)	84 86 81	88,3 88,5	82 84 82 (671 pta.)		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 EE UU ⁽⁷³⁾	P, a, c, ab	Bacteriemia	50 (1. 24/ 2. 26) (62)	1. Antibiótico IV (3) + Cipro 750 mg/12 h PO (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

(P) prospectivo; (a) aleatorio; (c) controlado; (nc) no controlado; (m) multicéntrico; (ab) abierto; (dc) doble ciego; (antib.) antibiótico

(Cipro) ciprofloxacino; (Am/Cla) amoxicilina-ácido clavulánico; (Oflo) ofloxacino; (Genta) gentamicina; (Clinda) clindamicina; (Doxi) doxiciclina; (Tobra) tobramicina

Anexo 8.1. Estudios realizados con antibióticos en terapia secuencial (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
Johnson RH et al 1996 EE UU ⁽⁷⁴⁾	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 PO y placebo IM (4,0)	90	93		29	8,9 antibiótico	
				2. Ceftriaxona 1g/24 h IV (4,3) + Ceftriaxona 1g/24 h IM y placebo PO (4,2)	84	100		22	8,4 antibiótico	
Bailey RR et al 1996 Nueva Zelanda ⁽⁷⁵⁾	P, a, c	Pielonefritis aguda	41 (1. 16/ 2. 25) (32)	1. Gentamicina 10mg/Kg IV (1 dosis) + Cipro 250 mg/12 h PO (4) 2. Gentamicina /8 h IV dosis múltiple (7 dosis) + Cipro 250 mg/12 h PO (1-4)	81,25 96	93,75 92	No diferencias	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 Canada ⁽⁷⁶⁾	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 PO (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 EE UU ⁽⁷⁷⁾	P, c	Neumonía comunitaria, pacientes bajo riesgo	146 (1. 68/ 2. 78) (69,6)	1. Antibiótico IV /antibiótico PO (intervención para promover switch) 2. Antibiótico IV/antibiótico PO (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 EE UU ⁽⁸¹⁾	M, a, rt, c	Heterogéneas	187 (1. 81/2. 106) (65)	1. Antibióticos IV estándar + antibiótico PO posterior (10) 2. Terapia secuencial IV (2-4) + Cipro 750 mg/12 h PO ó enoxacino 500 mg/12 h PO (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 EE UU ⁽⁸²⁾	P, a, c, ab	Heterogéneas	74 (1. 38/2. 36) (62,5)	1. Antibióticos IV (5,2) + antibiótico PO (2,9) 2. Oflo IV (4,9) + Oflo PO (2,6)	74 75				8 media 7,3 media (estancia con antibióticos)	Ahorro medio 399 \$ por paciente

(P) prospectivo; (a) aleatorio; (c) controlado; (nc) no controlado; (m) multicéntrico; (ab) abierto; (dc) doble ciego; (rt) retrospectivo; (antib.) antibiótico (Cipro) ciprofloxacino; (Am/Cla) amoxicilina-ácido clavulánico; (Oflo) ofloxacino; (Genta) gentamicina; (Clinda) clindamicina; (Doxi) doxiciclina; (Tobra) tobramicina

Anexo 8.1. Estudios realizados con antibióticos en terapia secuencial (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
Przybylski KG et al 1997 EE UU ⁽²⁷⁾	P, nc	Heterogéneas	242 (1. 200/ 2. 42) (50)	1. Tratamiento secuencial IV seguido de PO (3,3 duración PO) 2. Tratamiento no secuencial IV seguido de PO (4,8 duración PO)	99 100			2,3 --	3,3 DE 2,8 (duración PO) 4,83 DE 2,1 (duración PO)	1,53 días menos de estancia PO 1.023 \$ por paciente
Bailey TC et al 1997 EE UU ⁽⁸³⁾	P, a, c	Heterogéneas	102 (1. 51/ 2. 51) (66)	1. Tratamiento secuencial IV seguido de PO 2. Tratamiento IV/PO convencional	Reingresos por sobre-infección 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 EE UU ⁽⁸⁴⁾	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 terapia secuencial	
Salewski E et al 1997 Europa ⁽⁸⁵⁾	Rt <i>Sobre el estudio de Bassaris HP, 1995</i>	Heterogéneas	474 (1. 247/ 2. 227) (56,5)	1. Oflo 400 mg/24 h IV (>3) + Oflo 400 mg/24 h PO (7-10) 2. Cipro 200 mg/12 h IV (>3) + Cipro 500 mg/12 h PO (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 Canadá ⁽⁸⁶⁾	P, c	I respiratoria, I 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) (inapropiados 79) Días totales IV (191) (inapropiados 49)	Ahorro 28,85 \$ por paciente
Van den Brande P et al 1997 Europa ⁽⁸⁷⁾	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 PO (7) 2. Cefuroxima 1,5g/12 h IV (2-3) + Cefuroxima 500 mg/12 h PO (7)	79 84	96 86		7 (total 636 ptes.)	9-10 días antibiótico IV+PO	No calculado ahorro

(P) prospectivo; (a) aleatorio; (c) controlado; (nc) no controlado; (m) multicéntrico; (ab) abierto; (dc) doble ciego; (rt) retrospectivo; (antib.) antibiótico

(Cipro) ciprofloxacino; (Am/Cla) amoxicilina-ácido clavulánico; (Oflo) ofloxacino; (Genta) gentamicina; (Clinda) clindamicina; (Doxi) doxiciclina; (Tobra) tobramicina

Anexo 8.1. Estudios realizados con antibióticos en terapia secuencial (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
Vogel F et al 1997 Europa ⁽⁸⁷⁾	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 PO (5-7) 2. Cefuroxima 750g/12 h IV (2-3) + Cefuroxima 500 mg/12 h PO (5-7)	86 88	66 70	85 84	7 6	7-10 días antibiótico IV+PO	No calculado ahorro
File TM et al 1997 EE UU ⁽⁸⁷⁾	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 PO (10,6) 2. Ceftriaxona 1-2 g/24 h IV (3,4) + cefuroxima 500 mg/12 h PO (10,3)	96 90	98 85		5,8 8,5	No medido	No medido
Vallejo C et al 1997 España ⁽⁹⁰⁾	P	Infección en pacientes hematológicos inmunocomprometidos sin neutropenia severa	66 (59)	1. Cipro 300 mg/12 h IV ó 300 mg/8 h IV (>3) y Am/Cla 500-125 mg/8 h IV + Cipro 750 mg/12 h PO y Am/Cla 500-125 mg/8 h PO (>7)	71			6	11 días mediana (estancia mediana 6 días)	
Laing RBS et al 1998 UK ⁽⁹³⁾	P, c	Heterogéneas	327 (1. 111/ 2. 113/ 3. 103) (65)	1. Antibiótico IV (4,35) + Antibiótico PO (7) 2. Antibiótico IV (4,4) + Antibiótico PO (6,5) (nota terapia secuencial Hª clínica) 3. Antibiótico IV (3,7) + Antibiótico PO (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 EE UU ⁽⁹⁴⁾	R, c	Neumonía comunitaria	144 (1. 102/2. 40) (71/67)	1. Antibiótico IV + Antibiótico PO (pacientes observados) 2. Antibiótico IV + Antibiótico PO (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; (dc) doble ciego; (rt) retrospectivo; (antib.) antibiótico (Cipro) ciprofloxacino; (Am/Cla) amoxicilina-ácido clavulánico; (Oflo) ofloxacino; (Genta) gentamicina; (Clinda) clindamicina; (Doxi) doxiciclina; (Tobra) tobramicina

Anexo 8.1. Estudios realizados con antibióticos en terapia secuencial (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 EE UU ⁽¹⁰¹⁾	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 PO (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 EE UU, Canada ⁽¹⁰²⁾ (Estudio coste-efectividad Walters DJ et al) ⁽¹⁰³⁾	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 PO 2. Cipro 400 mg/12 h IV (5,2) y Metronidazol 500 mg/6 h IV (5,2) + Cipro 500 mg/12 h PO (3,8) y Metronidazol 500 mg/6 h PO (3,8) 3. Imipenem/cilastatina 500 mg/6h IV (10,0)+ placebo PO	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 EE UU ⁽¹⁰⁴⁾	P, o	Neumonía comunitaria	200	Terapia secuencial IV (3) + PO (>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 EE UU ⁽¹⁰⁶⁾	P, nc	Infecciones diversas	94 (48,7)	Terapia secuencial IV (5,6)+ PO (las primeras 24 h en el hospital para observación)				No reingresos en 30 días	5% (en el periodo de 24 h PO en hospital)	Ahorro derivado del periodo PO hospitalario 741 \$/paciente
Krumpe PE et al 1999 EE UU ⁽¹⁰⁷⁾	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 PO (14) 2. Antibiótico convencional (>2) + Antibiótico PO (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) doble ciego; (rt) retrospectivo; (antib.) antibiótico
(Cipro) ciprofloxacino; (Am/Cla) amoxicilina-ácido clavulánico; (Oflo) ofloxacino; (Genta) gentamicina; (Clinda) clindamicina; (Doxi) doxiciclina; (Tobra) tobramicina

Anexo 8.1. Estudios realizados con antibióticos en terapia secuencial (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 Suiza ⁽¹⁰⁸⁾	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 PO (4)	97% 96%	98% 97%		1,4% 1,4%	8 mediana (estancia) 7 mediana (estancia)	
Swionkowski MF et al 1999 EE UU ⁽¹⁰⁹⁾	P, c	Osteomielitis crónica del adulto	111 (1. 93/2. 22) (45/46)	1. Antibiótico IV (5-7)+ antibiótico PO (6 semanas) 2. Antibiótico IV (6 semanas)	91% similar a la rama de estudio					
Al-Eidan FA et al 1999 Irlanda ⁽¹¹⁰⁾	P, c	Tracto respiratorio inferior severa (niños)	89 (1. 45/ 2. 44) (3,3/3,2)	1. Antibiótico IV (1,7) + antibiótico PO (2,2) 2. Antibiótico IV (5,6) + antibiótico PO (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 Canadá ⁽¹¹²⁾	rt	Artritis séptica aguda en niños	20 (18 pacientes <10 años)	Antibiótico IV (8,2) + antibiótico PO (4 semanas)	No recurrencias ni ingresos				9,4 días de estancia	
Skoutelis AT et al 2000 Grecia ⁽¹¹³⁾	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 PO+ amoxicilina 1,5g /8 h PO+ metronidazol 500mg /6 h PO (16 semanas)	100% favorable			2 pacientes con efectos adversos leves		
Cohn SM et al 2000 EE UU ⁽¹¹⁴⁾	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 PO (6)+ placebo IV 2. Piperacilina/tazobactam 3,3g/6 h IV (11) + placebo PO 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; (dc) doble ciego; (rt) retrospectivo; (antib.) antibiótico
(Cipro) ciprofloxacino; (Am/Cla) amoxicilina-ácido clavulánico; (Oflo) ofloxacino; (Genta) gentamicina; (Clinda) clindamicina; (Doxi) doxiciclina; (Tobra) tobramicina

Anexo 8.1. Estudios realizados con antibióticos en terapia secuencial (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 EE UU ⁽¹¹⁷⁾	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 PO (5-8) 2. Cefuroxima 750mg/8 h IV (2-7) + cefuroxima 500mg/12 h PO (3-8) asociado a macrólido si se 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 Argentina ⁽¹¹⁹⁾	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 PO (4) 2. Ceftriaxona 100mg/Kg/24h y amikacina 15mg/Kg/24 h IV (7)	98,6% 97,5%					
Shenep JL et al 2000 EE UU ⁽¹²⁰⁾	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 PO (aprox. 5) 2. Antibióticos IV (aminoglucosido + ticarcilina + vancomicina) (aprox. 7)	72% 73%			9% (diarrea) 3% (diarrea)		
Ramirez JA et al 2001 EE UU ⁽¹²²⁾	rt	Neumonía comunitaria con bacteriemia	36 (1. 18/ 2. 18)	1. Terapia secuencial IV/ PO 2. Tratamiento IV convencional	100% 100% en los 7 pacientes estables; 55% en los 11 pacientes inestables					

(P) prospectivo; (a) aleatorio; (c) controlado; (nc) no controlado; (m) multicéntrico; (ab) abierto; (dc) doble ciego; (rt) retrospectivo; (antib.) antibiótico
(Cipro) ciprofloxacino; (Am/Cla) amoxicilina-ácido clavulánico; (Oflo) ofloxacino; (Genta) gentamicina; (Clinda) clindamicina; (Doxi) doxiciclina; (Tobra) tobramicina

ANEXO 8.2. Cuestionario de recogida de datos

GRUPO AL QUE SE ASIGNA _

1 dígito; carácter; 1- grupo control; 2- grupo estudio

HISTORIA CLINICA _ _ _ _ _

7 dígitos; numérico; número de historia clínica

SERVICIO _ _

2 dígitos; carácter; servicio clínico al que se asigna el paciente en el momento del estudio; cumplimentar según códigos recogidos en el cuestionario del Epine 95.

HOSPITAL _

1 dígito; carácter; 1- Hospital Meixoeiro; 2- Hospital Arquitecto Marcide

APELLIDO 1 _ _ _ _ _

20 dígitos; carácter; primer apellido del paciente en mayúsculas

APELLIDO 2 _ _ _ _ _

20 dígitos; carácter; segundo apellido del paciente en mayúsculas

NOMBRE _ _ _ _ _

20 dígitos; carácter; nombre del paciente en mayúsculas

EDAD _ _

2 dígitos; numérico; en años

SEXO _

1 dígito; carácter; 1.- hombre; 2- mujer

DIAGNOSTICO PRINCIPAL __

2 dígitos; carácter; diagnóstico de base del paciente motivo del ingreso hospitalario según códigos del Epine 95.

LOCALIZACION DE LA INFECCION __

2 dígitos; carácter; localización de la primera infección según códigos del Epine 95.

INFECCION 2 __

2 dígitos; carácter; localización de la segunda infección, si está presente, según códigos del anexo 6.1.3.

PROFILAXIS _

1 dígito; carácter; 1- si el antibiótico se utilizó en profilaxis; 2- si el antibiótico no se utilizó en profilaxis, sino como tratamiento de una infección

DIAGNOSTICO MICROBIOLOGICO _

1 dígito; lógico SI/NO, según este se confirmara o no

MICROORGANISMO AISLADO ___

3 dígitos; carácter; según códigos de identificación de la tabla de códigos recogida en el cuestionario del EPINE 96.

SENSIBILIDAD _

1 dígito; lógico; sensibilidad del germen aislado al antibiótico de estudio SI/NO

INDICE DE GRAVEDAD __

2 dígitos; numérico; se calcula sumando la puntuación de los ítems recogidos en la escala del anexo 8.2.

ANTIBIOTICO IV _

1 dígito; carácter; 1- amoxicilina-ácido clavulánico; 2- cefuroxima; 3- ciprofloxacino; 4- clindamicina

ANTIBIOTICO PO _

1 dígito; carácter; 5- amoxicilina-ácido clavulánico; 6- cefuroxima; 7- ciprofloxacino; 8- clindamicina

DOSIS IV-1 _ _ _ _

4 dígitos; numérico; dosis inicial del tratamiento intravenoso en miligramos

INTERVALO IV-1 _ _

2 dígitos; numérico; intervalo inicial del tratamiento intravenoso expresado en horas

DIAS IV-1 _ _

2 dígitos; numérico; días de tratamiento con la dosis IV-1 y el intervalo IV-1

DOSIS IV-2 _ _ _ _

4 dígitos; numérico; dosis a cumplimentar en caso de que se prescriba otra dosis de tratamiento intravenoso diferente a la inicial, en miligramos

INTERVALO IV-2 _ _

2 dígitos; numérico; intervalo de tratamiento intravenoso con la dosis IV-2, expresado en horas

DIAS IV-2 _ _

2 dígitos; numérico; días de tratamiento con la dosis IV-2 y el intervalo IV-2

DOSIS IVT _ _ _ _ _

5 dígitos; numérico; dosis total de antibiótico intravenoso

DIAS IVT _ _ _

3 dígitos; numérico; días totales de tratamiento IV

N DOSIS IVT _ _ _

3 dígitos; numérico; número total de dosis de antibiótico IV

DOSIS PO-1 _ _ _ _ _

4 dígitos; numérico; dosis inicial del tratamiento oral en miligramos

INTERVALO PO-1 _ _

2 dígitos; numérico; intervalo posológico inicial del tratamiento oral expresado en horas

DIAS PO-1 _ _

2 dígitos; numérico; días de tratamiento con la dosis PO-1 y el intervalo PO-1

DOSIS PO-2 _ _ _ _ _

4 dígitos; numérico; en caso de que se prescriba una segunda dosis oral de tratamiento distinta de la inicial, en miligramos

INTERVALO PO-2 _ _

2 dígitos; numérico; intervalo posológico con la dosis PO-2, expresado en horas

DIAS PO-2 _ _

2 dígitos; numérico; días de tratamiento con la dosis PO-2 y el intervalo PO-2

DOSIS POT _____

5 dígitos; numérico; dosis total del antibiótico por vía oral

DIAS POT ____

3 dígitos; numérico; días totales del tratamiento PO

N DOSIS POT ____

3 dígitos; numérico; número total de dosis administradas por vía oral

DIAS T ____

3 dígitos; numérico; días totales de tratamiento antibiótico

COSTE IVT _____

6 dígitos; numérico; coste del tratamiento antibiótico IV (incluye adquisición)

COSTE IVT ADMI _____

6 dígitos; numérico; coste del tratamiento antibiótico IV (incluye adquisición, preparación y administración de la dosis)

COSTE POT _____

6 dígitos; numérico; coste del tratamiento antibiótico PO (incluye adquisición)

COSTE POT ADMI _____

6 dígitos; numérico; coste del tratamiento antibiótico PO (incluye adquisición, preparación y administración de la dosis)

COSTE EA _ _ _ _ _

6 dígitos; numérico; coste de los efectos adversos asociados al antibiótico de estudio

COSTE T _ _ _ _ _

6 dígitos; numérico; coste total del tratamiento, incluye los tres costes anteriores

DOSIS AMBULATORIA _ _ _ _

4 dígitos; numérico; dosis diaria ambulatoria si existe expresada en miligramos

N DOSIS AMB _ _ _

3 dígitos; numérico; número total de dosis ambulatoria, si no se especifica, contar 48 horas de tratamiento

N DIAS AMB _ _

2 dígitos; numérico; número de días de antibiótico ambulatorio

ANTIBIOTICO ASOCIADO _ _

2 dígitos; carácter; antibiótico asociado al de estudio, según códigos recogidos en el cuestionario del EPINE 96

SECUENCIAL A PARTIR DEL DIA 4 _

1 dígito; carácter; 1- sí; 2 – no

POSIBLE _

1 dígito; carácter; paciente candidato a terapia secuencial a partir del tercer día, 1- sí; 2- no

CAUSA DE NO SECUENCIAL _

1 dígito; carácter; en caso de no se produzca la secuenciación: 1- inestabilidad clínica; 2- no tolerancia oral; 3- cambio de antibiótico; 4- otras; 5- causa no justificada

SITUACION CLINICA DIA 3 _

1 dígito; carácter; 1- paciente estable; 2- paciente clínicamente inestable

EVOLUCION CLINICA _

1 dígito; carácter; 1- éxito terapéutico; 2- fracaso; 3- sobreinfección; 4- recaída

EXITUS _

1 dígito; carácter; 1- sí; 2- no

EFECTOS ADVERSOS IV _

1 dígito; carácter; toxicidad asociada al tratamiento IV, 1- sí; 2- no

TIPO IV-1 _

1 dígito; carácter; 1- gastrointestinal; 2- local; 3- hipersensibilidad; 4- hematológico; 5- renal; 6- neurológico; 7- hepático; 8- sobreinfección por *C. difficile*.

TIPO IV-2 _

1 dígito; carácter; si existe un segundo efecto adverso asociado al tratamiento IV, según códigos anteriores

EFECTOS ADVERSOS PO _

1 dígito; carácter; toxicidad asociada al tratamiento PO, 1- sí; 2- no

TIPO PO-1 _

1 dígito; carácter; 1- gastrointestinal; 2- local; 3- hipersensibilidad; 4- hematológico; 5- renal; 6- neurológico; 7- hepático; 8- sobreinfección por *C. difficile*.

TIPO PO-2 _

1dígito; carácter; si existe un segundo efecto adverso asociado al tratamiento PO, según códigos anteriores



ANEXO 8.3. Escala de gravedad

ATRIBUTO	Puntuación	ATRIBUTO	Puntuación
Temperatura máxima diaria (° C):		<i>Lugar de la Infección</i>	
-37,5-38,4.....	1	Tracto Urinario:	
-38,5-39.....	2	-Superior.....	2
->39.....	3	-Postoperatoria.....	añadir 4
-<36.....	3	<i>(Considerar bacteriemia secundaria si hay evidencia clínica de bacteriemia y hemocultivo positivo)</i>	
<i>Hematología</i>		Tracto Respiratorio:	
Nivel de Hemoglobina (g/100 mL):		-Orofaringea.....	1
-<7.....	2	-Bronquitis/Bronquiectasias.....	2
Recuento de Leucocitos (x 10 ⁹ /L):		-Neumonía.....	4
-10-30.....	1	-Nosocomial.....	añadir 4
->30.....	2	-Tuberculosis.....	2
-<3.....	3	Tracto Gastrointestinal:	
Recuento de Plaquetas (x 10 ⁹ /L):		-Gastroenteritis.....	1
-100-150.....	1	-Infección Tracto Gastrointestinal....	2
-<100.....	2	<i>(Excluir apendicitis y gastroenteritis si hay hemocultivo positivo y contar bacteriemia)</i>	
<i>Bioquímica</i>		-Infección Intra-abdominal.....	2
Albúmina plasmática (g/100 mL):		<i>(Absceso intra-peritoneal, pancreatico, hepatico, biliar; infección del tracto biliar)</i>	
-<2,5.....	2	-Peritonitis.....	añadir 1
Bilirrubina plasmática total (g/100 mL):		Infección Osea/Articular:	
->1,5.....	1	-Articular o Capsular.....	2
Glucosa sérica (g/100 mL):		-Osteomielitis.....	2
->180.....	2		
Creatinina sérica (mg/mL):			
-<0,23.....	2		
->1,56.....	3		

(Continuación)

ATRIBUTO	Puntuación	ATRIBUTO	Puntuación
Infeción de piel y partes blandas:		Infeción Quirúrgica:	
-Ulceras de decúbito:		-Infeción superficial de herida.....	2
.No complicada.....	1	-Infeción profunda de herida.....	4
.Complicada.....	2	-Profunda de órganos o espacios.....	6
-Quemaduras no complicada:	1	<i>(Absceso subfrénico, absceso pélvico, empiema, peritonitis generalizada, osteomielitis)</i>	
-Tejidos blandos:		Infeción Sistema Nervioso Central..	6
.No complicada.....	1	Bacteriemia:	
<i>(Celulitis, mastitis,...)</i>		-Primaria.....	2
.Complicada.....	4	<i>(incluida la asociada a catéter)</i>	
<i>(Celulitis y fascitis necrotizante, gangrena)</i>		-Secundaria.....	4
Infeción del tracto Genital:		-Shock séptico.....	añadir 4
-Enfermedad inflamatoria pélvica.....	1	<i>Enfermedad de Base:</i>	
-Prostatitis.....	1	-Diabetes.....	2
		-Hepatopatía	3
		-Fallo renal.....	3
		-Edad >80 años.....	1

ANEXO 8.4. Tablas de costes del estudio con los cuatro antibióticos**8.4.1. TABLA DE COSTES DE ANTIBIOTICOS**

ANTIBIOTICO Nombre comercial	COSTE UNITARIO (PVL+4%IVA-2%Dto.)	COSTE MATERIAL	COSTE TIEMPO PREPARACION	COSTE ADMINISTRACION Y VIGILANCIA	TOTAL
Augmentine 1g IV	415,25	184,63 (599,88)	117	117	834
Augmentine 2g IV	661,70	184,63 (846,33)	117	117	1.080
Augmentine 500mg comp	50,55	-----	-----	39	90
Augmentine 500mg sobres	55,15	-----	-----	39	94
Augmentine 875mg sobres	67,46	-----	-----	39	106
Baycip 200mg IV	2.331,40	46 (2.377,40)	117	117	2.611
Baycip 400mg IV	4.123,04	46 (4.169,07)	117	117	4.403
Estecina 250mg comp	102,99	-----	-----	39	142
Baycip 500mg comp	239,60	-----	-----	39	279
Baycip 750mg comp	342,59	-----	-----	39	382
Curoxima 750mg IV	478,91	184,63 (663,54)	117	117	898
Curoxima 1,5g IV	793,25	184,63 (977,88)	117	117	1.212
Zinnat 500mg comp	232,07	-----	-----	39	271
Dalacin 300mg IV	293,52	180,59 (474,11)	117	117	708
Dalacin 600mg IV	422,03	180,59 (602,62)	117	156	876
Dalacin 150mg cap	21,47	-----	-----	39	60
Dalacin 300mg cap	34,92	-----	-----	39	74

8.4.2. TABLA DE COSTES DE MATERIAL DE ADMINISTRACION

MATERIAL	PTA.
Jeringa 5 ml	4,69
Jeringa 10 ml	8,73
Suero fisiológico 100ml viaflex	127,8
Aguja	2,1
Equipo de gotero sin toma de aire	45
Equipo de gotero con toma de aire	46
Etiqueta de identificación	1

8.4.3. TABLA DE COSTES TIEMPO PERSONAL

PERSONAL	COSTE
minuto Enfermería	39 pta.
minuto Auxiliar de Clínica	26 pta.
minuto Facultativo	65 pta.
tiempo preparación	3 minutos
tiempo administración	2 minutos
tiempo vigilancia de la administración	1 minuto por cada 15 de duración de la administración

8.4.4. TABLA DE COSTES RELACIONADOS CON LOS EFECTOS ADVERSOS

MEDICAMENTOS	COSTE UNITARIO (PTA.)
Ácido pentosanopolisulfúrico tópico	151
Dexclorfeniramina maleato 2 mg PO	7,28
Dexclorfeniramina maleato 6 mg PO	9,62
Loperamida PO	26,9
Difenoxilato-Atropina PO	7,5
Metil-prednisolona 40 mg IV	145,04
Betametasona dipropionato 30g tópico	217,8

MATERIAL SANITARIO (Continuación)	COSTE UNITARIO (PTA.)
Guantes	5,85
Catéter venoso 20	64,2
Antiséptico (povidona yodada)	21,2
Apósitos	90,8
Pañal	61,52
Diagnóstico microbiológico (<i>C. difficile</i>) (incluye tiempo de personal)	4.433

8.4.5. TABLA DE COSTES DE LA FLEBITIS

COSTE DE LA FLEBITIS	COSTE UNITARIO (PTA.)
Guantes	5,85
Catéter venoso 20	64,2
Antiséptico (povidona yodada)	21,2
Apósitos	90,8
Ácido pentosanopolisulfúrico tópico	151
Tiempo de enfermería (5 minutos)	195
Coste total por cada flebitis	528

8.4.6. TABLA DE COSTES DE LA DIARREA

COSTE DE LA DIARREA	COSTE UNITARIO (PTA.)
Paciente no encamado (sólo se cuenta costes de medicación antidiarréica cuando se utiliza)	0,0
Paciente encamado con cuña (se cuenta tiempo de personal auxiliar, 1 minuto, por seis deposiciones diarias de media)	156,0
Paciente encamado con pañal (se cuenta un pañal por deposición, 3 minutos de tiempo de auxiliar por deposición, por seis deposiciones diarias de media)	837,0
Coste de tratamiento antidiarréico (se cuenta un promedio de 8 comprimidos por episodio, loperamida o difenoxinato-atropina)	215,0/ 60,0
Coste diagnóstico de toxina <i>C. difficile</i> , si procede	4.433,0
Tiempo de facultativo, si procede (0,5 minutos por paciente)	32,0

8.4.7.TABLA DE COSTES DE LA REACCION DE HIPERSENSIBILIDAD

COSTE DE LA HIPERSENSIBILIDAD	COSTE UNITARIO (PTA.)
Coste tiempo de enfermería (1 minuto)	39,0
Coste diagnóstico del facultativo (5 minutos)	325,0
Coste diagnóstico del especialista de dermatología, si procede (10 minutos)	650,0
Tratamiento medicamentoso empleado, según costes recogidos en la tabla de medicamentos, incluyendo tiempos de administración según el estándar utilizado en los antibióticos	Según medicamento utilizado



ANEXO 8.5. Tablas de costes del estudio de ciprofloxacino**8.5.1. TABLA DE COSTES DE ADMINISTRACION**

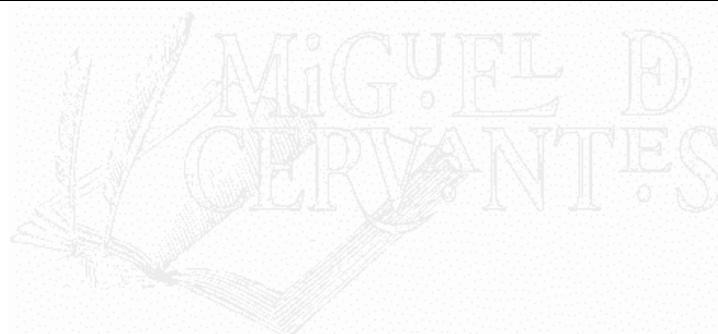
MATERIAL	PTA. (1997)
Jeringa 10 ml	8,11
Aguja	2,12
Suero fisiológico 50ml viaflex	100,0
Suero fisiológico 100ml viaflex	100,0
Suero fisiológico 250ml viaflex	145,0
Suero glucosado 5% 100 ml	102,0
Suero glucosado 5% 250 ml	119,0
Equipo de gotero sin toma de aire	48,76
Equipo de gotero con toma de aire	55,05
Etiqueta de identificación	1,0

8.5.2. TABLA DE COSTES DE PERSONAL

PERSONAL	COSTE (1995)	COSTE (1997)
minuto Enfermería	39 pta.	39,78 pta.
minuto Auxiliar de Clínica	26 pta.	26,52 pta.
minuto Facultativo		72 pta.
tiempo preparación	3 minutos	
tiempo administración	2 minutos	
tiempo vigilancia de la administración	1 minuto por cada 15 de duración de la administración	
Incremento según el IPC para 1997		2%
Coste de preparación dosis IV	117 pta.	119,3 pta.
Coste de administración dosis IV 30 min.	117 pta.	119,3 pta.
Coste de administración dosis IV 60 min.	156 pta.	159,12 pta.
Coste de administración dosis PO	39 pta.	39,78 pta.

8.5.3. TIEMPO DE INTERVENCION FARMACEUTICA EN EL ESTUDIO CON CIPROFLOXACINO

SALARIO facultativo	PTA. (1997)
Salario anual	5.164.576
Seguridad Social	1.322.131
Total	6.486.707
Coste hora farmacéutico/hora	4.325,3
Tiempo estimado por intervención 15 minutos	
Coste farmacéutico por intervención	1.081,2



8.5.4. TABLA DE COSTES DE ANTIBIOTICOS (precios 1997)

ANTIBIOTICO Nombre comercial	COSTE UNITARIO (PVL+4%IVA-2%Dto.)	COSTE MATERIAL	COSTE TIEMPO PREPARACION	COSTE ADMINISTRACION Y VIGILANCIA	TOTAL
Augmentine 1g IV	407,43	100	119,3	119,3	746,03
Augmentine 500mg comp	54,11	-----	-----	39,78	93,89
Augmentine 875mg sobres	66,19	-----	-----	39,78	106,0
Baycip 200mg IV	2.331,40	46	119,3	119,3	2.616
Baycip 400mg IV	4.123,04	46	119,3	119,3	4.407,6
Estecina 250mg comp	102,99	-----	-----	39,78	142,77
Baycip 500mg comp	239,60	-----	-----	39,78	279,38
Baycip 750mg comp	342,59	-----	-----	39,78	382,37
Curoxima 750mg IV	470,0	160	119,3	119,3	868,6
Zinnat 500mg comp	227,7	-----	-----	39,78	267,48
Rocefain 1g IV	1.845,99	160	119,3	119,3	2.244,6
Rocefalin 1g IM	1.845,99	12,82	119,3	79,56	2.057,6
Diatracin 1g	2.180,66	205	119,3	159,12	2.664,1
Gobemicina 1g IV	71,81	160	119,3	119,3	470,4
Flagyl 500mg IV	609,55	48,76	39,78	119,3	817,43
Kurgan 1g IV	175,03	160	119,3	119,3	573,6
Tobramicina 100mg IV	160,83	60	119,3	119,3	559,4