



UNIVERSIDAD DE CHILE
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas
Departamento de Ciencias y Tecnología Farmacéutica

**EVALUACIÓN DEL USO DE
FLUOROQUINOLONAS EN EL SERVICIO DE
MEDICINA INTERNA Y RECOMENDACIONES DE
TRATAMIENTO PARA NEUMONÍA ADQUIRIDA
EN LA COMUNIDAD**

Informe de Internado en Farmacia Clínica y Atención Farmacéutica
para optar al Título de Químico Farmacéutico

Alejandra Rivas Santelices

Patrocinante:

Dra. Elena María Vega

Director:

Dra. Elena María Vega

Co-director:

Q.F. Fernanda Ávila Oesterle

Santiago de Chile

2015

DEDICATORIA

A Gladys, Carlos, Marta y Aníbal,
los pilares fundamentales de mi vida
y los que han permitido desarrollar
mi gusto por aprender.

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer en primer lugar a Gladys y Carlos, mis padres, por creer siempre en mí, y por apoyarme de manera incondicional en este largo camino. También a mi familia porque cada fin de semana me llenan de alegría y me motivan a seguir. A Giovanni por entregarme su cariño y apoyo en cada momento que lo he necesitado.

Agradezco a Fernanda por permitirme trabajar con ella en este proyecto y por mostrarme que con dedicación y rigurosidad todos los proyectos pueden salir adelante. También al Dr. Luppi, Dr. Olivares y al Dr. Gaete, por permitirme desarrollar mi internado en la sección de infectología, por compartir sus conocimientos en cada seminario y por enseñarme que la clínica no es tan cuadrada como la química.

Agradecer también a la profesora Elena por confiar en mí y por el tiempo empleado para que este trabajo resultara de la mejor forma posible. A la profesora Marcela y el profesor Rafael, que sus comentarios y correcciones me permitieron aprender acerca de los obstáculos que debemos sortear para ser mejores profesionales.

Agradezco a mis amigos de la vida (Ale, Anita, Yanara, Gaby, Daniel, Fabi, César) y a mis compañeros de la U (Rodo, Ninoska, Naty, Carla, Carlos, Susy) porque me han enseñado que compartir con los amigos y viajar es lo mejor de la vida.

Finalmente a las personas con las que compartí cada día en el sexto piso y a todos los que aportaron para que este trabajo se realizara.

TABLA DE CONTENIDOS

DEDICATORIA	II
AGRADECIMIENTOS	III
TABLA DE CONTENIDOS	IV
ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS	VI
RESUMEN.....	VII
ABSTRACT	IX
INTRODUCCIÓN	1
OBJETIVOS.....	5
OBJETIVO GENERAL	5
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	5
METODOLOGÍA	6
I. TIPO DE ESTUDIO	6
a) <i>Criterios de inclusión:</i>	6
b) <i>Criterios de exclusión:</i>	7
II. DISEÑO DEL ESTUDIO.....	7
<i>Etapa 1: Elaboración de las recomendaciones de tratamiento para neumonía adquirida en la comunidad</i>	<i>8</i>
<i>Etapa 2: Entrega de las recomendaciones de tratamiento para NAC a los jefes de los distintos servicios</i>	<i>10</i>

<i>Etapa 3: Confección y validación de ficha de recolección de datos</i>	<i>10</i>
<i>Etapa 4: Recolección de datos durante un periodo de 2 meses.....</i>	<i>13</i>
<i>Etapa 5: Análisis de datos y entrega de resultados</i>	<i>13</i>
RESULTADOS.....	14
A) ELABORACIÓN DE LAS RECOMENDACIONES DE TRATAMIENTO PARA NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD	14
B) CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES	17
C) CARACTERÍSTICAS DEL USO DE FLUOROQUINOLONAS	19
D) RESULTADOS CLÍNICOS DE LOS TRATAMIENTOS INICIADOS CON FLUOROQUINOLONAS	25
DISCUSIÓN	26
CONCLUSIONES.....	35
REFERENCIAS	36
ANEXOS	41
ANEXO II. FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	42
ANEXO III. RESULTADOS ENTREGADOS AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA	44

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

Tablas y Figuras	Páginas
Figura 1. Etapas del estudio de evaluación de uso de fluoroquinolonas y de recomendaciones de tratamiento para neumonía adquirida en la comunidad	7
Figura 2. Selección de artículos para la elaboración de recomendaciones de tratamiento para neumonía adquirida en la comunidad	15
Figura 3. Recomendaciones de tratamiento para paciente con neumonía adquirida en la comunidad leve	16
Tabla 1. Caracterización de los pacientes según tipo de fluoroquinolona	18
Tabla 2. Caracterización de uso de fluoroquinolonas según tipo de antibiótico	21
Tabla 3. Clasificación de pacientes por diagnóstico según tipo de fluoroquinolona	22
Tabla 4. Exámenes realizados para identificar el origen de la infección según tipo de fluoroquinolona	24
Tabla 5. Resultados clínicos de los tratamientos según tipo de fluoroquinolona	25

RESUMEN

El uso inadecuado de antibióticos como las fluoroquinolonas (FQs) es un problema a considerar en la lucha contra la resistencia bacteriana. Esto debido a que el uso de FQs se ha asociado con el aislamiento posterior de cepas resistentes y con cuadros infecciosos por *Clostridium difficile*. Por lo tanto, recomendar esquemas de tratamiento alternativos al uso de FQ y conocer los patrones de utilización de este grupo de antibióticos son estrategias fundamentales que permiten hacer frente a la propagación de la resistencia bacteriana.

Con el objetivo de evaluar el uso de FQs en el Servicio de Medicina Interna se realizó un estudio observacional prospectivo con seguimiento intensivo de todos los pacientes que utilizaron dichos antibióticos en el periodo julio-agosto del 2014. Para esto se recolectaron datos de la ficha clínica electrónica tales como, edad, sexo, alergia a antibióticos, esquema de tratamiento antibiótico, exámenes, cultivos microbiológicos y evolución clínica del paciente.

Para recomendar alternativas de uso a FQs en Neumonía Adquirida en la Comunidad (NAC) se revisaron diversas guías clínicas. Además se realizó una revisión de la literatura científica utilizando las bases de datos PubMed y LILACS. Las palabras claves usadas fueron *community acquired pneumonia, adult, levofloxacin, macrolides y beta-lactam*.

En el periodo de estudio 46 pacientes utilizaron FQs, de ellos 35 usaron levofloxacino y 11 ciprofloxacino. La edad promedio de los pacientes fue $60,5 \pm 18,6$ años y el promedio de comorbilidades $2,8 \pm 1,5$. Del total de tratamientos 30 se iniciaron por vía oral y 16 por

vía intravenosa. Además 34 fueron empíricos, 2 empírico/microbiológico y 10 microbiológicos. La dosis más utilizada para ambas FQs fue 500 mg, una vez al día en el caso de levofloxacino y 2 veces al día para ciprofloxacino.

A partir de los datos obtenidos de las guías clínicas y los artículos recuperados de las bases de datos se generó un documento que contiene las alternativas de tratamiento para NAC tales como, beta-lactámicos y macrólidos. Este documento se entregó a los jefes de los distintos servicios del hospital.

En conclusión levofloxacino es la FQ más utilizada en el Servicio de Medicina Interna, además ambas FQs se utilizan principalmente por vía oral. En relación a las políticas de uso de FQs se sugiere revisar los esquemas de tratamiento para optimizar la terapia farmacológica y se espera que las alternativas de tratamiento propuestas contribuyan a contener la resistencia bacteriana.

ABSTRACT

The inadequate use of antibiotics such as fluoroquinolones (FQs) is an issue that must be taken into account in the fight against bacterial resistance. This, because of the fact that the use of FQs has been related to both; the isolation of resistant strains and to infections caused by *Clostridium difficile*. Therefore, coming up with treatments alternative to the use of FQs and understanding the usage patterns of this group of antibiotics are fundamental strategies that allow to face up to the spreading of bacterial resistance.

A prospective observational study with active follow up of all the patients that were treated with FQs during the July - August 2014 period was performed in order to characterize the use of FQs in the Internal medicine service. In order to do that, data from the electronic medical records such as age, sex, allergies, antibiotics treatment schemes, exams, microbiological cultures and medical evolution of the patient, was gathered.

In order to introduce alternatives to the use of FQs in Community Acquired Pneumonia (CAP), several medical guidelines were consulted. Besides, a review of scientific literature was done using the PubMed and LILACS databases. The key words used were community acquired pneumonia, adult, levofloxacin, macrolides and beta-lactam.

In the above mentioned study period 46 patients were treated with FQs, among them 35 with levofloxacin and 11 with ciprofloxacin. The average age of the patients was 60.5 ± 18.6 years and the average of comorbidities was 2.8 ± 1.5 . Among all patients, 30 treatments were initiated orally and 16 intravenously. Besides, 34 were empirical, 2 empirical microbiological and 10 microbiological. The most commonly used dose for both

FQs was 500 mg. once a day in the case of levofloxacin, and twice a day for the ciprofloxacin.

Starting with the data obtained from medical guidelines and the articles consulted, a document which contains CAP-alternative treatments was created. These treatments involve the use of b-lactam and macrolide antibiotics. The document was then handed over to several department heads in the hospital.

To conclude, levofloxacin is the most widespread used FQ in the Service of Internal Medicine. Besides, both FQs are administered orally. In relation to FQ usage policies, it is advised to revise the treatment schemes to optimise pharmacological therapy and the proposed treatment alternatives are hoped to contribute to contain bacterial resistance.

INTRODUCCIÓN

El descubrimiento de los antibióticos y el inicio del uso de la penicilina, en la década de 1940, ha sido considerado como uno de los logros médicos más destacados del siglo XX, puesto que en el último siglo la mortalidad asociada a infecciones se logró disminuir en un 90% gracias a su uso¹. Pese al gran avance que significó este descubrimiento para la medicina, al poco tiempo de comenzar a utilizarse la penicilina, se reportaron cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a este antibiótico².

La resistencia bacteriana es el mecanismo por el cual la bacteria puede disminuir o inactivar la acción de los antibióticos³ provocando un fracaso de la terapia y el consiguiente aumento de la morbi-mortalidad y los costos asociados a la atención de salud⁴. Paradójicamente, el uso de antibióticos es la causa principal de resistencia bacteriana debido a que la presión selectiva sobre las bacterias surge tanto del uso excesivo e incorrecto de antibióticos, como de su subutilización al no completar los tratamientos⁵.

El uso irracional de antibióticos ha ocasionado que un gran número de bacterias adquieran múltiples mecanismos de resistencia⁶, dotándolas de los elementos necesarios para evadir la acción de diversos fármacos antimicrobianos y de esta forma reduciendo las alternativas terapéuticas disponibles para tratar las infecciones. Este hecho se ha convertido en una grave amenaza para la salud pública en todo el mundo, según la Organización Mundial de la Salud⁵.

Frente a este adverso panorama, la Organización Mundial de la Salud ha desarrollado diversas estrategias para contener la resistencia bacteriana a los antibióticos. Entre ellas,

fomentar la formulación de directrices y algoritmos de tratamiento que promuevan el uso adecuado de los antimicrobianos y realizar mejoras en la utilización de estos medicamentos en el ámbito hospitalario, por medio de la observación del uso tanto de las cantidades como de las modalidades⁵. Para esto último, la Organización Mundial de la Salud recomienda realizar Estudios de Utilización de Medicamentos (EUM).

Los EUM se ocupan de analizar “la comercialización, distribución, prescripción y uso de los medicamentos en una sociedad”⁷ y se desarrollan con la finalidad de obtener información sobre las prácticas terapéuticas habituales, permitiendo identificar problemas que al ser modificados podrían conseguir beneficios en la salud del paciente⁷. Estos estudios se pueden clasificar en función de su objetivo en cuantitativos y cualitativos⁸.

Los EUM cuantitativos, en general, permiten definir perfiles de consumo y gasto. Además cuentan con una metodología estandarizada a nivel internacional que utiliza el sistema ATC/DDD (*Anatomical Therapeutic Chemical/Defined Daily Dose*). Por otro lado, los estudios cualitativos no tienen una metodología consensuada debido a que su uso es más reciente, sin embargo, son los que permiten medir la adecuación de la utilización de medicamentos⁸.

EUM realizados en Estados Unidos han documentado el alcance de la prescripción inadecuada de antibióticos, en especial las consecuencias clínicas, ecológicas y económicas. Además, en otros países se ha evaluado la reducción del uso de grupos de antibióticos como las Fluoroquinolonas (FQs) demostrando una disminución en la selección de cepas de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente⁹ y de *Escherichia coli*¹⁰

y *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a FQs¹¹. También, otros estudios han mostrado una fuerte asociación entre el uso de FQs y la aparición de cuadros infecciosos de *Clostridium difficile*^{12,13}.

Las FQs son un grupo de antibióticos que derivan de las quinolonas, las cuales fueron introducidas al arsenal farmacéutico en la década de 1960. Estas tienen como blanco de acción la ADN girasa en organismos Gram negativos y la topoisomerasa IV en organismos Gram positivos. Los antibióticos de este grupo se clasifican en cuatro generaciones según su espectro de acción. La primera generación tiene cobertura principalmente hacia bacterias Gram negativas y hacia la cuarta generación amplía su cobertura a bacterias Gram positivas^{14,15}. En la actualidad sus principales exponentes son ciprofloxacino, levofloxacino y moxifloxacino.

Ciprofloxacino pertenece a la segunda generación de FQs y tiene un espectro de acción predominante hacia bacterias Gram negativas¹⁶, siendo además la que tiene mayor actividad contra *Pseudomonas aeruginosa*¹⁷. Este fármaco se usa preferentemente en infecciones del tracto urinario e infecciones intra-abdominales¹⁸.

Levofloxacino pertenece a la tercera generación y posee un espectro ampliado hacia bacterias Gram positivas como *Streptococcus pneumoniae*, además de acción sobre patógenos respiratorios intracelulares como *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* y *Legionella spp.* Por lo tanto, su principal uso es en infecciones del tracto respiratorio¹⁹.

Moxifloxacino también pertenece a la tercera generación de FQs y se caracteriza por tener mayor actividad que levofloxacino sobre *Staphylococcus aureus* y algunas cepas de *Enterococcus*. Por lo que se utiliza tanto en infecciones respiratorias como en infecciones de piel y partes blandas²⁰.

Estos 3 antibióticos han mostrado un buen perfil farmacocinético que permite, en algunos casos, administrar una única dosis diaria o realizar cambio de administración intravenosa a oral de forma inmediata, sin necesidad de ajustar el esquema terapéutico¹⁴. Estas características han favorecido su uso en la práctica clínica pero de igual forma han fomentado su uso excesivo e inadecuado generando un aumento en la resistencia bacteriana²¹.

Otro factor que ha fomentado el uso excesivo de FQs es la inclusión de estos antibióticos en guías clínicas para tratar Neumonía Adquirida en la Comunidad (NAC), tal como la elaborada por la *American Thoracic Society*²². Esta inclusión se debe principalmente al incremento en este país de la resistencia de *Streptococcus pneumoniae* a antibióticos usados tradicionalmente como los beta-lactámicos y macrólidos, sin embargo, diversos autores hacen hincapié en utilizar las FQs de forma juiciosa para conservar su efectividad^{23,24}.

Dado los antecedentes expuestos, para fomentar el uso racional de FQs, el presente estudio tuvo como propósito recomendar tratamientos alternativos al uso de FQ en NAC y evaluar el uso actual de FQs en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Clínico de la Universidad de Chile.

OBJETIVOS

Objetivo general

Evaluar el uso de fluoroquinolonas en el Servicio de Medicina Interna y recomendar tratamientos para neumonía adquirida en la comunidad.

Objetivos específicos

- Elaborar recomendaciones con alternativas de tratamiento antibióticos para NAC.
- Caracterizar a los pacientes que reciben FQs durante su hospitalización en el Servicio de Medicina Interna.
- Describir el uso de FQs según tipo de antibiótico utilizado.
- Determinar el resultado clínico de los tratamientos iniciados con FQs.

METODOLOGÍA

I. Tipo de estudio

La presente investigación corresponde a un estudio observacional prospectivo, con seguimiento intensivo del tratamiento antibiótico en pacientes que ingresaron al Servicio de Medicina Interna del Hospital Clínico de la Universidad de Chile durante el período julio-agosto del 2014.

Cabe destacar que este es un hospital de alta complejidad que cuenta con 614 camas para la totalidad de servicios, de las cuales 27 corresponden al Servicio de Medicina Interna. Por lo tanto, es el servicio no crítico con el mayor número de camas del hospital. También, es importante mencionar que dentro del arsenal farmacoterapéutico del hospital existen solo 2 FQs: ciprofloxacino y levofloxacino, las que se incluyeron en este estudio.

Los pacientes cumplieron con los siguientes criterios de selección:

a) Criterios de inclusión:

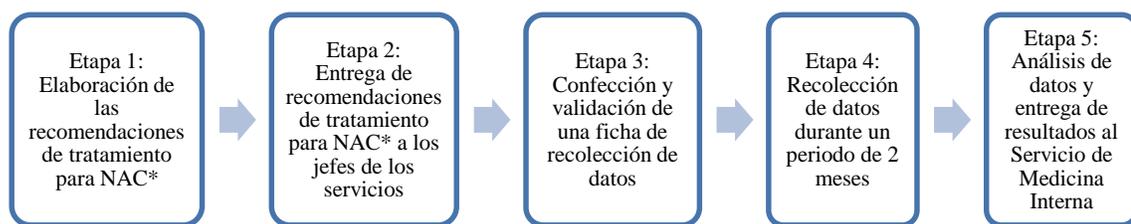
- Pacientes de ambos sexos
- Mayores de 18 años
- Hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna que recibieron tratamiento parenteral u oral con FQs incluidas en el arsenal farmacoterapéutico del hospital.

b) Criterios de exclusión:

- Pacientes que ingresaron y egresaron simultáneamente del Servicio de Medicina Interna los fines de semana y festivos.

II. Diseño del estudio

El estudio se realizó en 5 etapas representadas en la Figura 1.



*NAC: Neumonía Adquirida en la Comunidad

Figura 2. Etapas del estudio de evaluación de uso de fluoroquinolonas y de recomendaciones de tratamiento para neumonía adquirida en la comunidad

Debido al diseño del estudio, se requirió aprobación del Comité Ético-Científico del Hospital Clínico de la Universidad de Chile para revisar la información contenida en la ficha clínica electrónica TiCares®, sin embargo como no se incluían intervenciones directas a los pacientes ni al equipo clínico en cuanto al uso de antibióticos, no se requirió uso de consentimiento informado. Cabe destacar que para resguardar la confidencialidad de los datos de los pacientes incluidos en el estudio se utilizó un sistema de codificación en la ficha de recolección de datos.

Etapa 1: Elaboración de las recomendaciones de tratamiento para neumonía adquirida en la comunidad

Con el objeto de orientar la búsqueda e identificar las distintas alternativas terapéuticas utilizadas en NAC, se realizó una revisión de las guías clínicas elaboradas durante los últimos quince años por reconocidas sociedades de Estados Unidos y Europa tales como, la *Infectious Diseases Society of America*, la *American Thoracic Society* y la *British Thoracic Society*. Además, se revisaron los Lineamientos para el tratamiento antimicrobiano inicial basado en la evidencia local del Grupo de Trabajo de Sudamérica (ConsenSur II) publicados el año 2010 y la Guía Clínica AUGE de neumonía adquirida en la comunidad en adultos de 65 años y más publicada el año 2011 en Chile.

Para obtener información que avalara el uso de las distintas alternativas terapéuticas encontradas en las guías clínicas, se llevó a cabo una revisión de la literatura científica.

Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda exhaustiva en las base de datos PubMed y LILACS en mayo de 2014, con el fin de identificar aquellos artículos relacionados con el tratamiento de la NAC, la etiología de dicha infección en Chile y los patrones de susceptibilidad bacteriana.

Las palabras clave utilizadas fueron *community acquired pneumonia, adult* (MesH), *levofloxacin* (MesH), *macrolides* (MesH), *beta-lactam* (MesH).

La estrategia de búsqueda utilizada fue la siguiente:

- *(community acquired pneumonia)AND (Adult [MesH]) AND (levofloxacin [MesH])*
- *(community acquired pneumonia)AND (Adult [MesH]) AND (macrolides [MesH])*
- *(community acquired pneumonia)AND (Adult [MesH]) AND (beta-lactam [MesH])*
- *(community acquired pneumonia)AND (Chile)*

Inicialmente en PubMed se obtuvieron 1127 estudios pertinentes al tema objeto de la búsqueda y en LILAC 369 estudios.

Posteriormente, la búsqueda se ajustó a los siguientes límites:

- Artículos en los que el texto completo estuviera disponible.
- Escritos en inglés o español.
- Investigaciones realizadas en humanos.
- Estudios publicados desde el año 2000 a la fecha.

Luego de aplicados estos criterios el total de artículos iniciales quedó reducido a 735 en PubMed y a 156 en LILACS.

Criterios de inclusión/exclusión

La búsqueda se restringió a estudios publicados desde el año 2000 que midieran cura clínica, mortalidad y/o éxito microbiológico en pacientes adultos

hospitalizados en sala o en Unidades de Cuidados Intensivos. Además, la revisión se enfocó en trabajos que presentaron un elevado nivel de evidencia como meta-análisis, revisiones sistemáticas, *reviews* y estudios clínicos controlados. Resúmenes no publicados en su totalidad no fueron considerados.

Etapas 2: Entrega de las recomendaciones de tratamiento para NAC a los jefes de los distintos servicios

Las recomendaciones de tratamiento se entregaron en formato papel a los jefes de los distintos servicios del Hospital Clínico de la Universidad de Chile, a quienes se les dio un plazo de 2 semanas para enviar comentarios, sugerencias u objeciones respecto a las alternativas de tratamiento. Posteriormente, se realizó una presentación oral de las recomendaciones a los médicos del Servicio de Medicina Interna y de la Unidad de Cuidados Intensivo (Anexo I).

Etapas 3: Confección y validación de ficha de recolección de datos

Con el propósito de reunir la información de cada paciente se confeccionó una ficha de recolección de datos (Anexo II) la que se dividió en tres ítems.

1) Datos del paciente: En este apartado se agruparon antecedentes generales del paciente como edad, sexo, peso, talla, alergias a antibióticos, antecedentes mórbidos y presencia de factores de riesgo para resistencia bacteriana descritos previamente en la literatura tales como, uso previo de antibióticos,

hospitalizaciones (3 meses previos), y tratamientos inmunosupresores o infección con el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH)²⁵⁻²⁷.

2) Esquema antibiótico: En esta sección se consignaron datos relacionados al antibiótico prescrito, es decir diagnóstico e indicación de uso para FQ, motivo de suspensión de tratamiento, además de los siguientes parámetros definidos como:

❖ **Esquema de tratamiento**

- Monoterapia: prescripción conformada por solo un antibiótico para tratar la patología.
- Terapia combinada: prescripción conformada por 2 o más antibióticos para tratar la patología.

❖ **Tipo de tratamiento**

- Empírico: inicio y término de tratamiento antibiótico sin germen aislado.
- Empírico/Microbiológico: comienzo de tratamiento antibiótico empírico con posterior ajuste al agente etiológico aislado.
- Microbiológico: inicio y término de tratamiento antibiótico con germen susceptible identificado.

❖ Escalación y descalación

- Escalación: Cambio en la terapia o adición de un antibiótico logrando un mayor espectro de acción.
- Descalación: Cambio de la terapia antibiótica empírica de amplio espectro, por una de un espectro más estrecho. Es decir, ya sea cambiando el agente antimicrobiano, interrumpiendo una combinación o ambos, de acuerdo a los resultados del cultivo o las condiciones clínicas.

3) Exámenes: En este apartado se reunieron datos extraídos de exámenes físicos y de laboratorio, es decir temperatura corporal, Proteína C reactiva (PCR), Procalcitonina (PCT), recuento de leucocitos, cultivos, panel viral y antígenos urinarios. Esta información se utilizó para precisar el origen microbiológico de la infección y el éxito de la terapia.

El resultado del tratamiento antibiótico se determinó utilizando el concepto de cura clínica, definido como cumplimiento de 2 o más de los siguientes criterios:

- Disminución de los parámetros inflamatorios tales como PCR, PCT y leucocitos
- Ausencia de fiebre en las últimas 48 horas
- Disminución de síntomas

La disminución de síntomas se estableció según la evolución clínica consignada por el médico tratante en la ficha clínica del paciente.

Etapas 4: Recolección de datos durante un periodo de 2 meses

Durante este periodo se revisaron diariamente las indicaciones farmacológicas consignadas en la ficha clínica electrónica TiCares® de todos los pacientes hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna. Si el paciente cumplía con los criterios de selección se incluían en el estudio, se le asignaba un código y se completaba la ficha de recolección de datos. Posteriormente, se realizó seguimiento del paciente en cuanto a síntomas, parámetros inflamatorios e indicaciones hasta que finalizó el tratamiento con FQ o egresó del servicio.

Etapas 5: Análisis de datos y entrega de resultados

La información obtenida fue codificada e ingresada a una base de datos utilizando el programa Microsoft Office Excel 2010.

Con los datos obtenidos se procedió a efectuar un análisis para caracterizar a los pacientes y la terapia antimicrobiana recibida. Utilizando estadística descriptiva, las variables cualitativas se informaron como frecuencias y porcentajes, y las variables cuantitativas continuas se presentaron como promedio y desviación estándar.

Los resultados del estudio se entregaron mediante una carta en formato de papel (Anexo III) al jefe del Servicio de Medicina Interna al finalizar el internado.

RESULTADOS

a) **Elaboración de las recomendaciones de tratamiento para neumonía adquirida en la comunidad**

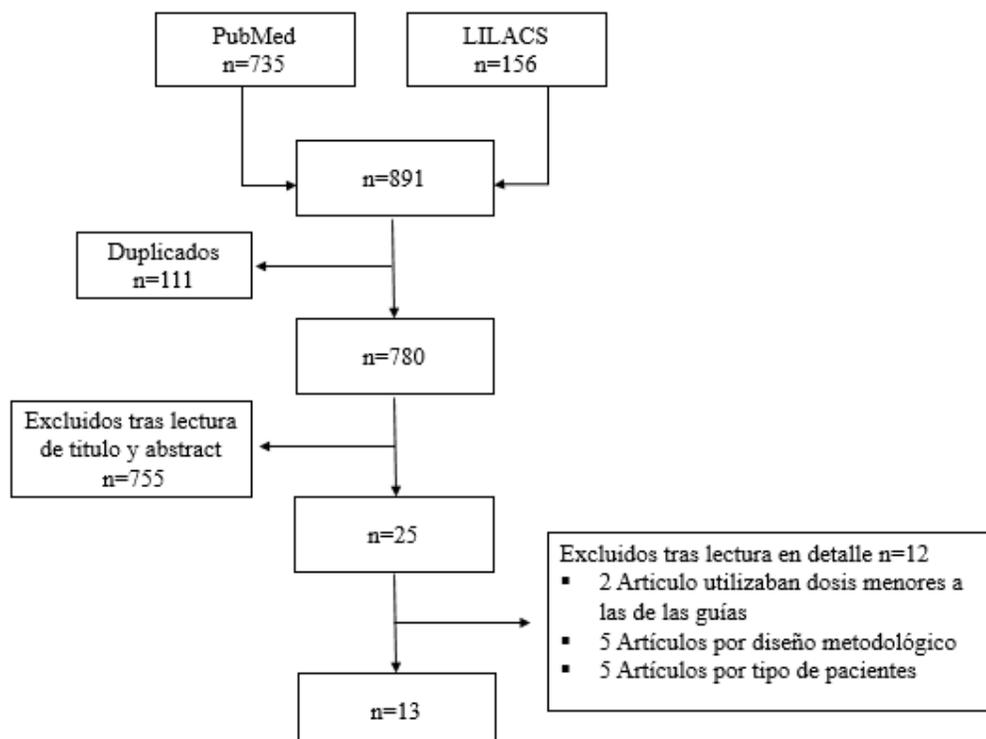
Revisión Guías clínicas

En general, al comparar las diversas guías clínicas destaca que para un paciente ambulatorio con NAC y con comorbilidades se recomienda un único agente antibiótico beta-lactámico con un inhibidor de beta-lactamasas, o en asociación con un macrólido o una FQ. Mientras que para el paciente hospitalizado con NAC en una unidad de menor complejidad que la Unidad de Cuidados Intensivos, las primeras alternativas de tratamiento fueron un antibiótico beta-lactámico con un inhibidor de beta-lactamasas, en asociación con un macrólido o una FQ. Para pacientes severos, hospitalizados en Unidad de Cuidados Intensivos, las guías clínicas coincidían en preferir regímenes de asociaciones entre beta-lactámico con inhibidor de beta-lactamasas y macrólidos.

Revisión de la literatura científica

Durante la búsqueda en la literatura científica se encontraron 891 artículos. De estos 735 se encontraron en PubMed y 156 en LILACS. Se descartaron 111 duplicados, 727 por título y 28 por *abstract*. De los restantes, luego de ser leídos en detalle, se excluyeron 12 artículos, por lo tanto finalmente se utilizaron 13 artículos. En la Figura 2 se detalla la selección de los artículos.

Figura 2. Selección de artículos para la elaboración de recomendaciones de tratamiento para neumonía adquirida en la comunidad



Posterior a la lectura de los artículos, se extrajeron datos y figuras que respaldaran el uso de antibióticos beta-lactámicos y macrólidos en NAC. Con esta información se formuló el documento denominado “Recomendaciones de tratamiento para neumonía adquirida en la comunidad” (Anexo IV). En este documento se sintetizó la información de las guías clínicas, se presentaron las alternativas de tratamiento junto con la evidencia científica que avala su uso y se expuso información relacionada a los riesgos asociados al uso de FQs.

En relación a las alternativas de tratamiento, estas se crearon en base a la gravedad de los pacientes, es decir, paciente con NAC leve, moderada, severa con y sin riesgo de infección por *Pseudomonas aeruginosa*. A modo de ejemplo, en la Figura 3 se muestra la recomendación de tratamiento para paciente con NAC leve.

Figura 3. Recomendaciones de tratamiento para paciente con neumonía adquirida en la comunidad leve.

PACIENTE CON NAC LEVE CURB-65:0-1 (<3% mortalidad):

1° Alternativa de tratamiento:			Nivel de evidencia
Amoxicilina/ácido clavulánico v.o*	875/125 mg cada 12 horas	Por 5 a 7 días	I
2° Alternativa de tratamiento:			
Claritromicina v.o* ¹	500 mg cada 12 horas.	Por 5 a 7 días	IVb
3° Alternativa de tratamiento			
Levofloxacino v.o /e.v*	500-750 mg cada 24 horas	Por 5 a 7 días	I

*Medicamento que requiere ajuste de dosis según clearance de creatinina

¹ azitromicina]500 mg cada 24 horas v.o podría ser una alternativa de tratamiento a la claritromicina.

b) Características de los pacientes

Durante el periodo de estudio se realizó seguimiento a 46 pacientes, de los cuales 35 utilizaron levofloxacin y 11 utilizaron ciprofloxacino. En la Tabla 1 se observa que el promedio de edad fue $60,5 \pm 18,6$ años y el promedio de comorbilidades por paciente fue $2,8 \pm 1,5$; representando la Hipertensión arterial la comorbilidad de mayor frecuencia.

En el análisis de comorbilidades según tipo de FQ administrada se observó que las patologías respiratorias ocuparon el segundo lugar de frecuencia en los pacientes que utilizaron levofloxacin en cambio, los pacientes que usaron ciprofloxacino presentaron en segundo lugar Diabetes mellitus.

En cuanto a la identificación de factores de riesgo de resistencia bacteriana se constató que 13 pacientes tratados con levofloxacin tenían antecedentes de uso previo de antibióticos, así como 3 pacientes que utilizaron ciprofloxacino tenían antecedentes de hospitalizaciones anteriores.

El promedio de días de hospitalización para el total de pacientes en el Servicio de Medicina Interna fue $5,3 \pm 3,9$ días, en tanto, para los pacientes que utilizaron levofloxacin este valor alcanzó $5,0 \pm 3,7$ días y para los que usaron ciprofloxacino $6,4 \pm 4,6$ días.

Tabla 1. Caracterización de los pacientes según tipo de fluoroquinolona.

Característica	Ciprofloxacino N° pacientes (n=11)	Levofloxacino N° pacientes (n=35)	Total N° pacientes (%) (n=46)
Pacientes			
Total	11	35	46 (100)
Edad ($\bar{X} \pm$ D.E.)	62,1 \pm 17,3	60,0 \pm 19,3	60, 5 \pm 18,6
Sexo			
Mujer	7	16	23 (50,0)
Hombre	4	19	23 (50,0)
Comorbilidades			
Pacientes con comorbilidades	9	29	38 (82,6)
Promedio comorbilidades por paciente ($\bar{X} \pm$ D.E.)	3,0 \pm 1,4	2,7 \pm 1,6	2,8 \pm 1,5
Índice de Comorbilidades de Charlson ($\bar{X} \pm$ D.E.)	2,4 \pm 2,3	1,7 \pm 2,2	1,8 \pm 2,2
Hipertensión arterial	7	18	25 (54,3)
Patología respiratoria	1	11	12 (26,1)
Diabetes mellitus	5	6	11 (23,9)
Patología cardíaca	1	7	8 (17,4)
Enfermedad hepática	2	1	3 (6,5)
Enfermedad renal	-	2	2 (4,3)
Otras	6	20	26 (56,5)
Alergias a antibióticos			
Sin antecedentes de alergia	9	31	40 (87,0)
Alergia a Penicilinas	-	2	2 (4,3)
Alergia a Vancomicina	-	1	1 (2,2)
Otras alergias	2	1	3 (6,5)
Factores de riesgo para RB			
Tratamiento antibiótico previo	2	13	15 (32,6)
Inmunosupresión	-	8	8 (17,4)
Hospitalizaciones previas	3	1	4 (8,7)
Días de hospitalización en SMI ($\bar{X} \pm$ D.E.)	6,4 \pm 4,6	5,0 \pm 3,7	5,3 \pm 3,9

\bar{X} = promedio; D.E.= desviación estándar; RB= resistencia bacteriana; SMI= Servicio de Medicina Interna;

c) Características del uso de Fluoroquinolonas

Como se puede apreciar en la Tabla 2 la vía oral fue preferida para iniciar tratamiento con FQs, además se muestra que la totalidad de tratamientos con ciprofloxacino se iniciaron por esta vía. También es importante destacar que 9 pacientes que iniciaron levofloxacino por vía intravenosa cambiaron a administración oral durante el tratamiento, permitiendo de esta forma que el 84,7% de los tratamientos con FQs finalizaran por vía oral.

En relación al esquema de tratamiento se evidenció que 8 de los pacientes usuarios de levofloxacino iniciaron tratamiento combinado, siendo ceftriaxona el antibiótico adicionado en todos los casos. Además vale la pena señalar que 7 de los 8 tratamientos iniciados de forma combinada posteriormente se modificaron a monoterapia, representando estos los 7 casos de descalación mostrados en la Tabla 2.

De los datos obtenidos se destaca que 31 de los 35 tratamientos realizados con levofloxacino se iniciaron de forma empírica y que en 2 de estos casos se logró aislar posteriormente un microorganismo patógeno. En contraste con levofloxacino, en el caso de ciprofloxacino más de la mitad de los tratamientos fueron microbiológicos, sin embargo se debe señalar que 6 de los tratamientos se iniciaron como segundo esquema de tratamiento, es decir luego de conocer los resultados de los cultivos microbiológicos.

Al agrupar los pacientes por foco de infección evidenciaron que levofloxacino se utilizó en infecciones de foco respiratorio en todos los casos estudiados. Por otro lado con ciprofloxacino se identificaron infecciones de foco genitourinario y abdominal.

En la Tabla 3 se presentan los diagnósticos de los pacientes tratados con FQs, destacándose que 15 de los 35 pacientes usuarios de levofloxacino presentaron sepsis de foco pulmonar y 10 NAC. Además se señala que 2 de los 11 pacientes usuarios de ciprofloxacino lo utilizaron para prevenir casos de peritonitis bacteriana espontánea, es decir tuvo solo fines profilácticos.

Tabla 2. Caracterización de uso de fluoroquinolonas según tipo de antibiótico.

Característica	Ciprofloxacino N° pacientes (n=11)	Levofloxacino N° pacientes (n=35)	Total N° pacientes (%) (n=46)
Dosis inicial			
500 mg cada 12 horas	9	-	9 (17,4)
500 mg cada 24 horas	2	25	27 (58,7)
750 mg cada 24 horas	-	10	10 (21,7)
Vía de administración inicial			
Oral	11	19	30 (65,2)
Intravenosa	-	16	16 (34,8)
Días de tratamiento ($\bar{X} \pm D.E.$)	7,2 \pm 8,2	8,0 \pm 2,9	8,2 \pm 4,6
Esquema de tratamiento inicial			
Monoterapia	10	27	37 (80,4)
Terapia combinada	1	8	9 (19,6)
Ajuste de terapia			
Escalación	-	1	1 (2,2)
Descalación	-	7	7 (15,2)
Tipo de tratamiento			
Empírico	5	29	34 (73,9)
Empírico/microbiológico	-	2	2 (4,3)
Microbiológico	6	4	10 (21,7)
Aislamiento de Microorganismo			
Si	6	6	12 (26,1)
No	5	29	34 (73,9)
Origen Infección			
Bacteriana	6	3	9 (19,6)
Viral	-	5	5 (10,9)
Mixto	-	3	3 (6,5)
Desconocido	3	24	27 (58,7)

N°= número; mg= miligramos; \bar{X} = promedio; D.E.= desviación estándar

Tabla 3. Clasificación de pacientes por diagnóstico según tipo de fluoroquinolona.

Diagnóstico	Ciprofloxacino N° pacientes (n=11)	Levofloxacino N° pacientes (n=35)	Total N° pacientes (%) (n=46)
Sepsis			
foco pulmonar	-	15	15 (32,6)
foco genitourinario	3	-	3 (6,5)
foco abdominal	1	-	1 (2,2)
Sepsis severa			
foco pulmonar	-	2	2 (4,3)
foco genitourinario	2	-	2 (4,3)
foco abdominal	1	-	1 (2,2)
NAC	-	10	10 (21,7)
Shock séptico	-	4	4 (8,7)
EPOC exacerbado	-	3	3 (5,5)
Profilaxis PBE	2	-	2 (4,3)
Enterocolitis	1	-	1 (2,2)
Diarrea prolongada	1	-	1 (2,2)
Bronquitis aguda	-	1	1 (2,2)

N°= número; NAC= neumonía adquirida en la comunidad; EPOC= enfermedad pulmonar obstructiva crónica; PBE= peritonitis bacteriana espontánea

En cuanto a los exámenes de laboratorio se encontró que a 42 de los 44 pacientes con diagnóstico de infección se les realizó al menos un cultivo microbiológico o examen en el foco de infección. También se puede observar en la Tabla 4 que para los pacientes usuarios de levofloxacino el examen más realizado fue el panel respiratorio (31 de 35 pacientes) y para los usuarios de ciprofloxacino el urocultivo.

A partir de los resultados de los cultivos microbiológicos y otros exámenes, se identificaron 6 bacterias y 8 virus en los pacientes tratados con levofloxacino. Las bacterias correspondieron a *Streptococcus pneumoniae* en el total de los casos en tanto que, de los virus 7 correspondieron a Virus Influenza A y 1 a Virus Sincicial Respiratorio. En el caso de ciprofloxacino en 6 cultivos hubo desarrollo bacteriano, clasificándose 4 de

estas como *Escherichia coli*, 1 como *Staphylococcus aureus* y 1 como *Klebsiella pneumoniae*.

Tabla 4. Exámenes realizados para identificar el origen de la infección según tipo de fluoroquinolona

Examen	Ciprofloxacino		Levofloxacino		Total	
	Nº pacientes que se le realizó el examen	Nº pacientes con resultados positivo	Nº pacientes que se le realizó el examen	Nº pacientes con resultados positivo	Nº pacientes que se le realizó el examen (%)	Nº pacientes con resultados positivo (%)
Panel respiratorio	4	-	31	4	35 (76,1)	5 (10,9)
Antígeno urinario <i>L. pneumophila</i>	2	-	30	-	31 (67,4)	-
Hemocultivo	7	1	26	1	33 (71,7)	2 (4,3)
Antígeno urinario <i>S. pneumoniae</i>	2	-	27	5	28 (60,9)	5 (10,9)
Urocultivo	9	5	25	2	34 (73,9)	8 (17,4)
PCR Virus Influenza A	1	-	15	5	16 (34,8)	4 (8,7)
Coprocultivo	1	-	4	1	5 (10,9)	3 (6,3)
Cultivo corriente	-	-	4	-	4 (8,7)	-
Baciloscopia Ziehl-Neelsen	-	-	4	-	4 (8,7)	-
Multiplex viral	-	-	2	-	3 (6,5)	-
Cultivo de Koch	-	-	2	-	2 (4,3)	-
PCR <i>Clostridium Difficile</i>	2	-	2	1	4 (8,7)	1 (2,2)
PCR <i>Pneumocystis jiroveci</i>	-	-	2	1	2 (4,3)	1 (2,2)

Nº= número; *L. pneumophila*= *Legionella pneumophila*; *S. pneumoniae*= *Streptococcus pneumoniae*; PCR= Reacción en cadena de la polimerasa (en inglés, polymerase chain reaction)

d) Resultados clínicos de los tratamientos iniciados con Fluoroquinolonas

En este estudio en 43 pacientes se estableció la cura clínica y en 1 no se obtuvieron resultados clínicos favorables. Para los 2 tratamientos restantes no se establecieron resultados clínicos puesto que el antibiótico fue usado de forma profiláctica.

En el análisis por tipo de FQ se constató que 34 pacientes tratados con levofloxacin alcanzaron la cura clínica y 1 paciente no logró los objetivos terapéuticos. En este caso el equipo médico consignó una evolución tórpida en la ficha clínica la cual requirió escalar en el esquema antibiótico. Posterior al cambio terapéutico el paciente permaneció un día en el Servicio de Medicina Interna y fue trasladado a otro servicio, por lo tanto no se continuó con el seguimiento.

En cuanto a los pacientes que utilizaron ciprofloxacino 9 lograron la cura clínica, en los 2 restantes no se establecieron resultados del tratamiento puesto que el antibiótico fue usado con fines profilácticos. Con este antibiótico no se registraron casos de falla clínica.

Tabla 5. Resultados clínicos de los tratamientos según tipo de fluoroquinolona.

Criterio	Ciprofloxacino N° pacientes (n=11)	Levofloxacin N° pacientes (n=35)	Total N° pacientes (%) (n=46)
Cura clínica	9	34	43 (93,5)
Falla tratamiento	-	1	1 (2,2)
No aplica	2	-	2 (4,3)

N°= número

DISCUSIÓN

En el presente estudio se caracterizó el uso de FQs en un Servicio de Medicina Interna, siendo la primera investigación realizada en Chile que aborda éste tema. Si bien existen estudios sobre el consumo²⁸ y la calidad de uso de antibióticos²⁹, estos se han desarrollado en Unidades de Cuidados Intensivos donde no se consideró el uso de levofloxacino, por ende no hay datos a la fecha que describan tanto el uso de ciprofloxacino como de levofloxacino en unidades no críticas.

Un trabajo presentado por Puerta et al.³⁰ en la Sociedad Gallega de Medicina Interna el año 2006, acerca de la utilización de levofloxacino en un Servicio de Medicina Interna, mostró que durante los 5 meses de mediciones, en promedio 8 pacientes por mes, recibieron tratamiento con este antibiótico. Por otro lado en la presente investigación se pesquisaron en promedio 17,5 pacientes por mes utilizando levofloxacino, cifra que indicaría que existe una mayor utilización de este antibiótico en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Clínico de la Universidad de Chile. Sin embargo, pese a que este valor podría estar sobreestimado por el aumento de las infecciones respiratorias en la época en que se reclutaron los pacientes en ambos estudios, no se cuenta con información de las características del hospital donde se realizó el estudio mencionado, por lo tanto no se puede hacer una comparación directa entre ambos resultados.

De acuerdo al estudio desarrollado por Castells et. al,³¹ en el área general del Hospital Universitario Vall d'Hebron durante un año, el 52,6% de los pacientes que utilizaron

levofloxacino presentaba antecedentes de alergia a antibióticos beta-lactámicos por lo que el uso de levofloxacino se planteó como alternativa a antibióticos convencionalmente usados en neumonía. En contraste con lo evidenciado en el estudio antes mencionado, en la presente investigación solo 2 de los 35 pacientes que usaron levofloxacino presentaban antecedentes de alergia a beta-lactámicos, por lo tanto, en estos pacientes se podrían haber utilizado tratamiento tales como los planteados en la *Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections*³² desarrollada y publicada por la *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* el año 2011, donde se indica que para pacientes hospitalizados en sala con diagnósticos de NAC, exacerbación de enfermedad pulmonar obstructiva (EPOC) o bronquiectasia, utilizar una aminopenicilina o aminopenicilina con inhibidor de betalactamasa ± un macrólido, es una opción adecuada. Es importante mencionar que en las últimas décadas ha existido un escaso desarrollo de nuevos antibióticos, de ahí el hecho de fomentar el uso de antibióticos tradicionales y proteger la eficacia de alternativas más nuevas como levofloxacino^{33,34}.

En el presente estudio se constató que 13 pacientes tratados con levofloxacino recibieron tratamiento antibiótico dentro de los 3 meses previos a ser incluidos en esta investigación, lo que representa un factor de riesgo para resistencia bacteriana³⁵ que debe ser considerado para el éxito de la terapia. Varios estudios internacionales han demostrado la asociación entre el aumento del uso de antibióticos y el aumento de la resistencia de cepas de *Streptococcus pneumoniae*³⁶⁻³⁸, uno de los principales patógenos responsables de las infecciones en que se utiliza levofloxacino. Otros estudios han mostrado que las infecciones causadas por cepas resistentes aumentan la morbi-mortalidad³⁹⁻⁴¹. En base a

lo anterior, utilizar levofloxacino en pacientes que usaron previamente un antibiótico, considerando que presentan un factor de riesgo para resistencia bacteriana, sería una decisión adecuada, ya que levofloxacino ha mostrado ser eficaz tanto en infecciones por cepas sensibles como resistentes a macrólidos y/o beta-lactámicos⁴².

Respecto a las comorbilidades observadas, se consideró importante destacar el uso de ciprofloxacino y levofloxacino en personas con Diabetes mellitus, ya que revisiones y reportes de casos han mostrado alteraciones relevantes en los valores de glicemia en pacientes que utilizaron FQs^{43,44}. En consecuencia, en estos pacientes se podría sugerir monitorear los valores de glicemia durante el tratamiento o considerar el uso de antibióticos más seguros cuando estos se encuentren disponibles.

En relación a los pacientes con patología cardíaca y enfermedad renal que utilizan FQs, en la literatura se ha descrito un mayor riesgo de prolongación del intervalo QT, por lo tanto en estos pacientes se recomienda utilizar alternativas terapéuticas. En caso que esto no sea posible, se sugiere realizar ajuste de dosis cuando haya disminución de la función renal y monitorizar de cerca el tratamiento con un electrocardiograma^{45,46}.

En esta investigación se constató que la vía de administración oral fue la más utilizada. En el caso de ciprofloxacino la totalidad de los pacientes iniciaron tratamiento por vía oral, en tanto que con levofloxacino, el 80% de los pacientes usó esta vía para completar tratamiento. Estos resultados concuerdan con la investigaciones desarrolladas por Castells

et al.³¹ y por Puerta et al.³⁰ que dieron cuenta que el 79,4% y el 90% de los pacientes, respectivamente, terminaron tratamiento con levofloxacino por vía oral.

El hecho de que el total de tratamientos con ciprofloxacino comenzaran por vía oral podría ser explicado porque 6 de los 9 pacientes con diagnóstico de infección habían recibido previamente tratamiento antibiótico de amplio espectro, por lo tanto es probable que presentaran un alto grado de estabilidad al iniciar el tratamiento con ciprofloxacino. Para el caso de levofloxacino, la excelente biodisponibilidad de la presentación oral facilita el cambio de la administración intravenosa a oral, puesto que para realizar el traslape no se requiere ningún ajuste en el esquema terapéutico⁴⁷.

El uso de antibióticos por vía oral y el cambio temprano de administración intravenosa a oral, han demostrado ser prácticas ventajosas ya que, por un lado disminuyen el riesgo de infecciones asociadas a las vías intravenosas, por otro lado posibilitan el alta hospitalaria temprana, reduciendo así consigo el riesgo de contraer infecciones nosocomiales y el costo de las terapias. También disminuyen el tiempo empleado por el personal de salud en la preparación y administración de las formulas intravenosas⁴⁸⁻⁵⁰. Por lo tanto, estas 2 acciones generan beneficios a distintos niveles tanto para los pacientes, los proveedores de la atención de salud como para la salud pública en general.

Debido a lo conveniente del uso de la vía oral se sugiere mantener y/o fomentar las terapias orales con FQs. Si bien el principal riesgo de utilizar esta vía es la falla terapéutica, en este estudio se observó que solo 1 tratamiento falló con FQ, aun cuando la vía oral se

utilizó en el 84,7% de los pacientes. Sin embargo, se debe hacer énfasis en establecer y estandarizar los criterios que determinen el cambio de vía intravenosa a oral para minimizar el riesgo de falla terapéutica.

En los últimos años los expertos han propuestos nuevos esquemas terapéuticos para el uso de antibióticos, puesto que aumentar las dosis y disminuir los días de tratamiento se ha asociado con una reducción de los efectos adversos, mejor cumplimiento de la terapia y disminución de la resistencia bacteriana^{51,52}. En el caso de las FQs, el uso de esquemas cortos presenta fundamentos adicionales puesto que estos antibióticos han mostrado tener efecto bactericida dependiente de la concentración⁵³, es decir, mientras mayor concentración plasmática del fármaco, mayor es la velocidad y la extensión de la actividad bactericida⁵⁴.

En el sentido de lo descrito anteriormente, diversos autores realizaron estudios utilizando esquemas cortos de levofloxacino (750 mg diarios por 5 días) los cuales mostraron eficacia clínica y seguridad en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad⁵³, sinusitis bacteriana aguda⁵⁵, infección del tracto urinario complicada y pielonefritis aguda⁵⁶. En esta misma línea, un estudio realizado por File et al⁵⁷ evidenció que al utilizar el esquema corto por vía intravenosa el tiempo empleado en la conversión a vía oral es menor en relación al esquema tradicional (2,75 v/s 2,35 días), sugiriendo que utilizar los esquemas cortos resultaría en una disminución en el costo de la terapia.

Según lo expuesto y lo evidenciado en la presente investigación, la dosis diaria de 500 mg de levofloxacinó frecuentemente utilizada en el Servicio de Medicina Interna para tratar infecciones de foco respiratorio, podría tener efectos económicos negativos. Además, este esquema no contribuiría con la contención de la resistencia bacteriana, por lo tanto sugerir modificaciones en los esquemas terapéuticos es una estrategia que teóricamente tendría beneficios tanto para el paciente como para la salud pública.

Pese a que siempre es deseable conocer el agente causal de las infecciones a fin de mejorar la calidad del tratamiento y reducir el uso innecesario de antibióticos de amplio espectro, las limitaciones en las técnicas utilizadas para identificar patógenos en infecciones respiratoria (baja sensibilidad y dependencia de la calidad de la muestra)⁵⁸ impiden conocer el origen de estas infecciones por lo que con frecuencia se debe recurrir al uso de tratamientos empíricos.

Debido a los altos niveles de uso empírico de antibióticos para tratar las NAC junto con que en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile no existían protocolos ni directrices para tratar esta patología, a la fecha de realización de este estudio, las recomendaciones de tratamiento vinieron a dar respuesta a dos cuestiones fundamentales que se deben considerar en el tratamiento de las infecciones bacterianas tales como, contar con alternativas terapéuticas efectivas y seguras y por otro lado que los esquemas terapéuticos utilizados contribuyan a la contención del aumento de la resistencia bacteriana.

En relación a la elaboración de las recomendaciones de tratamiento, la principal dificultad para formular los esquemas terapéuticos, fue la escasa información de los patrones de sensibilidad bacteriana a nivel nacional. La obtención de estos datos es esencial para orientar los esquemas de tratamientos empíricos y evitar las fallas terapéuticas asociadas a altos niveles de resistencia. Por lo tanto, se debe insistir en fomentar y contribuir a la recopilación de dicha información dado que es fundamental para mejorar y actualizar los esquemas terapéuticos empíricos, minimizando las posibilidades de falla terapéutica asociadas a resistencia bacteriana.

Las recomendaciones elaboradas contemplaron el uso de antibióticos que no se encontraban disponibles en el arsenal terapéutico del hospital, tales como claritromicina oral y endovenosa y ampicilina/sulbactam endovenoso. Esta situación derivó en la solicitud de incorporación de estos antibióticos al arsenal farmacoterapéutico del hospital, lo cual fue realizado por el equipo médico de infectología. El organismo responsable de evaluar esta solicitud fue el Comité de Farmacia del Hospital, cuyos integrantes, en vista de la evidencia científica presentada que avala el uso de estos antibióticos y los posibles beneficios a los patrones de sensibilidad bacteriana local, accedieron a gestionar la compra.

El hecho de gestionar la compra de estos nuevos antibióticos trajo como consecuencia que las recomendaciones no pudieran ser difundidas hasta que se encontraran disponibles los antibióticos para el uso, por lo tanto, debido a que al momento de finalizar el internado aún no se contaba con los antibióticos, solo fue posible presentar los nuevos esquema de

tratamiento a los médicos del Servicio de Medicina Interna y al equipo médico de la Unidad de Cuidados Intensivos con el fin de conocer su opinión.

En relación a las recomendaciones realizadas, es importante destacar que estas contemplan el uso de antibióticos alternativos a las FQs, es decir b-lactámicos y macrólidos. Pese a esto, en ocasiones se hace necesaria la utilización de FQs por lo tanto, optimizar estas terapias con la información proporcionada por la evaluación de uso es una acción complementaria que contribuye a racionalizar del uso de antibióticos.

La principal limitación encontrada en la evaluación del uso de FQs fue el acotado tiempo de medición que no permitió observar las fluctuaciones y tendencias de uso de estas durante los distintos meses y épocas del año.

Futuras investigaciones podrían indagar sobre el uso de FQs en distintos servicios hospitalarios por un periodo prolongado de tiempo. Esto permitiría caracterizar el uso de estos antibióticos en patologías distintas a las pesquisadas en este estudio y observar las fluctuaciones de uso durante las distintas épocas del año.

En relación a las recomendaciones de tratamiento, futuros trabajos podrían contemplar propuestas de tratamiento para distintas patologías, además de realizar mediciones en los patrones de susceptibilidad para conocer el impacto de las medidas adoptadas.

A pesar de las limitaciones, este trabajo proporciona información útil acerca de los patrones de utilización de FQs y entrega directrices de uso de antibióticos en una patología

de alta incidencia como la NAC, por lo tanto permite optimizar las terapias farmacológicas y contribuir con la contención de la resistencia bacteriana.

CONCLUSIONES

La revisión de las guías clínicas y la literatura científica permitió realizar recomendaciones de tratamientos alternativos al uso de FQs en NAC.

Las alternativas de tratamiento plantean principalmente el uso de antibióticos beta-lactámicos y macrólidos, ya que para estos antibióticos se encontró información que avalara su uso.

En relación a la evaluación del uso de FQs, durante el periodo de estudio la FQ más utilizada fue levofloxacino, siendo 3 veces más prescrita que ciprofloxacino.

De los pacientes incluidos en este estudio, la presencia de factores de riesgo para resistencia bacteriana, pudo haber condicionado la elección del tratamiento antibiótico.

La vía de administración oral fue la preferida para iniciar tratamiento con ambas FQs. Además, el cambio de vía intravenosa a oral permitió que el 84,7% de los pacientes completara tratamiento por esta vía.

Finalmente, en el Servicio de Medicina Interna se observó un uso racional de ambas FQs, sin embargo, se insta a los prescriptores utilizar alternativas terapéuticas en NAC ya que, existen antibióticos eficaces que tienen un menor impacto sobre la ecológica bacteriana y que por lo tanto contribuyen a contener el aumento de la resistencia bacteriana.

REFERENCIAS

1. Fundación Farmaindustria. *La Aportación de Los Antibióticos a La Salud El Valor Del Medicamento.*; 2004.
2. Ayliffe G. The progressive intercontinental spread of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis*. 1997;24(Suppl 1):S74-S79.
3. Davies J, Davies D. Origins and evolution of antibiotic resistance. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2010;74(3):417-433.
4. Cosgrove S. The relationship between antimicrobial resistance and patient outcomes: mortality, length of hospital stay, and health care costs. *Clin Infect Dis*. 2006;42(Suppl 2):S82-S89.
5. OMS. *Estrategia Mundial OMS de Contención de La Resistencia a Los Antimicrobianos.*; 2001.
6. Nikaido H. Multidrug Resistance in Bacteria. *Annu Rev Biochem*. 2010;78(2):119-146.
7. Figueras A, Vallano A, Narváez E. Fundamentos metodológicos de los EUM: una aproximación práctica para estudios en ámbito hospitalario. *Jama*. 2003:1-39.
8. Lee D, Bergman U. Studies of Drug Utilization. In: Strom B, Kimmel S, Hennessy S, eds. *Pharmacoepidemiology*. Vol Fifth. Wiley-Blackwell; 2012:379-401.
9. Charbonneau P, Parienti JJ, Thibon P, et al. Fluoroquinolone use and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolation rates in hospitalized patients: a quasi experimental study. *Clin Infect Dis*. 2006;42(6):778-784.
10. Gottesman BS, Carmeli Y, Shitrit P, Chowers M. Impact of quinolone restriction on resistance patterns of *Escherichia coli* isolated from urine by culture in a community setting. *Clin Infect Dis*. 2009;49(6):869-875.
11. Aubert G, Carricajo A, Vautrin A, et al. Impact of restricting fluoroquinolone prescription on bacterial resistance in an intensive care unit. *J Hosp Infect*. 2005;59(2):83-89.

12. Deshpande A, Pant C, Jain A, Fraser TG, Rolston DDK. Do fluoroquinolones predispose patients to *Clostridium difficile* associated disease? A review of the evidence. *Curr Med Res Opin.* 2008;24(2):329-333.
13. Stahlmann R, Lode HM. Risks associated with the therapeutic use of fluoroquinolones. *Expert Opin Drug Saf.* 2013;12(4):497-505.
14. Alós JI. [Quinolones]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2009;27(5):290-297.
15. Mella S, Acuña G, Muñoz M, et al. Quinolonas: Aspectos generales sobre su estructura y clasificación. *Rev Chil infectología.* 2000;17(1):53-66.
16. Wolfson J, Hooper D. The fluoroquinolones: Structures, mechanisms of action and resistance, and spectra of activity in vitro. *Antimicrob Agents Chemother.* 1985;28(4):581-586.
17. Macgowan A, Wootton M, Holt HA. The antibacterial efficacy of levofloxacin and ciprofloxacin against *Pseudomonas aeruginosa* assessed by combining antibiotic exposure and bacterial susceptibility. *J Antimicrob Chemother.* 1999;43(3):345-349.
18. Emmerson M, Jones M. The quinolones: decades of development and use. *J Antimicrob Chemother.* 2003;51(Suppl 1):13-20.
19. Wimer S, Schoonover L, Garrison M. Levofloxacin: A therapeutic review. *Clin Ther.* 1998;20(6):1049-1070.
20. Gray F. Moxifloxacin A Review of its Use in the Management of Bacterial Infections. *Brain Pathol.* 1997;7(1):629-647.
21. Wright D, Brown G, Peterson M, Rotschafer J. Application of fluoroquinolone pharmacodynamics. *J Antimicrob Chemother.* 2000;46(5):669-683.
22. American Thoracic Society. Guidelines for the Management of Adults with Community-acquired Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:1730-1754.
23. Ferrara A. New Fluoroquinolones in Lower Respiratory Tract Infections and Emerging Patterns of Pneumococcal Resistance. *Infection.* 2005;33(3):106-114.
24. Paterson DL. "Collateral damage" from cephalosporin or quinolone antibiotic therapy. *Clin Infect Dis.* 2004;38 Suppl 4(Suppl 4):S341-S345.

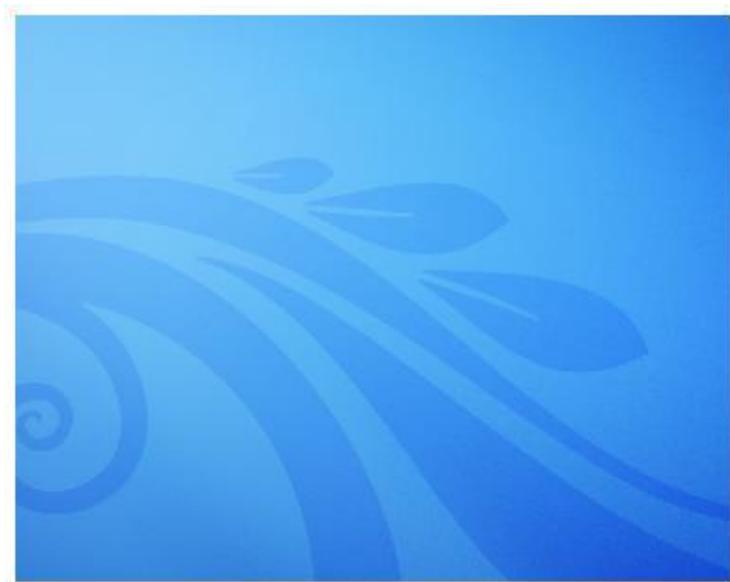
25. Aliberti S, Di Pasquale M, Zanaboni A, et al. Stratifying Risk Factors for Multidrug-Resistant Pathogens in Hospitalized Patients Coming From the Community With Pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2012;54(4):470-478.
26. Jeong B, Koh W-J, Yoo H, et al. Risk Factors for Acquiring Potentially Drug-Resistant Pathogens in Immunocompetent Patients with Pneumonia Developed Out of Hospital. *Respiration*. 2014;88(3):190-198.
27. Mandell L, Wunderink R, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. *Clin Infect Dis*. 2007;44(Supplement 2):S27-S72.
28. Ávila F. “ Consumo de antibióticos de uso restringido y semi-restringido en un hospital público de alta complejidad .” 2012.
29. Romo C. Estudio de utilización de antibióticos en una unidad de cuidados intensivos de un hospital público de alta complejidad. 2013.
30. Puerta R, Bermúdez J, González L, Fernández F, Cid D , Camba M CJCG. Utilización del levofloxacino en un servicio de Medicina Interna. In: *XXII Congreso de La Sociedad Gallega de Medicina Interna*. Vol ; 2006.
31. Castells X, Vallano A, Company D, Arnau D, Arnau JM. Original Utilización hospitalaria de levofloxacino. *Rev española Quimioter*. 2003;16(2):221-226.
32. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections--full version. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17(Suppl 6):E1-E59.
33. Baquero J, Barberán J. ¿Tendremos nuevos antibióticos? *Rev Esp Quimioter*. 2006;19(2):113-116.
34. WHO. *ANTIMICROBIAL RESISTANCE Global Report on Surveillance.*; 2014.
35. Livermore D. Bacterial Resistance: Origins, Epidemiology, and Impact. *Clin Infect Dis*. 2003;36(Suppl 1):11-23.
36. Klugman K. Antibiotic selection of multiply resistant pneumococci. *Clin Infect Dis*. 2001;33(4):489-491.

37. Beekmann S, Diekema D, Heilmann K, Richter S, Doern G. Macrolide use identified as risk factor for macrolide-resistant *Streptococcus pneumoniae* in a 17-center case-control study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2006;25(5):335-339.
38. Stevens R, Wenger J, Bulkow L, Bruce M. *Streptococcus pneumoniae* non-susceptibility and outpatient antimicrobial prescribing rates at the Alaska Native Medical Center. *Int J Circumpolar Health*. 2013;72:22297.
39. Spellberg B, Guidos R, Gilbert D, et al. The epidemic of antibiotic-resistant infections: a call to action for the medical community from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2008;46(2):155-164.
40. Hsu L, Wijaya L, Tan B. Management of healthcare-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2005;3(6):893-905.
41. Schwaber M, Navon-Venezia S, Kaye K, Ben-Ami R, Schwartz D, Carmeli Y. Clinical and Economic Impact of Bacteremia with Extended-Spectrum- β -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50(4):1257-1262.
42. Lode H. Role of newer fluoroquinolones in lower respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother*. 2002;49(5):709-712.
43. El Ghandour S, Azar S. Dysglycemia associated with quinolones. *Prim Care Diabetes*. 2015;9(3):168-171.
44. Garber S, Pound M, Miller S. Hypoglycemia associated with the use of levofloxacin. *Am J Heal Pharm*. 2009;66(11):1014-1019.
45. Briasoulis A, Agarwal V, Pierce W. QT Prolongation and Torsade de Pointes Induced by Fluoroquinolones: Infrequent Side Effects from Commonly Used Medications. *Cardiology*. 2011;120(2):103-110.
46. Liu H. Safety Profile of the Fluoroquinolones. *Drug Saf*. 2010;33(5):353.
47. Noreddin A, Elkhatib W, Cunnion K, Zhanel G. Cumulative clinical experience from over a decade of use of levofloxacin in community-acquired pneumonia: Critical appraisal and role in therapy. *Infect Drug Resist*. 2011;4(1):59-68.
48. Sevinç F, Prins J, Koopmans R, et al. Early switch from intravenous to oral antibiotics: guidelines and implementation in a large teaching hospital. *J Antimicrob Chemother*. 1999;43(4):601-606.

49. Raminez J, Vargas S. Early switch from intravenous to oral antibiotics and early hospital discharge. *Arch Intern Med.* 1999;159(8):2449-2454.
50. Palanisamy A, Narmatha M, Rajendran N, Rajalingam B, Sriram S. Conversion of Intravenous-to-Oral Antimicrobial Therapy in South Indian Population. 2011;2(3):1258-1260.
51. Scalera N, File T. How long should we treat community-acquired pneumonia? *Curr Opin Infect Dis.* 2007;20(2):177-181.
52. Jones S. Respiratory tract infections and high-dose short-course antibiotic therapy. *SA Pharm J.* 2009;76(3):26-28.
53. Dunbar L, Wunderink R, Habib M, et al. High-dose, short-course levofloxacin for community-acquired pneumonia: a new treatment paradigm. *Clin Infect Dis.* 2003;37(6):752-760.
54. Craig W. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis.* 1998;26(1):1-10.
55. Poole M, Anon J, Paglia M, Xiang J, Khashab M, Kahn J. A trial of high-dose, short-course levofloxacin for the treatment of acute bacterial sinusitis. *Otolaryngol - Head Neck Surg.* 2006;134(1):10-17.
56. Peterson J, Kaul S, Khashab M, Fisher A, Kahn J. A Double-Blind, Randomized Comparison of Levofloxacin 750 mg Once-Daily for Five Days With Ciprofloxacin 400/500 mg Twice-Daily for 10 Days for the Treatment of Complicated Urinary Tract Infections and Acute Pyelonephritis. *J Urol.* 2008;71(1):17-22.
57. File T, Milkovich G, Tennenberg A, Xiang J, Khashab M, Zadeikis N. Clinical implications of 750 mg, 5-day levofloxacin for the treatment of community-acquired pneumonia. *Curr Med Res Opin.* 2004;20(9):1473-1481.
58. Moreno R, Riquelme R. Etiología de la neumonía adquirida en la comunidad en el adulto inmunocompetente. *Rev Chil enfermedades Respir.* 2005;21(2):81-88.

ANEXOS

ANEXO 1



Recomendación de tratamiento para neumonía adquirida en la comunidad



Interna Alejandra Rivas S. – Q.F Fernanda Ávila O.
Octubre 2014

Neumonía adquirida en la comunidad

- Significativa morbilidad y mortalidad
 - 23% mortalidad a los 30 días en EE.UU y Canadá
 - 1° causa de hospitalización por infecciones
 - 8° causa de muerte
 - Tratamiento ajustado a:
 - Gravedad
 - Comorbilidades
 - Epidemiología local
- Especialistas
Disponibilidad de medicamentos
Costos
Evidencia local

Etiologías

Bacterial agents

	Only bacteria (n=92)		Mixed bacterial and viral infections (n=60)		Total	
	Only one	Plus other bacteria	Plus virus	Plus virus and other bacteria	N	%
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	38	6	25	6	75	21.1
<i>Haemophilus influenzae</i>	3				3	0.8
<i>Moraxella catarrhalis</i>	1	3	2		6	1.7
Gram(-)bacillus	1	2		2	5	1.4
<i>Staphylococcus aureus</i>	3	1	2	2	8	2.2
<i>Streptococcus agalactiae</i>			1		1	0.3
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	13	5	13	1	32	9.0
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	13	5	4	6	28	7.9
<i>Legionella pneumophila</i>	7	2	4		13	5.07*
Subtotal cases with bacteria	80				152†	42.7

Neumonía adquirida en la comunidad

• Infecciones tracto respiratorio

Abuso de prescripción ATB

- Ceftriaxona

- Quinolonas

- Aumento de la resistencia de *Pseudomonas aeruginosa* y mayor resistencia a otra clase de ATB

- Posterior colonización del tracto GI con bacterias resistentes .

- 10% de los pacientes que reciben algún tratamiento ATB tienen resistencia bacteriana a C3°G

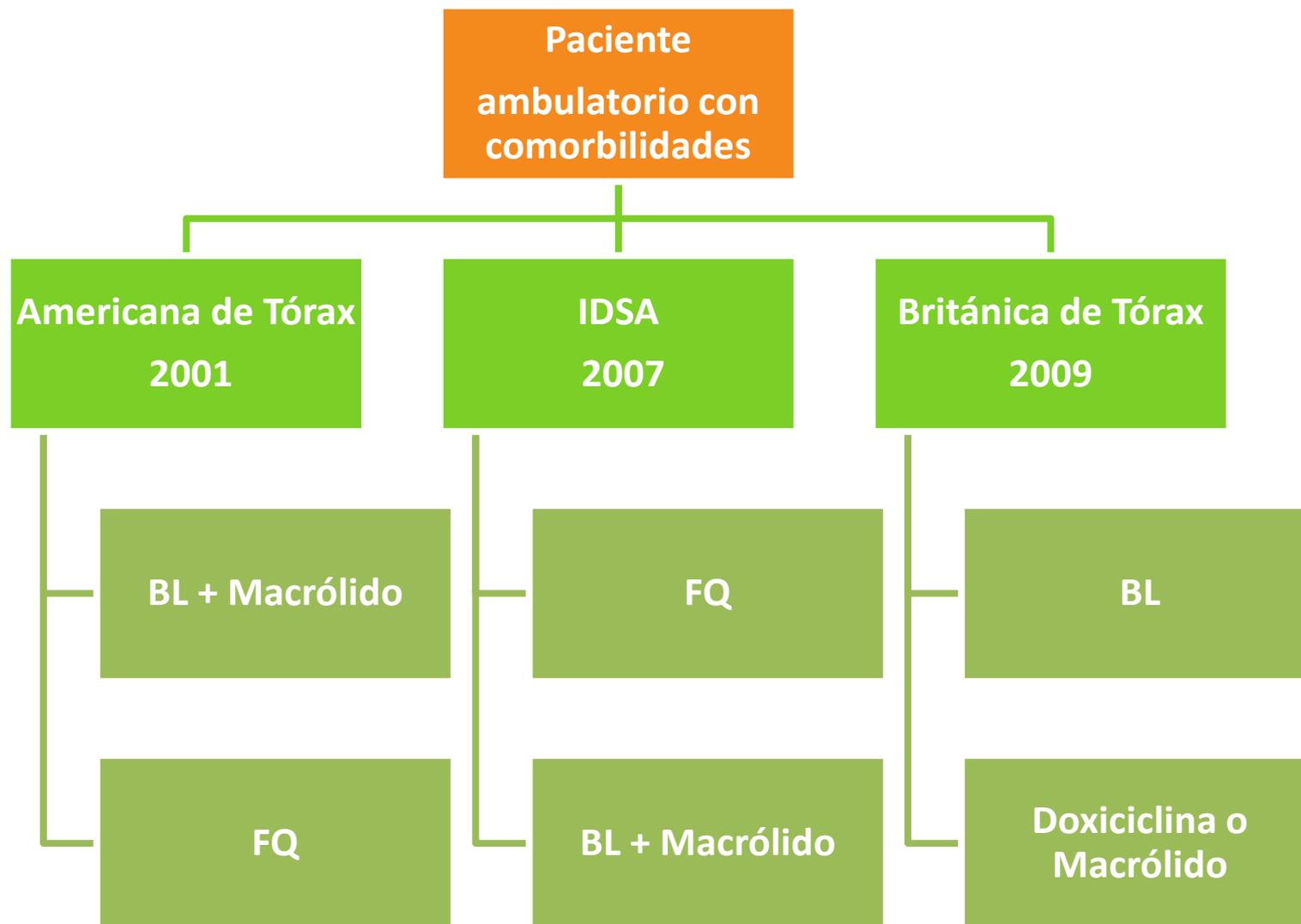
-Un 34% de las infecciones causadas por *Enterobacter spp* en pacientes críticos son resistentes a C3°G.

-Aumento de la incidencia de *Clostridium difficile*

USO RACIONAL DE LOS ANTIBIÓTICOS

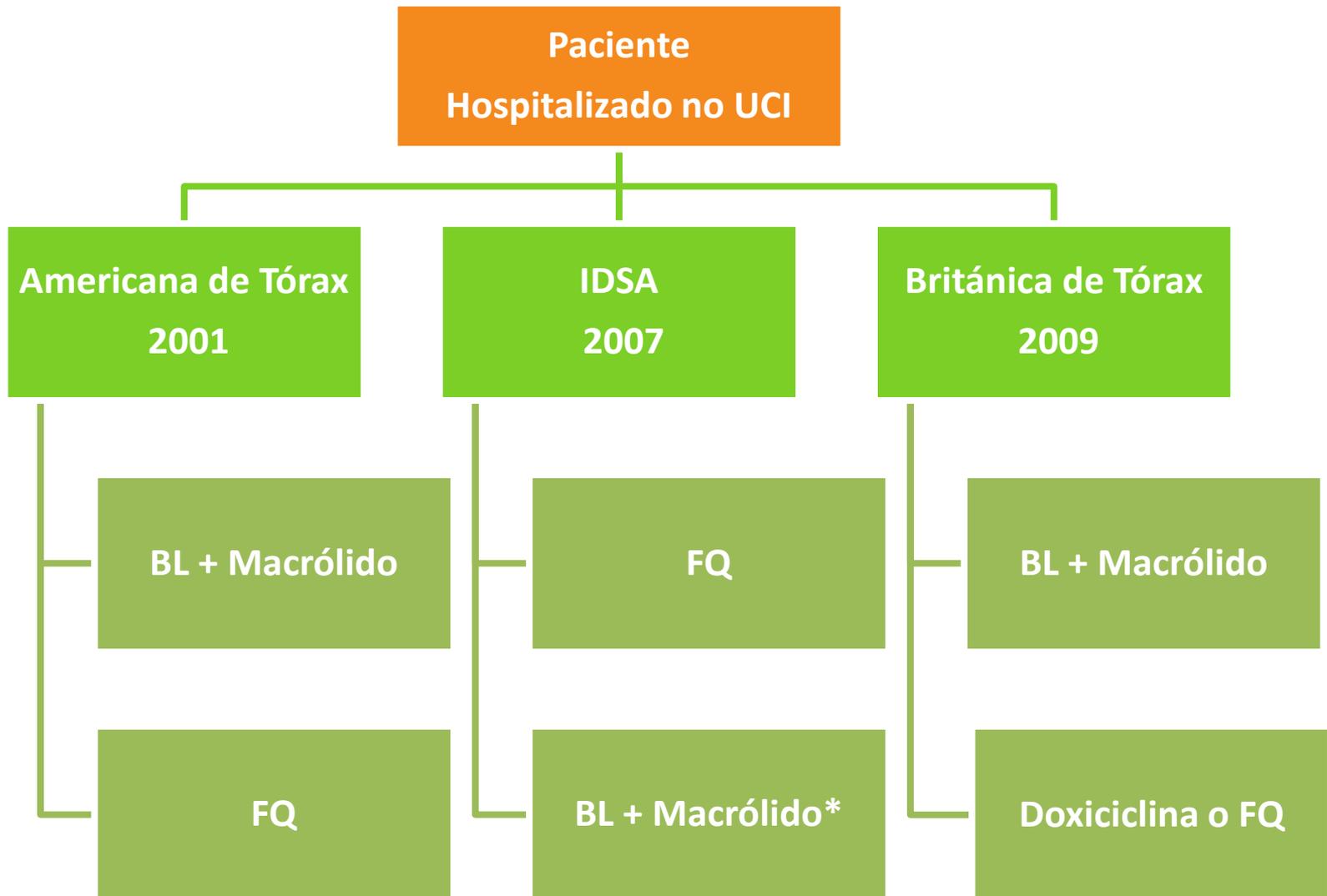
Guías clínicas

Paciente ambulatorio con comorbilidades



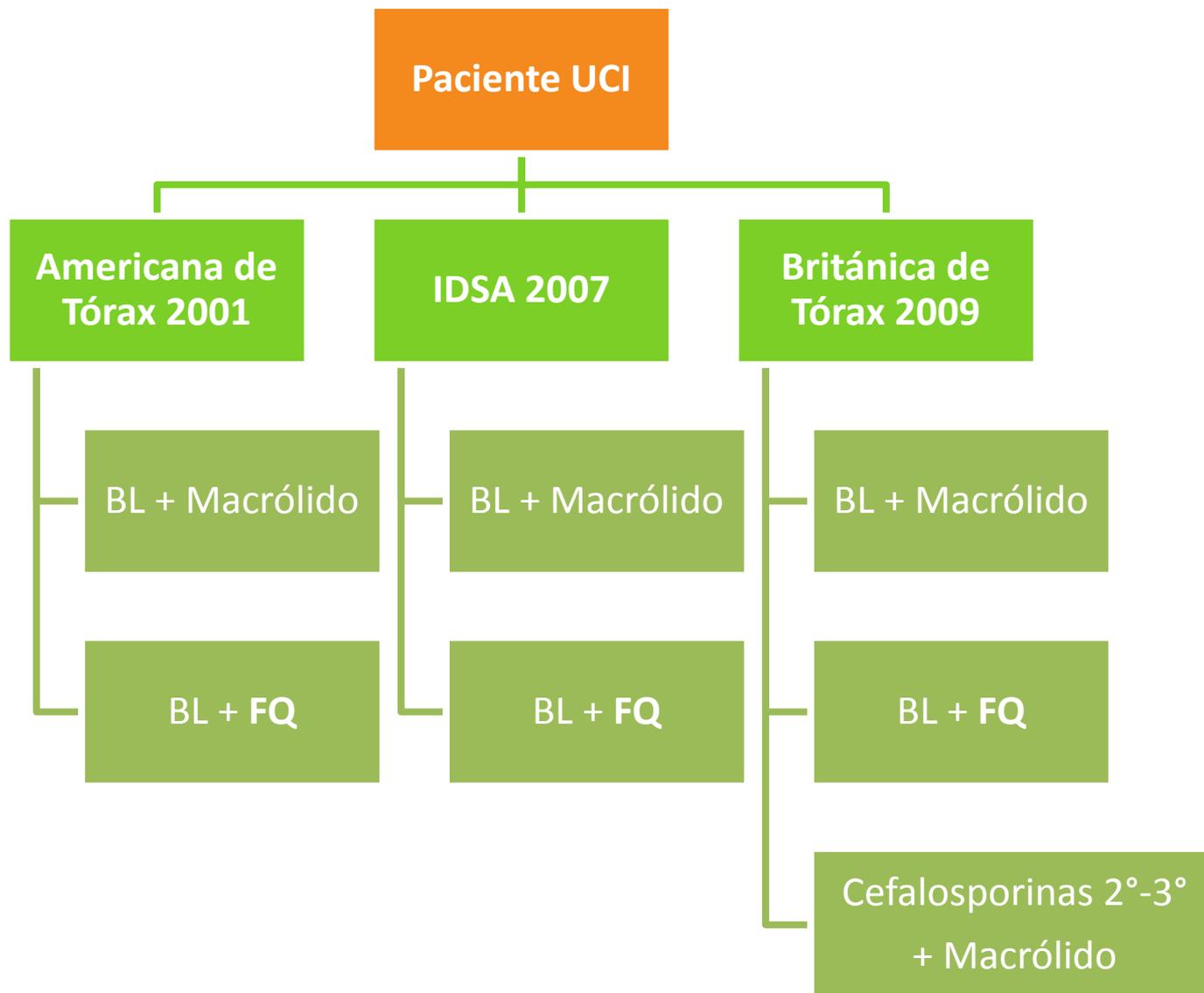
Guías clínicas

Paciente hospitalizado no UCI



Guías clínicas

Paciente UCI



Propuesta para paciente con NAC leve

**Paciente NAC leve
Con co-morbididades.**

CURB-65 = 0-1
< 3% mortalidad

1^a

**Amoxicilina/Ac.Clavulánico
v.o**
875/125 mg cada 12h.
Por 5-7 días

2^a

Claritromicina v.o
500mg cada 12h.
Por 5-7 días

3^a

Levofloxacino v.o
500-750mg /día
por 5-7 días

-Streptococcus pneumoniae
- Haemophilus influenzae
-Moraxella catarrhalis

S. pneumoniae sensibilidad a penicilinas

Tabla 4: Susceptibilidad in vitro a penicilina y cefotaxima en cepas de *S. pneumoniae* . Chile, 2007 - 2013.

Antimicrobiano			2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Penicilina	Meningitis	% S	72%	78%	69%	67%	73%	75%	76%
		% R	28%	22%	31%	33%	28%	25%	24%
		n	109	102	97	105	80	73	85
	No meningitis	% S	97%	99%	97%	94%	98%	98%	99%
		% I	3%	2%	3%	3%	1%	2%	1%
		% R	0%	0%	0%	1%	1%	0%	0%
n	776	767	804	670	644	598	605		
Cefotaxima	Meningitis	% S	90%	93%	89%	89%	86%	95%	96%
		% I	6%	4%	10%	4%	13%	5%	4%
		% R	5%	3%	1%	8%	1%	0%	0%
		n	109	102	97	105	80	73	85
	No meningitis	% S	96%	98%	98%	92%	98%	98%	99%
		% I	3%	2%	1%	6%	2%	1%	1%
		% R	0%	0%	0%	1%	0%	0%	0%
n	776	767	804	670	644	598	605		

%S, %I, %R: porcentaje de cepas sensibles, con sensibilidad intermedia, y resistentes. n: total cepas analizadas.

Las cepas provenientes de LCR y/o con diagnóstico de meningitis se consideraron casos de meningitis.

Fuente: Laboratorio de Referencia de Menigitis Bacteriana. Departamento de Laboratorio Biomédico. ISP, 2014.

MECANISMO RESISTENCIA: Disminución de afinidad de PBPs
Aumento de dosis amoxicilina

Susceptibilidad a antimicrobianos de *H. Influenzae*

Tabla 2: Resultados susceptibilidad a antimicrobianos de cepas de *Haemophilus influenzae* tipo b. Chile, 2007 -2012*.

Antimicrobiano	n	Sensible		Intermedia		Resistente	
		N° cepas	%	N° cepas	%	N° cepas	%
Ampicilina	68	37	54%	2	3%	29	43%
Cloranfenicol	68	63	93%	0	0%	5	7%
Trimetoprim Sulfametotaxol	68	54	79%	0	0%	14	21%
Amoxicilina/A. clavulánico	36	36	100%	0	0%	0	0%
Cefuroxima	68	68	100%	0	0%	0	0%
Cefaclor	68	66	97%	2	3%	0	0%
Ceftriaxona/Cefotaxima	68	68	100%	0	0%	0	0%
Ciprofloxacino	68	68	100%	0	0%	0	0%
Azitromicina	68	68	100%	0	0%	0	0%
Meropenem	25	25	25/25	0	0/25	0	0/25
Ampicilina Sulbactam	32	32	100%	0	0%	0	0%

Fuente: Laboratorio de Referencia Meningitis Bacteriana. Instituto de Salud Pública de Chile. 2012.

* Información hasta Junio 2012.

MECANISMO RESISTENCIA: β -Lactamasas
 Adicionar inhibidor de β -Lactamasas
Amoxicilina/ Ác. Clavulánico 875/125 mg.

Paciente NAC leve

Effectiveness of β lactam antibiotics compared with antibiotics active against atypical pathogens in non-severe community acquired pneumonia: meta-analysis

Graham D Mills, Michael R Oehley, Bruce Arrol

Pacientes: con NAC leve y moderada

Intervención: β -lactámicos

Comparador: antibioticos activos sobre agentes atipicos

Outcome: Falla en lograr mejoraría o cura clínica

Resultados

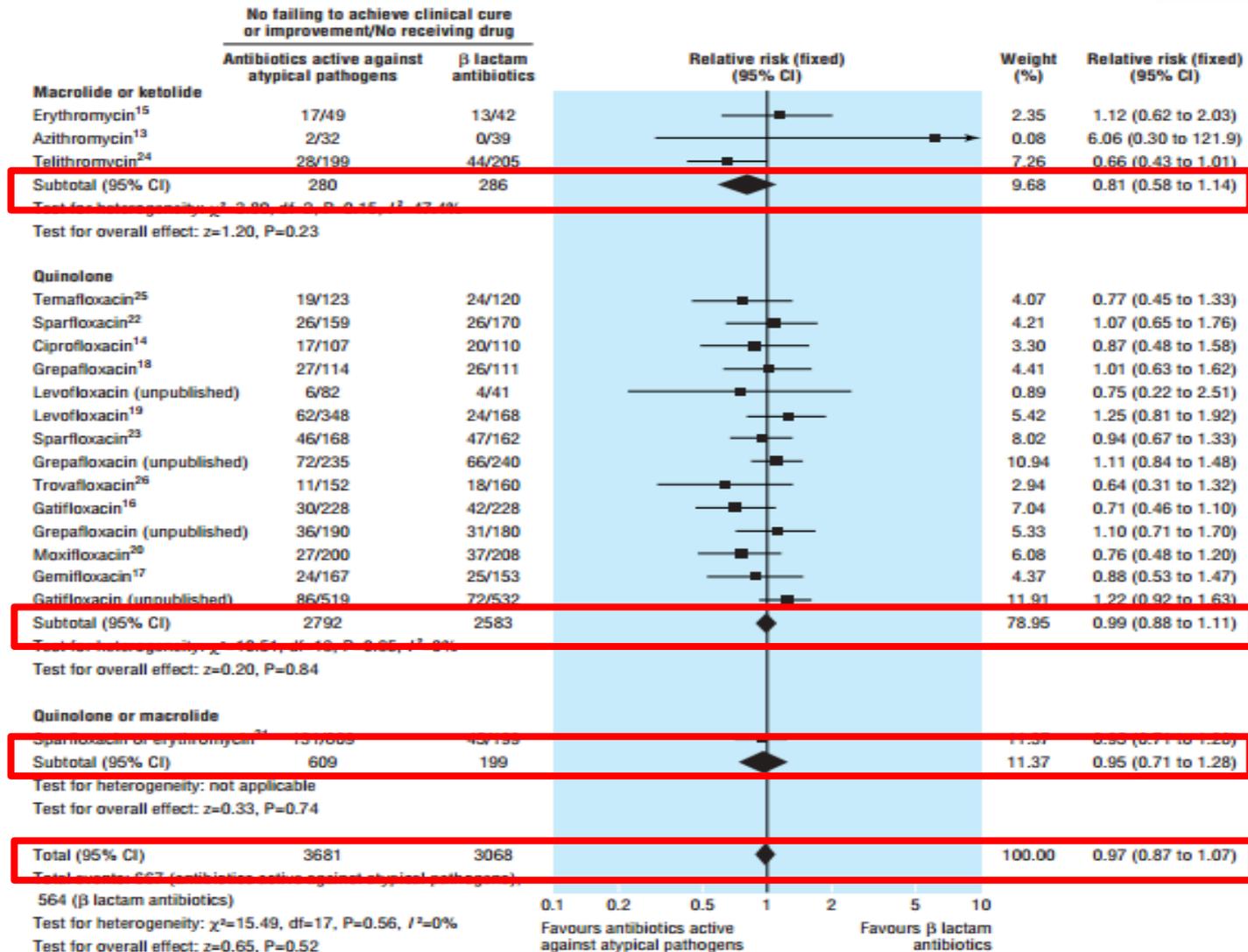


Fig 1 Number of patients failing to achieve clinical cure or improvement with β lactam antibiotics compared with antibiotics active against atypical pathogens in all cause community acquired pneumonia

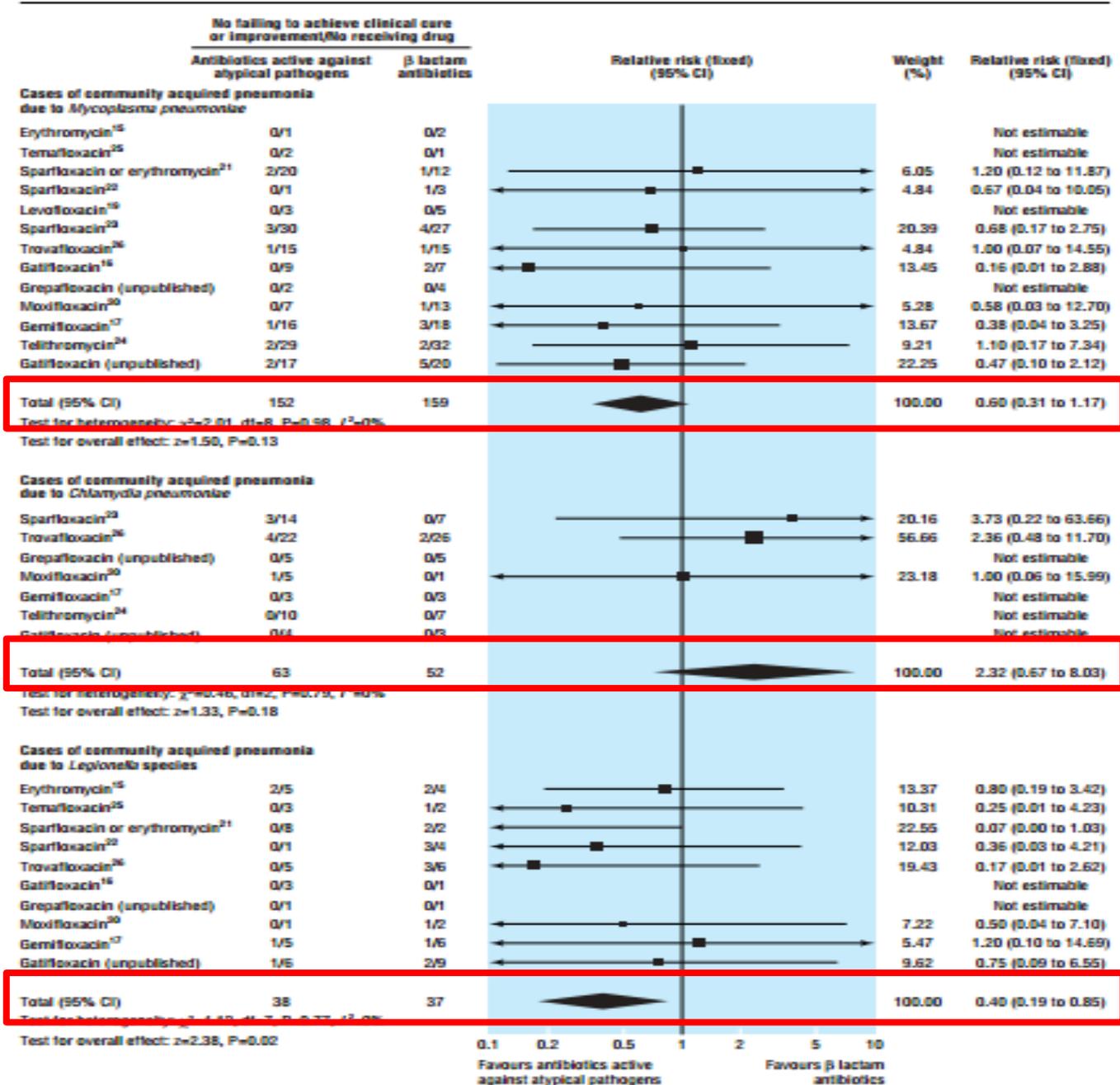


Fig 2 Number of patients failing to achieve clinical cure or improvement with β lactam antibiotics compared with antibiotics active against atypical pathogens in confirmed cases of community acquired pneumonia related to *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, and *Legionella* species

**Paciente NAC leve
Con co-morbididades.**

CURB-65 = 0-1
< 3% mortalidad

1^a

**Amoxicilina/Ac.Clavulánico
v.o**
875/125 mg cada 12h.
Por 5-7 días

2^a

Claritromicina v.o
500mg cada 12h.
Por 5-7 días

3^a

Levofloxacino v.o
500-750mg /día
por 5-7 días

-Streptococcus pneumoniae
- Haemophilus influenzae
-Moraxella catarrhalis

Propuesta para paciente con NAC moderada

Paciente hospitalizado NAC moderada

CURB 65= 2-3 / SMART-COP: 0-4

9% mortalidad

1ª

Amoxicilina/ác. clavulánico v.o

875/125 cada 8h. +

Claritromicina v.o

500 mg cada 12 h.

Por 5-7 días.

Ampicilina/sulbactam i.v

1.5 cada 8 h. +

Claritromicina i.v

500 mg cada 12 h.

por 5-7 días.

2ª

Levofloxacino v.o/ i.v

500-750 mg/día

por 5-7 días.

-*Streptococcus pneumoniae*

-*Haemophilus influenzae*

-*Staphylococcus aureus*

-*Enterobacter*

Paciente con NAC moderada

¿Terapia combinada o monoterapia?

Journal of
Antimicrobial
Chemotherapy

J Antimicrob Chemother 2014; **69**: 1441–1446
doi:10.1093/jac/dku033 Advance Access publication 16 February 2014

β -Lactam/macrolide dual therapy versus β -lactam monotherapy for the treatment of community-acquired pneumonia in adults: a systematic review and meta-analysis

Wei Nie†, Bing Li† and Qingyu Xiu*

Department of Respiratory Medicine, Shanghai Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China

*Corresponding author. Tel: +86-021-81885321; Fax: +86-021-63224221; E-mail: xiu_qingyu@126.com

†Wei Nie and Bing Li contributed equally to this work.

Received 17 December 2013; returned 4 January 2014; revised 16 January 2014; accepted 27 January 2014

Pacientes: Pacientes con diagnóstico de NAC hospitalizados en sala y UCI

Intervención: Terapia dual de β -lactámicos más macrólidos

Comparador: Monoterapia con β -lactámicos

Outcome: Mortalidad

Paciente con NAC moderada

¿Terapia combinada o monoterapia?

J Antimicrob Chemother 2014; 69: 1441–1446
doi:10.1093/ajc/dku033 Advance Access publication 16 February 2014

Journal of
Antimicrobial
Chemotherapy

β-Lactam/macrolide dual therapy versus β-lactam monotherapy for the treatment of community-acquired pneumonia in adults: a systematic review and meta-analysis

Wei Nie, Bing Li and Qingyu Xiu*

Department of Respiratory Medicine, Shanghai Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China

*Corresponding author. Tel: +86-021-81885321; Fax: +86-021-63224221; E-mail: xiu_qingyu@126.com
Wei Nie and Bing Li contributed equally to this work.

Received 17 December 2013; returned 4 January 2014; revised 16 January 2014; accepted 27 January 2014

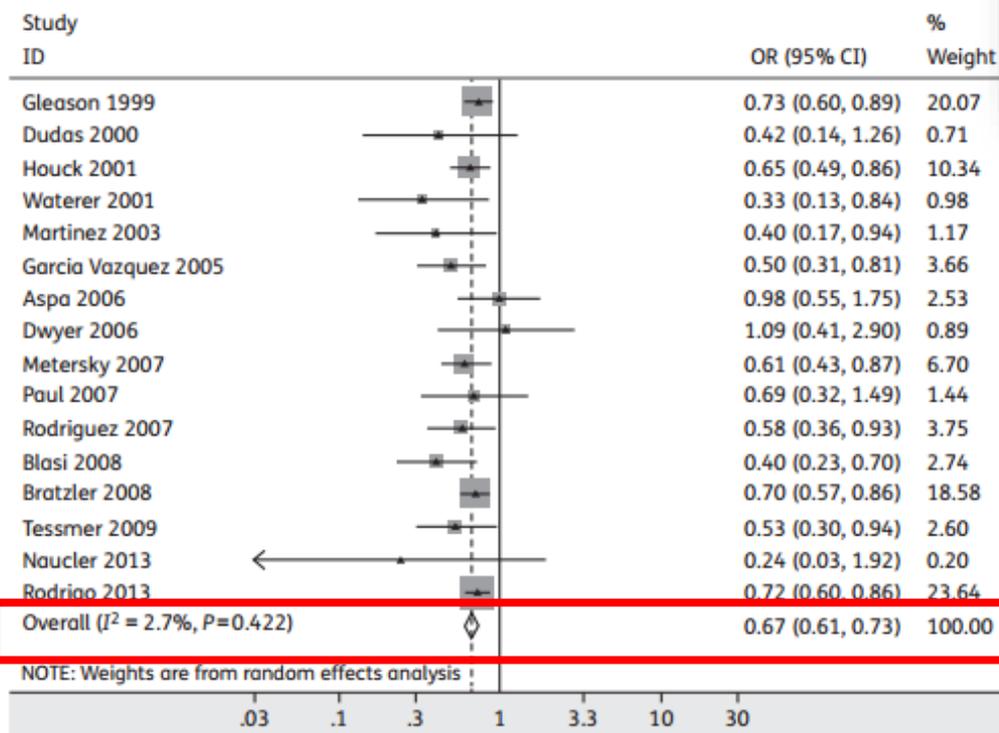


Figure 2. Comparison of the effects of BLM dual therapy and BL monotherapy on reduction in mortality. The vertical line shows the point of no difference between the two therapies, squares show ORs, the diamond shows the pooled OR for all studies and horizontal lines show the 95% CIs.

Conclusiones:

La terapia empírica dual de BLM fue asociada significativamente con menor riesgo de mortalidad en pacientes hospitalizados con NAC.

En pacientes con NAC en sala y UCI la terapia dual BLM mostró ser más eficaz.

Paciente con NAC moderada

¿BL + Macrólido o FQ?

Macrolide-Based Regimens and Mortality in Hospitalized Patients With Community-Acquired Pneumonia: A Systematic Review and Meta-analysis

Leyla Asadi,^{1,a} Wendy I. Sligl,^{1,2,a} Dean T. Eurich,³ Isabelle N. Colmers,³ Lisa Tjosvold,⁴ Thomas J. Marrie,⁶ and Sumit R. Majumdar⁵

¹Division of Infectious Diseases, ²Division of Critical Care Medicine, ³Department of Public Health Sciences, School of Public Health, ⁴John W. Scott Health Sciences Library, and ⁵Department of Medicine, Faculty of Medicine and Dentistry, University of Alberta, Edmonton; and ⁶Department of Medicine, Faculty of Medicine, Dalhousie University, Halifax, Nova Scotia, Canada

Pacientes: Pacientes con NAC, no ambulatorios ni en UCI

Intervención: Regímenes basados en macrólidos.

Comparador: Cualquier otro tratamiento sin macrólidos.

Outcome: Impacto en la mortalidad

Paciente con NAC moderada

¿BL + Macrólido o FQ?

- Meta-análisis hasta 2011.
- 23 estudios
- Pacientes con NAC no ambulatorio, no UCI

MAJOR ARTICLE

Macrolide-Based Regimens and Mortality in Hospitalized Patients With Community-Acquired Pneumonia: A Systematic Review and Meta-analysis

Lois Asadi,^{1*} Wendy J. Siegel,^{1,2*} Dean T. Surick,³ Isabelle N. Crittens,⁴ Lisa Tjornehoj,⁵ Thomas J. Martin,⁶ and Scott R. Mouton⁷

¹Division of Infectious Diseases, ²Division of Critical Care Medicine, ³Department of Public Health Sciences, School of Public Health, ⁴John W. Scott South Campus Clinic, and ⁵Department of Medicine, Faculty of Medicine and Dentistry, University of Alberta, Edmonton, and ⁶Department of Medicine, Faculty of Medicine, Dalhousie University, Halifax, Nova Scotia, Canada

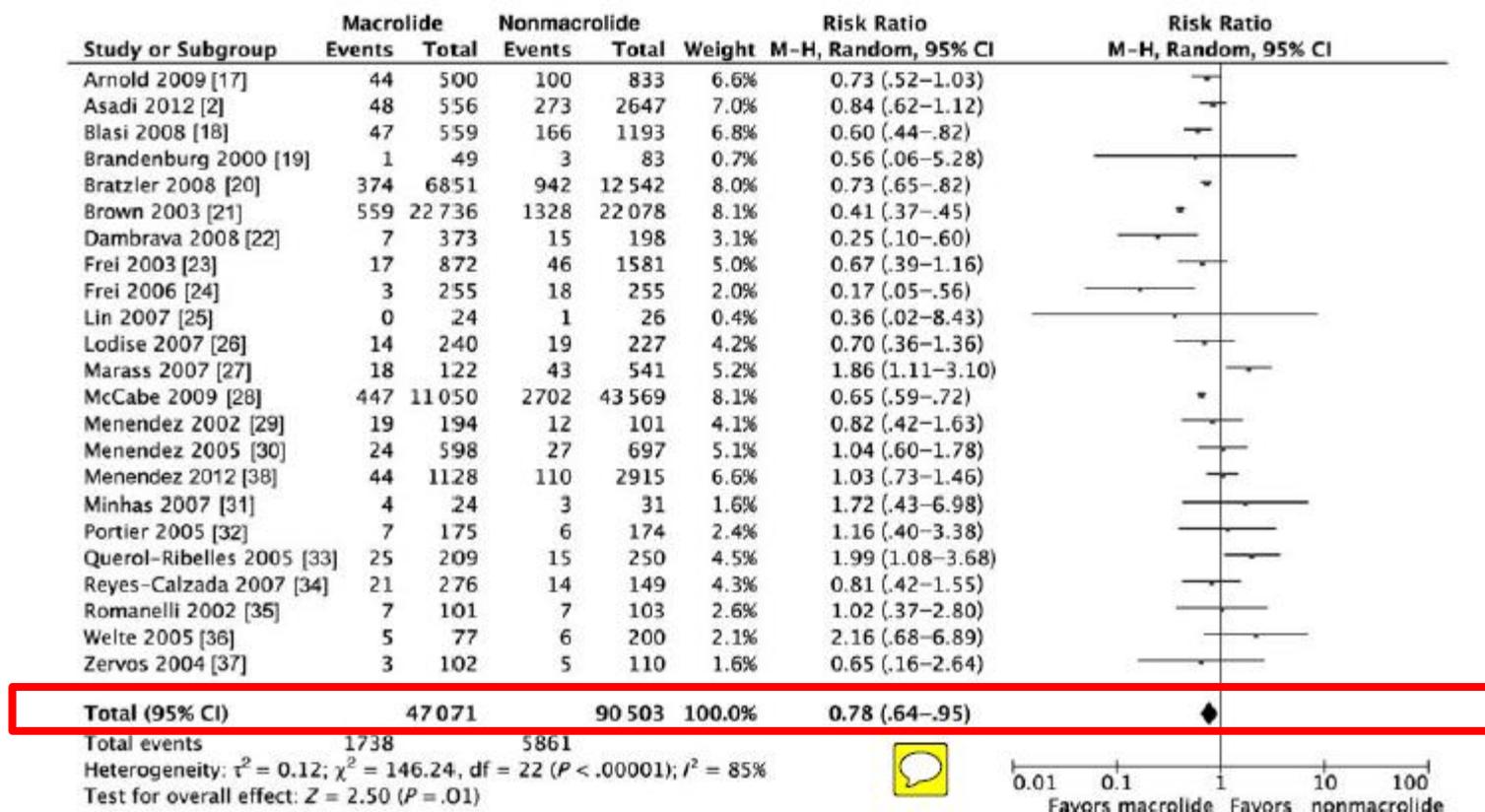


Figure 2. Macrolide-based regimens versus nonmacrolide therapy and mortality: all included studies (N = 23). Abbreviations: CI, confidence interval; M-H, Mantel-Haenszel.

Paciente con NAC moderada

¿BL + Macrólido o FQ?

MAJOR ARTICLE

Macrolide-Based Regimens and Mortality in Hospitalized Patients With Community-Acquired Pneumonia: A Systematic Review and Meta-analysis

Leyla Asadi,^{1*} Wendy I. Sligt,^{1,2,3} Dean T. Eurick,⁴ Isabelle N. Colmers,⁵ Lisa Tjosvold,⁶ Thomas J. Marrie,⁷ and Sumit R. Majumdar⁸

¹Division of Infectious Diseases, ²Division of Critical Care Medicine, ³Department of Public Health Sciences, School of Public Health, ⁴John W. Scott Health Sciences Library, and ⁵Department of Medicine, Faculty of Medicine and Dentistry, University of Alberta, Edmonton; and ⁶Department of Medicine, Faculty of Medicine, Dalhousie University, Halifax, Nova Scotia, Canada

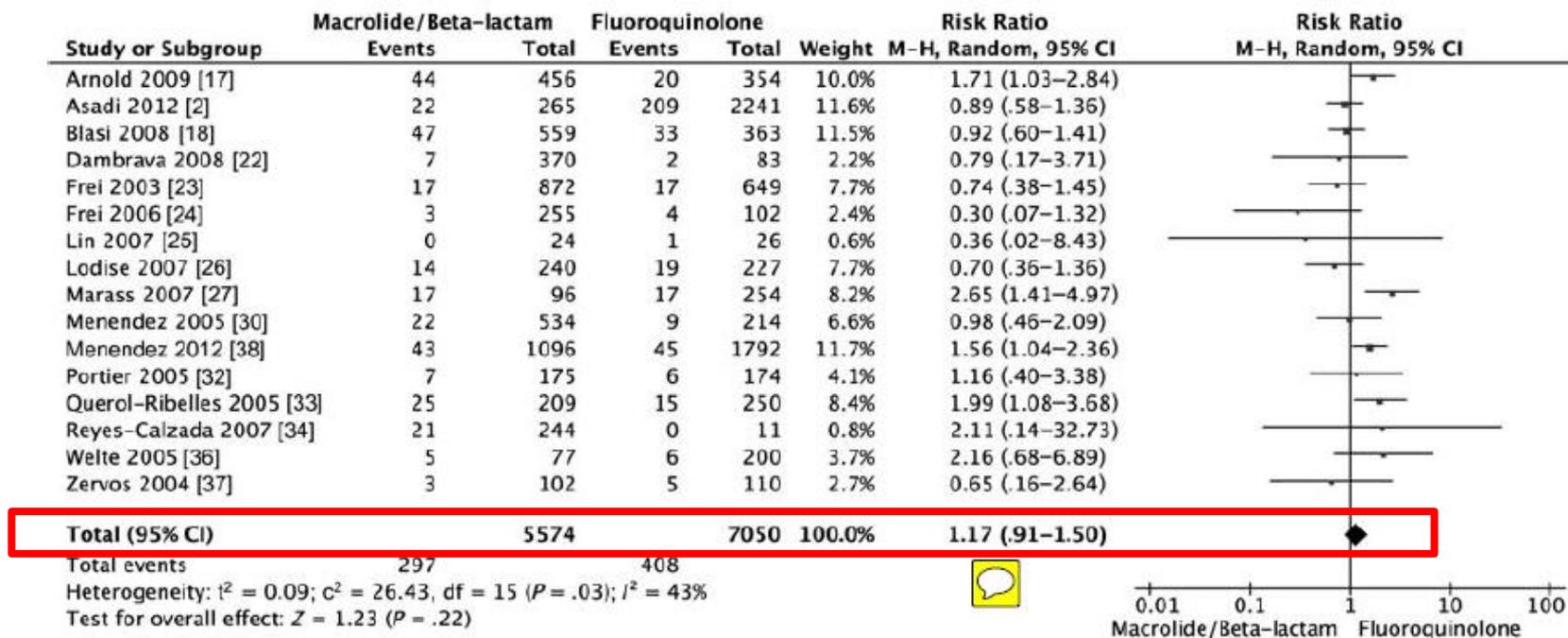


Figure 3. Guideline-concordant macrolide/beta-lactam therapy versus respiratory fluoroquinolone monotherapy and mortality (n = 16). Abbreviations: CI, confidence interval; M-H, Mantel-Haenszel.

Paciente con NAC moderada

¿BL + Macrólido o FQ?

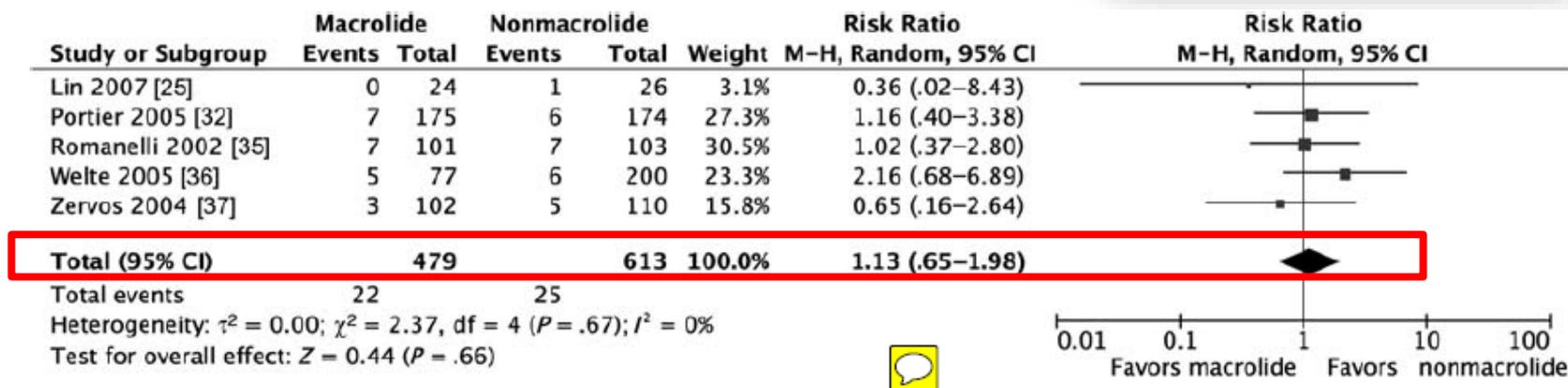


Figure 4. Macrolide-based regimens versus non-macrolide therapy and mortality: randomized controlled trials ($n = 5$). Abbreviations: CI, confidence interval; M-H, Mantel-Haenszel.

- Efectos inmunomoduladores y antiinflamatorios de macrólidos
- Fluoroquinolonas : Similares efectos
- Pacientes con macrólidos: Menos graves y más jóvenes

Conclusión:

A pesar de resultados de menor mortalidad con regímenes basados en macrólidos, los estudios son muy heterogéneos y la ventaja sería mínima o nula.

Paciente hospitalizado NAC moderada

CURB 65= 2-3/SMART-COP: 0-4

9% mortalidad

1^a

2^a

Amoxicilina/Ac. Clavulánico v.o

875/125 cada 8h. +

Claritromicina v.o

500 mg cada 12 h.

Por 5-7 días.

Levofloxacino v.o/ i.v

750 mg/día

por 5-7 días.

Ampicilina/Sulbactam i.v

1.5g cada 8 h. +

Claritromicina i.v

500 mg cada 12 h.

por 5-7 días.

-Streptococcus pneumoniae

- Haemophilus influenzae

-Staphylococcus aureus

-Enterobacter

Propuesta para paciente con NAC grave

Paciente con NAC en UCI.
CURB-65= ≥ 4 / SMART-COP: ≥ 5
15-40% mortalidad
Sin riesgo de
Pseudomona aeruginosa

1ª

Amoxicilina/Ác.clavulánico e.v
1.2 g cada 6 h.
+
Claritromicina ev.
500 mg cada 12 h.
7-10 días

2º

Ampicilina /Sulbactam e.v
1.5g cada 6 h
+
Claritromicina e.v
500 mg cada 12 h.
7- 10 días

3º

Ceftriaxona e.v
1 g cada 12h.
+
Levofloxacino e.v
750 mg al día
por 7-10 días

Paciente con NAC en UCI.
CURB 65= ≥ 4 /SMART-COP: ≥ 5
15-40% mortalidad
Con riesgo de *Pseudomona aeruginosa*

Piperacilina/Tazobactam

4.5 g cada 8 h.

+

Claritromicina

500 mg cada 12 h.

por 7-14 días.

Ceftazidima e.v

2 g cada 8 h.

+

Claritromicina

500 mg/ 12 h.

por 7-14 días.

Macrolides and Mortality in Critically Ill Patients With Community-Acquired Pneumonia: A Systematic Review and Meta-Analysis*

Wendy I. Sligl, MD, MSc^{1,2}; Leyla Asadi, MD²; Dean T. Eurich, PhD³; Lisa Tjosvold, MLIS⁴; Thomas J. Marrie, MD⁵; Sumit R. Majumdar, MD, MPH⁶

Pacientes: Pacientes con NAC en UCI

Intervención: Regímenes basados en macrólidos.

Comparador: Cualquier otro tratamiento sin macrólidos.

Outcome: Impacto en la mortalidad y estadía hospitalaria

- Revisión hasta Marzo 2013
- Estudios observacionales

¿BL + Macrólido o BL + FQ?

Macrolides and Mortality in Critically Ill Patients With Community-Acquired Pneumonia: A Systematic Review and Meta-Analysis*

Wendy I. Sligl, MD, MSc^{1,2}; Leyla Asadi, MD³; Dean T. Eurich, PhD⁴; Lisa Tjosvold, MLIS⁵; Thomas J. Marrie, MD⁶; Sumit R. Majumdar, MD, MPH⁶

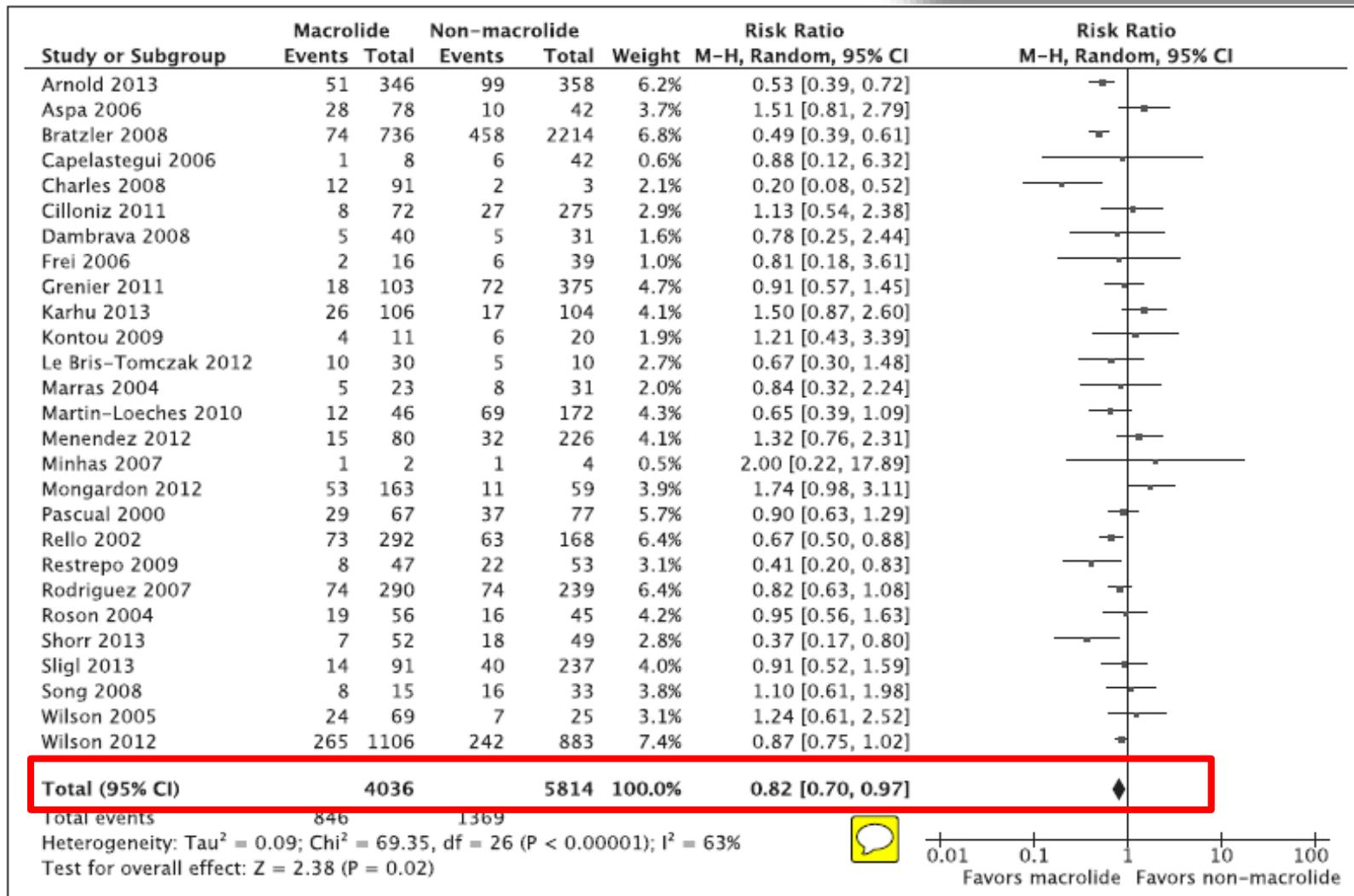


Figure 2. Macrolide versus nonmacrolide therapy and mortality in critically ill patients with community-acquired pneumonia: primary analysis (n = 27).

¿BL + Macrólido o BL + FQ?

Macrolides and Mortality in Critically Ill Patients With Community-Acquired Pneumonia: A Systematic Review and Meta-Analysis*

Wendy I. Sligl, MD, MSc^{1,2}; Leyla Asadi, MD³; Dean T. Eurich, PhD⁴; Lisa Tjosvold, MLIS⁵; Thomas J. Marrie, MD⁶; Sumit R. Majumdar, MD, MPH⁶

MEDICIÓN	Riesgo relativo Intervalo de confianza	P value
BL + Mac v/s BL + FQ	RR: 0.83 IC: 0.7-1.03	p: 0.09
Prospectivos	RR: 0.9 IC: 0.73-1.11	p: 0.32
Pacientes con VM	RR: 0.79 IC: 0.61-1.01	p: 0.06
Pacientes con shock séptico	RR: 0.82 IC: 0.49-1.37	p: 0.45

- Beneficio de macrólidos: INMUNOMODULADORES
- Paciente UCI: Mayor inflamación

Conclusión:

Se sugiere que el tratamiento con macrólidos (en combinación) puede ser beneficioso en pacientes críticos con NAC.

¿BL + Macrólido o BL + FQ?

Acta Anaesthesiol Scand 2013; 57: 587–593
Printed in Singapore. All rights reserved

© 2013 The Acta Anaesthesiologica Scandinavica Foundation
Published by Blackwell Publishing Ltd.

ACTA ANAESTHESIOLOGICA SCANDINAVICA
doi: 10.1111/aas.12081

Severe community-acquired pneumonia treated with β -lactam–respiratory quinolone vs. β -lactam–macrolide combination

J. KARHU¹, T. I. ALA-KOKKO¹, P. OHTONEN² and H. SYRJÄLÄ³

¹Department of Anaesthesiology, Division of Intensive Care, Oulu University Hospital, Oulu, Finland, ²Departments of Anaesthesiology and Surgery, Oulu University Hospital, Oulu, Finland and ³Department of Infection Control, Oulu University Hospital, Oulu, Finland

Pacientes: Pacientes con NAC en UCI

Intervención: Beta-lactámico + quinolonas

Comparador: Beta-lactámico + macrólidos

Outcome: Impacto en la mortalidad

¿BL + Macrólido o BL + FQ?

Severe community-acquired pneumonia treated with β -lactam-respiratory quinolone vs. β -lactam-macrolide combination

J. KARHU¹, T. I. ALA-KOKKO¹, P. OHTONEN² and H. SYRJÄLÄ³
¹Department of Anaesthesiology, Division of Intensive Care, Oulu University Hospital, Oulu, Finland, ²Departments of Anaesthesiology and Surgery, Oulu University Hospital, Oulu, Finland and ³Department of Infection Control, Oulu University Hospital, Oulu, Finland

- Retrospectivo: 2000-2010
- Cohorte en pacientes UCI
- Grupos comparables

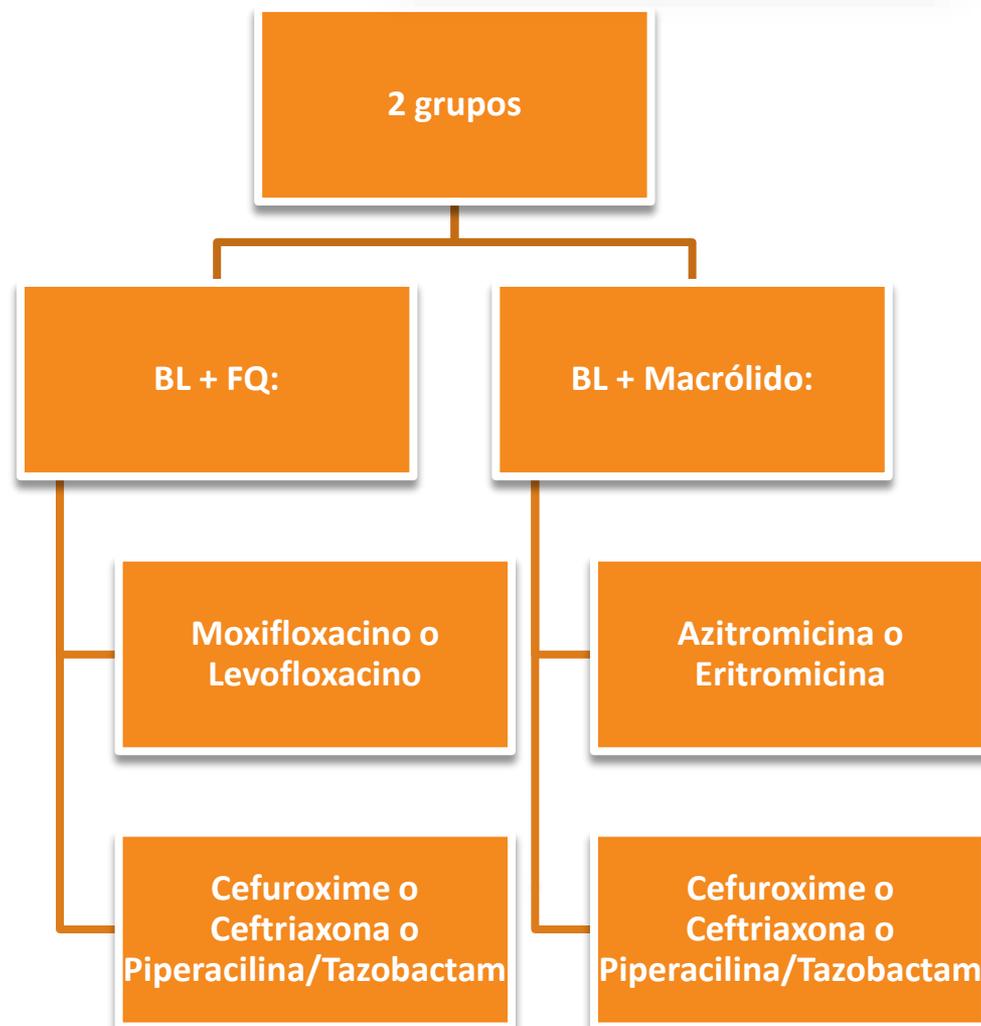


Table 2

Microbiological findings of sputum and blood cultures among 210 SCAP patients.

	β Q-group <i>n</i> = 104	β M-group <i>n</i> = 106
Sputum (<i>n</i>) (%)		
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	29 (27.9%)	21 (19.8%)
Gram- negative rods	2 (1.9%)	-
<i>Haemophilus influenza</i>	1 (0.9%)	1 (0.9%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	3 (2.9%)	-
Alpha-haemolytic streptococci	3 (2.9%)	-
Blood culture (<i>n</i>) (%)		
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	23 (22.1%)	26 (24.5%)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1 (3.4%)	4 (12.5%)
Gram-negative rods	2 (6.9%)	1 (3.1%)
<i>Haemophilus influenza</i>	1 (3.4%)	1 (3.1%)
Alpha-haemolytic streptococci	2 (6.9%)	-

SCAP, severe community-acquired pneumonia.

Severe community-acquired pneumonia treated with β -lactam-respiratory quinolone vs. β -lactam-macrolide combination

J. KARHU¹, T. I. ALA-KOKKO¹, P. OHTONEN² and H. SYRJÄLÄ³
¹Department of Anaesthesiology, Division of Intensive Care, Oulu University Hospital, Oulu, Finland, ²Departments of Anaesthesiology and Surgery, Oulu University Hospital, Oulu, Finland and ³Department of Infection Control, Oulu University Hospital, Oulu, Finland

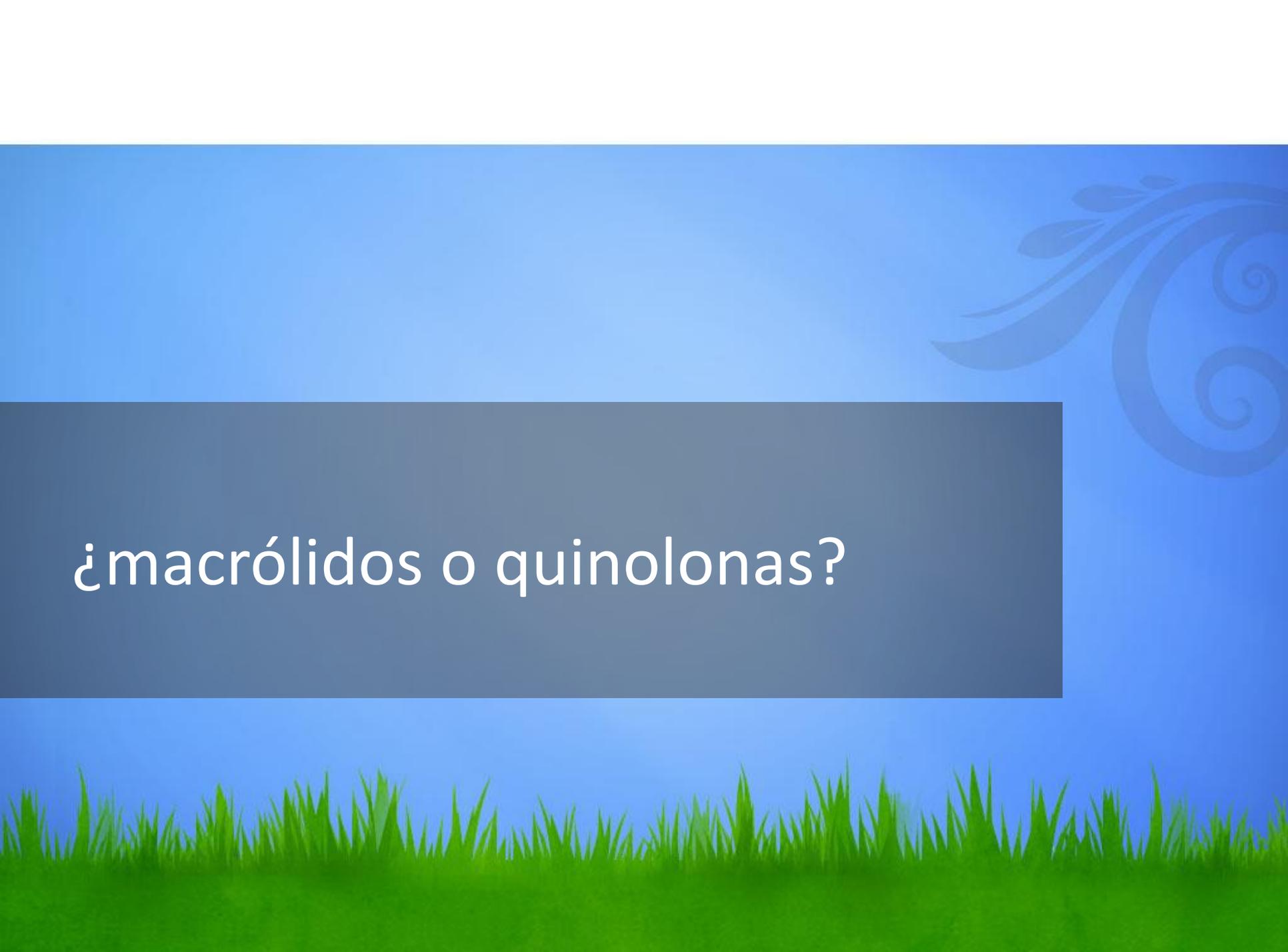
Table 4

Outcome and length of stay among patients receiving either β -lactam-quinolone (β Q) or β -lactam-macrolide (β M) combination therapy. Values are presented either mean (standard deviation, SD) or number (%).

Variable	β Q ($n = 104$)	β M ($n = 106$)	<i>P</i> value
ICU* LOS†, days, mean (SD)	5.3 (4.3)	5.3 (5.2)	> 0.9
ICU LOS, surviving patients, mean, days (SD)	5.3 (4.2)	5.7 (5.3)	0.59
Hospital LOS, days, mean (SD)	16.1 (18.3)	13.4 (10.3)	0.2
Hospital LOS, surviving patients, days, mean (SD)	17.6 (19.4)	14.2 (10.1)	0.15
ICU mortality, <i>n</i> (%)	11 (10.6)	12 (11.3)	> 0.9
ICU mortality with septic shock	10 (17.9)	9 (28.7)	0.80
30 d mortality, <i>n</i> (%)	17 (16.3)	26 (24.5)	0.17
30 d mortality with bacteremia on admission, <i>n</i> (%)	6 (20.7)	10 (31.2)	0.40
30 d mortality with septic shock, <i>n</i> (%)	11 (19.6)	14 (32.6)	0.16
60 d mortality, <i>n</i> (%)	21 (20.2)	30 (28.3)	0.20
60 d mortality with septic shock, <i>n</i> (%)	14 (25)	16 (37.2)	0.27

Conclusión:

Se obtuvieron resultados similares entre ambos tratamientos combinados.
- Ambos ofrecen: doble cobertura *S. pneumoniae*, 2 mecanismos de acción diferentes, cobertura atípicos.



¿macrólidos o quinolonas?

Resistencia asociada a FQ o BL + Macrólidos

American Journal of Infection Control 42 (2014) 539–41



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

American Journal of Infection Control

journal homepage: www.ajicjournal.org

AJIC
American Journal of
Infection Control

Brief report

Fluoroquinolone- and ceftriaxone-based therapy of community-acquired pneumonia in hospitalized patients: The risk of subsequent isolation of multidrug-resistant organisms

Robert C. Goldstein MD^a, Gregg Husk MD^b, Tomasz Jodlowski PharmD^a, Donna Mildvan MD^a, David C. Perlman MD^a, Jörg J. Ruhe MD, MPH^{a,*}

^aDivision of Infectious Diseases, Department of Medicine, Beth Israel Medical Center, New York, NY

^bDepartment of Emergency Medicine, Beth Israel Medical Center, New York, NY

Pacientes: Pacientes con NAC hospitalizados no en UCI

Intervención: Beta-lactámico

Comparador: Moxifloxacino

Outcome: Tasas y factores de riesgo para posterior aislamiento de microorganismos mult-resistentes.

Resistencia asociada a FQ o BL + Macrólidos



- Cohorte
- Grupos similares



Table 1

Comparison of demographic and clinical characteristics between hospitalized CAP patients treated with either moxifloxacin- or ceftriaxone-based therapy: N = 175

Characteristic	Moxifloxacin (n = 41), n (%)	Ceftriaxone (n = 134), n (%)	Odds ratio (95% CI)	P value
Age, y, median (range)	66 (23-98)	66 (18-104)	—	> .2
LOS during current admission (days)	5 (2-22)	5 (2-52)	—	> .2
Total LOS within 90 days, median (days)	5 (2-31)	6 (2-52)	—	> .2
β-lactam allergy	19 (46)	3 (2)	37.71 (10.29-138.20)	< .001
Antibiotics prior to admission	9 (22)	17 (13)	1.94 (0.79-4.75)	.14
Duration of subsequent, oral outpatient therapy, median days (range)	5 (0-12)	5 (0-10)	—	> .2
In-hospital mortality	1 (2)	2 (1)	1.65 (0.15-18.67)	> .2
Underlying comorbidities				
CURB-65 score, median	2	2	—	> .2
Charlson score, median (range)	1 (0-8)	2 (0-10)	—	.15
HIV/AIDS	1 (2)	20 (15)	0.14 (0.02-1.10)	.06
Microbiologic data				
Total number of cultures obtained between 48 hours and 90 days after ZT, median (range)/mean	1 (0-10)/1.76	1 (0-21)/2.25	—	> .2
Subsequent isolation of MDR organisms*	6 (15)	5 (4)	4.42 (1.28-15.35)	.02
Clinical infection (vs colonization) with MDR organism	3 (7)	0	—	.01
Medial time to isolation of MDR organism after ZT, days	4	53	—	.02

CAP, community-acquired pneumonia; LOS, length of stay; MDR, multidrug-resistant; ZT, zero time (defined as the day inpatient antibiotic therapy was started).

*In a subanalysis that excluded all 26 patients who received antibiotics prior to admission as listed above (n = 149), results did not differ significantly from the total cohort (P = .02).

Resistencia asociada a FQ o BL + Macrólidos



Table 2

Comparison of demographic and clinical characteristics between hospitalized CAP patients with subsequent isolation of MDR organisms and CAP patients without subsequent isolation of MDR organisms: N = 175

Characteristic	MDR organism (n = 11), n (%)	No MDR organism (n = 164), n (%)	Odds ratio (95% CI)	P value
Age, y, median (range)	71 (23-96)	66 (18-104)	—	> .2
Length of stay during current admission (days)	8 (4-17)	5 (2-52)	—	.001
Antibiotics prior to admission	3 (27)	23 (14)	2.30 (0.57-9.31)	> .2
Antibiotic therapy				
Moxifloxacin therapy	6 (55)	35 (21)	4.42 (1.28-15.35)	.02
Duration of inpatient CEFA or MOX therapy, median days (range)	6 (4-14)	5 (2-17)	—	.006
Any subsequent non-CAP antibiotic use between CAP therapy and 90 days	1 (9)	16 (10)	0.93 (0.11-7.70)	> .2

CAP, community-acquired pneumonia; CEFA, ceftriaxone/azithromycin; MDR, multidrug-resistant; MOX, moxifloxacin.

Por lo tanto...

- Pacientes tratados con moxifloxacino tienen más riesgo de aislamiento de microorganismos multi-resistentes en 90 días post inicio de tratamiento .
- Mayor colonización por SAMR, ERV, BGN y CD.

Cambios propuestos en el manejo de las infecciones del tracto respiratorio bajo

Journal of
Antimicrobial
Chemotherapy

J Antimicrob Chemother 2010; **65**: 608–618
doi:10.1093/jac/dkq038 Advance publication 23 February 2010

Proposed changes to management of lower respiratory tract infections in response to the *Clostridium difficile* epidemic

James D. Chalmers^{1*}, Mudher Al-Khairalla², Philip M. Short², Tom C. Fardon² and John H. Winter²

¹MRC Centre for Inflammation Research, Queens Medical Research Institute, 47 Little France Crescent, Edinburgh EH16 4TJ, UK;
²Chest Unit, Ninewells Hospital and Medical School, Dundee DD1 9SY, UK

*Corresponding author. Tel: +44 1312426662; Fax: +44 1312421908; E-mail: jamesdchalmers@googlemail.com

Objetivo:

Revisar la evidencia de las intervenciones para reducir las infecciones por *Clostridium difficile* en pacientes hospitalizados con infecciones de las vías respiratorias bajas.

Cambios propuestos en el manejo de las infecciones del tracto respiratorio bajo

J Antimicrob Chemother 2010; 65: 608–618
doi:10.1093/jac/dkq038 Advance publication 23 February 2010

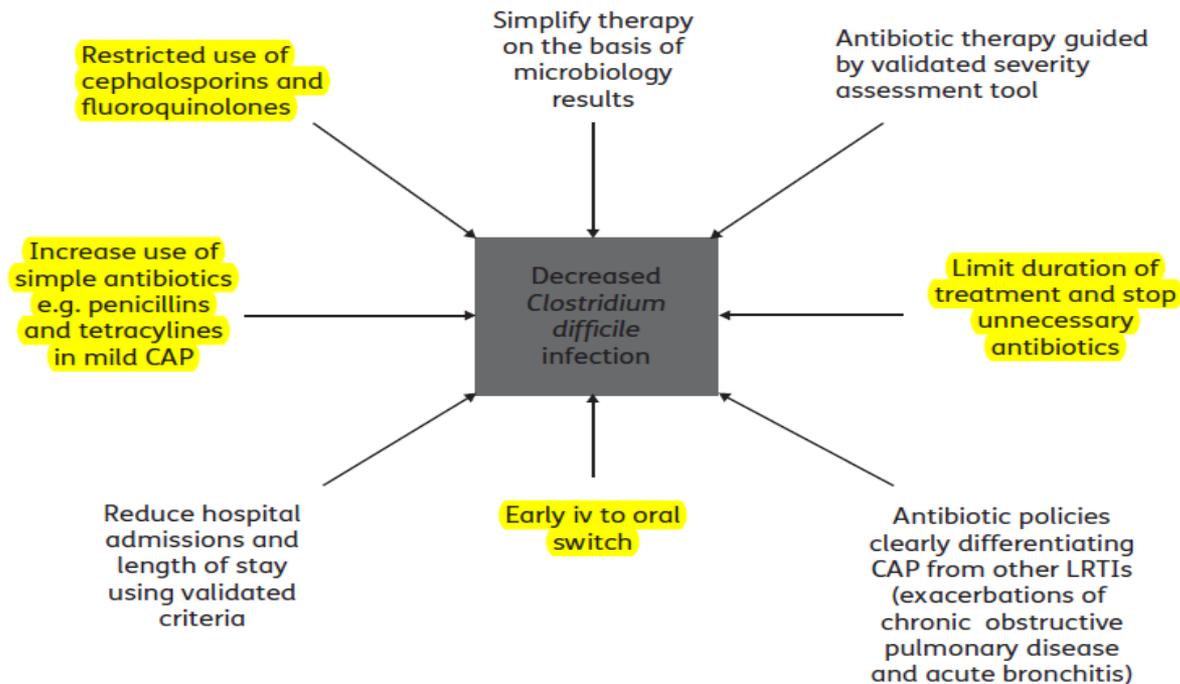
Journal of
Antimicrobial
Chemotherapy

Proposed changes to management of lower respiratory tract infections in response to the *Clostridium difficile* epidemic

James D. Chalmers^{1*}, Mudher Al-Khairalla², Philip M. Short², Tom C. Fardon² and John H. Winter²

¹MRC Centre for Inflammation Research, Queens Medical Research Institute, 47 Little France Crescent, Edinburgh EH16 4TJ, UK;
²Chest Unit, Ninewells Hospital and Medical School, Dundee DD1 9SY, UK

*Corresponding author. Tel: +44 1312426662; fax: +44 1312421908; E-mail: jameschalmers@googlemail.com



Conclusión:

Se propone la reducción de las prescripciones de cefalosporinas y fluoroquinolonas en favor de los regímenes a base de penicilina y mayor uso de tetraciclinas.

En resumen

Paciente leve

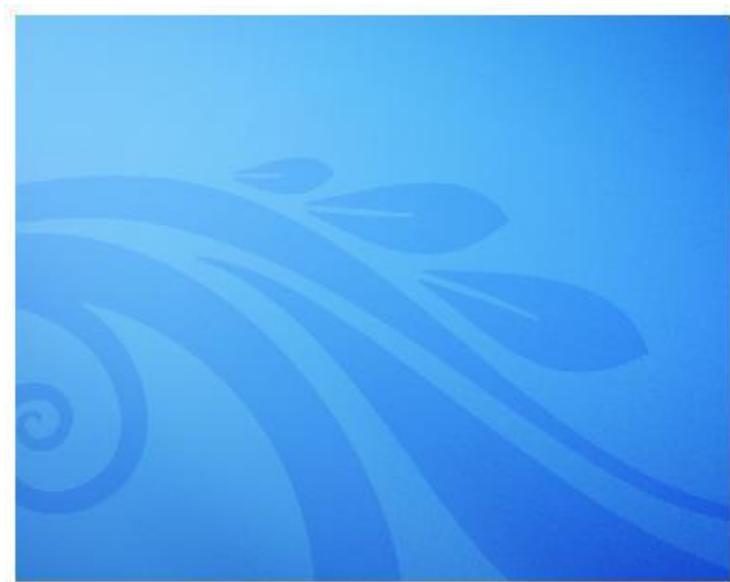
- Amoxicilina/ Ac. Clavulánico v.o
- Claritromicina v.o.

Paciente moderado

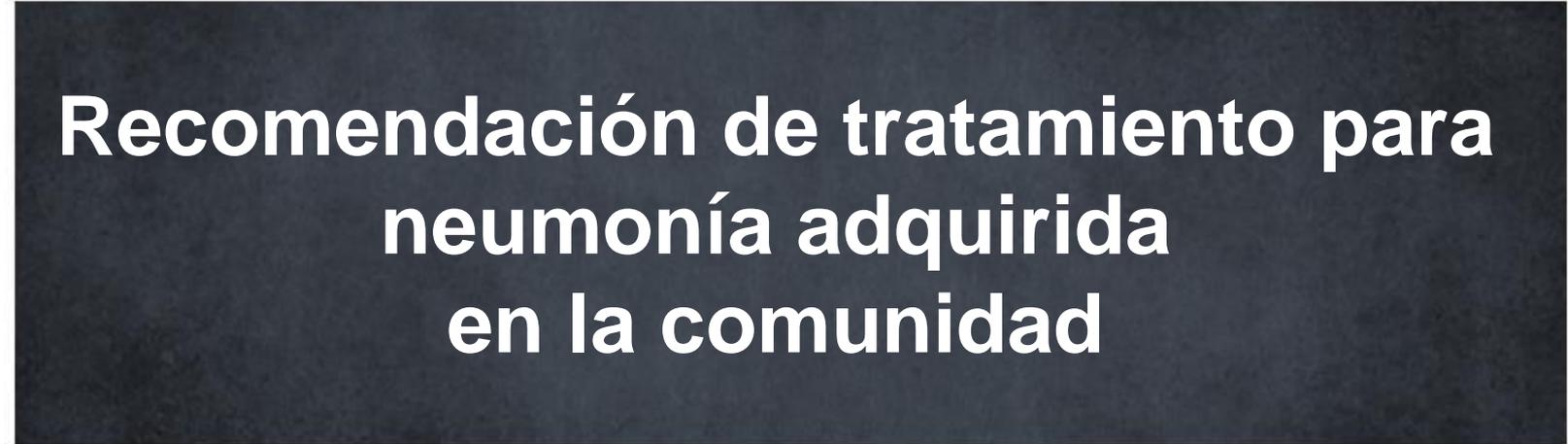
- Amoxicilina/Ac. Clavulánico vo + Claritromicina vo
- Ampicilina/Sulbactam ev + Claritromicina ev
- Levofloxacino ev.

Paciente UCI

- Amoxicilina/Ác Clavulánico ev + Claritromicina ev
- Ampicilina/Sulbactam ev + Claritromicina ev
- Ceftriaxona ev + Levofloxacino ev



Efecto de recomendaciones en la
utilización de ceftriaxona y quinolonas



Recomendación de tratamiento para neumonía adquirida en la comunidad



Interna Alejandra Rivas S. – Q.F Fernanda Ávila O.
Octubre 2014

Costos

V.O

Eritromicina 500mg	\$ 386
Azitromicina 500mg	\$ 5.393
Claritromicina 500mg	\$ 657
Amoxicilina/Clav. 1g	\$ 1.574
Levofloxacino 500mg	\$10.567

E.V

Eritromicina 1g.	\$23.362
Claritromicina 500mg.	\$22.127
Ampicilina/Sulbactam 1/0.5g	\$13.195
Levofloxacino 500mg	\$20.538
Ceftriaxona 1g	\$ 3.219

Efecto inmunomodulador macrólidos

Table 1. Immunomodulatory and other properties of macrolides for chronic respiratory diseases

Decreased mucus and sputum production and secretion.

Increased sputum elasticity and mucociliary clearance.

Inhibited production of certain microbial virulence determinants including biofilm formation.

Suppression of transcription factors NF- κ B and AP-1 with resultant decreased proinflammatory cytokine and chemokine production (eg, TNF- α , IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8, GM-CSF, IFN- γ , LTB $_4$).

Increased concentration of anti-inflammatory cytokines IL-1ra, IL-6, IL-10.

Decreased neutrophil chemotaxis to airways.

Reduced expression of adhesion molecules (ICAM-1, selectins, β_2 -integrins).

Suppression of superoxide anion production and oxidative burst mechanisms.

Decreased iNOS activity.

Decreased neutrophil defensin and elastase production.

Increased neutrophil apoptosis and cellular clearance by macrophages.

Increased expression of multidrug resistance phenotype restoring chloride conductance in the airways of cystic fibrosis patients.

AP—activator protein; GM-CSF—granulocyte-macrophage colony stimulating factor; ICAM—intracellular adhesion molecule; IFN—interferon; IL—interleukin; iNOS—inducible nitric oxide synthase; LTB $_4$ —leukotriene B $_4$; NF—nuclear factor; TNF—tumor necrosis factor.

S. pneumoniae sensibilidad a penicilinas

Vol. 47, 2003

RTI ISOLATE SUSCEPTIBILITY TO LEVOFLOXACIN 1791

TABLE 1. Summary of MIC and MIC interpretation^a data for isolates of *S. pneumoniae* from pediatric and adult patients in the United States in 2000–2001 and 2001–2002

Antimicrobial agent	Patient age (yr)	2000–2001 ^b						2001–2002 ^c					
		MIC (μg/ml)			% of isolates that were:			MIC (μg/ml)			% of isolates that were:		
		Range	50%	90%	S	I	R	Range	50%	90%	S	I	R
Penicillin	<2	≤0.03–8	0.12	2	48.5	23.1	28.3	≤0.03–>8	0.12	4	45.5	20.5	34.0
	2–4	≤0.03–8	0.06	2	51.0	22.2	26.8	≤0.03–>8	0.06	4	53.5	17.5	28.9
	5–10	≤0.03–4	≤0.03	2	66.3	17.6	16.1	≤0.03–4	≤0.03	2	68.9	13.2	17.9
	11–17	≤0.03–4	≤0.03	2	65.8	14.9	19.3	≤0.03–8	≤0.03	2	72.0	13.4	14.7
	18–64	≤0.03–>8	≤0.03	2	66.0	18.5	15.4	≤0.03–8	≤0.03	2	69.0	15.6	15.4
	>64	≤0.03–8	≤0.03	2	66.9	17.5	15.6	≤0.03–>8	≤0.03	2	69.8	14.1	16.0
Amoxicillin-clavulanate	<2	≤0.015–8	0.06	4	85.9	7.9	6.1	≤0.015–>8	0.12	4	84.2	5.9	9.9
	2–4	≤0.015–8	0.06	4	85.1	7.7	7.3	≤0.015–8	0.03	4	86.4	4.9	8.8
	5–10	≤0.015–8	0.03	2	93.8	4.7	1.6	≤0.015–8	0.03	2	93.3	2.9	3.8
	11–17	≤0.015–8	0.03	2	92.1	5.3	2.6	≤0.015–8	0.03	2	91.4	4.7	3.9
	18–64	≤0.015–>8	0.03	2	93.7	4.1	2.3	≤0.015–>8	0.03	2	94.4	2.2	3.4
	>64	≤0.015–>8	0.03	2	93.9	3.8	2.3	≤0.015–>8	0.03	2	94.4	2.8	2.9

MECANISMO RESISTENCIA: Modificación PBP

Aumento de dosis amoxicilina/clavulánico

H. Influenzae
M. catarrhalis

ANEXO 2

ANEXO II. FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS						
Paciente						
Servicio/Código						
Fecha Ingreso				Fecha Egreso/ Traslado		
Código pacientes						
Sexo	MASCULINO	FEMENINO	Rut Paciente			
Peso / Talla	kg	cm	Edad	años		
	Alergias					
Co-morbilidades	DM	HTA	Enfermedad renal	Diálisis (APD)	Obesidad	
	Tabaco (IPA)	Alcohol	Drogas	Daño hepático	Patología cardíaca	
	Enfermedades respiratorias	Otros				
	Antecedentes Qx:					
Factores de susceptibilidades a infección	Tratamiento ATB previo	Hospitalizaciones previas	Inmuno supresión	Otro		
OBSERVACIONES						
Antibiótico						
Antibiótico				v.o	i.v	
Dosis indicada / Intervalo	mg/gramos			horas		
Esquema de tratamiento	Monoterapia	Terapia Combinada		¿Cuál? / v.a		
Motivo de indicación	Diagnósticos:		Foco:	Abdominal	Cutáneo	
				Respiratorio	Genitourinario	
				Óseo	Sistémico	
				Foco no identificado	Otro	
Tipo de tratamiento	Empírico	Empírico/Microbiológico		Microbiológico		
	Obs:		Obs.			
Fecha inicio		Fecha término		Días tto		
Microorganismo aislado	No aislado					
Cambio de dosis	/	/	/	/	/	
Fecha - Indicación						
Suspensión de tratamiento	NO	SI	Motivo:	No primera línea	Fracaso clínico	
			No indicado	Resistencia al ATB	Reducción espectro	
			RAM	Microorganismo no cubierto	Cambio de tratamiento al ALTA	
			Otro			
Cura clínica	NO	SI	Descalación	Escalación		
Especialidad del Médico						
OBSERVACIONES						

ANEXO II. CONTINUACIÓN

Exámenes					
PCR	/	/	/	/	/
<1.0 mg/L					
PCT	/	/	/	/	/
ng/mL					
Leucocitos	/	/	/	/	/
4000-10000					
Temperatura	/	/	/	/	/
°C					
HGT	/	/	/	/	/
mg/dL					
Cultivo	/	/	/	/	/
Tipo de cultivo - Resultado					
Creatinina	/	/	/	/	/
0.7-1.2 mg/dL					
Velocidad Filtración Glomerular	/	/	/	/	/
ml/min Método					
OBSERVACIONES					

ANEXO 3

**ANEXO III. RESULTADOS ENTREGADOS AL SERVICIO DE MEDICINA
INTERNA**

Santiago, 3 de agosto de 2015

DR. GONZALO DÍAZ VILCHES
Jefe del Servicio de Medicina Interna
Hospital Clínico Universidad de Chile

En el marco de la actividad final para optar al título de Químico Farmacéutico, la estudiante de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas de la Universidad de Chile, Alejandra Rivas Santelices realizó su internado en la sección de Infectología del Hospital Clínico de la mencionada Universidad durante el periodo mayo-noviembre de 2014. En tal institución desarrolló el proyecto titulado “Evaluación del uso de fluoroquinolonas en el Servicio de Medicina Interna de un hospital universitario” el cual tuvo como objetivo conocer los patrones de utilización de estos antibióticos en dicha unidad. Las mediciones se realizaron durante los meses de julio-agosto y los principales resultados se adjuntan a la presente carta.

Sin otro particular, se despide cordialmente

Dra. Q.F. Elena María Vega
Directora Internado

ANEXO III. CONTINUACIÓN

“Evaluación del uso de fluoroquinolonas en el Servicio de Medicina Interna de un hospital universitario”

Entre el grupo de medicamentos más utilizados en el ámbito hospitalario se encuentran los antibióticos (ATBs) sin embargo, estudios han descrito que a este nivel un 30-50% del uso es inadecuado. El mal uso de ATB genera selección de cepas resistentes que pueden provocar un fracaso de las terapias y el consiguiente aumento de la morbi-mortalidad y los costos. Por lo tanto conocer los patrones de utilización de los ATBs es fundamental para diseñar y direccionar estrategias locales que hagan frente a ese problema.

Con el objetivo de evaluar el uso de fluoroquinolonas (FQs) en el Servicio de Medicina Interna (SMI) se realizó un estudio observacional prospectivo con seguimiento intensivo de todos los pacientes que utilizaron dichos ATBs en el periodo julio- agosto del 2014. Para esto se recolectaron datos de la ficha clínica electrónica TiCares® tales como: edad, sexo, alergias, pautas del tratamiento ATB, exámenes y evolución clínica. El seguimiento se realizó hasta que el paciente terminó el tratamiento con FQ o egresó del servicio.

Los principales resultados fueron tabulados y se muestran a continuación.

ANEXO III. CONTINUACIÓN

Tabla 1. Caracterización de los pacientes según tipo de fluoroquinolona administrada

Característica	Ciprofloxacino N° pacientes (n=11)	Levofloxacino N° pacientes (n=35)	Total N° pacientes (%) (n=46)
Pacientes			
Total	11	35	46 (100)
Edad ($\bar{X} \pm D.E.$)	62,1 \pm 17,3	60,0 \pm 19,3	60, 5 \pm 18,6
Sexo			
Mujer	7	16	23 (50,0)
Hombre	4	19	23 (50,0)
Comorbilidades			
Pacientes con comorbilidades	9	29	38 (82,6)
Promedio comorbilidades por paciente ($\bar{X} \pm D.E.$)	3 \pm 1,4	2,7 \pm 1,6	2,8 \pm 1,5
Hipertensión arterial	7	18	25 (54,3)
Patología respiratoria	1	11	12 (26,1)
Diabetes Mellitus	5	6	11 (23,9)
Patología cardiaca	1	7	8 (17,4)
Enfermedad hepática	2	1	3 (6,5)
Enfermedad renal	-	2	2 (4,3)
Otras	6	20	26 (56,5)
Alergias a antibióticos			
Sin antecedentes de alergia	9	31	40 (87,0)
Alergia a Penicilinas	-	2	2 (4,3)
Alergia a Vancomicina	-	1	1 (2,2)
Otras alergias	2	1	3 (6,5)
Factores de riesgo para RB			
Tratamiento antibiótico previo	2	13	15 (32,6)
Inmunosupresión	-	8	8 (17,4)
Hospitalizaciones previas	3	1	4 (8,7)
Días de hospitalización en SMI ($\bar{X} \pm D.E.$)	6,4 \pm 4,6	5,0 \pm 3,7	5,3 \pm 3,9

\bar{X} = promedio; D.E.= desviación estándar; RB= resistencia bacteriana; SMI= Servicio de Medicina Interna;

ANEXO III. CONTINUACIÓN

Tabla 2. Caracterización de uso de fluoroquinolonas según tipo de antibiótico

Característica	Ciprofloxacino N° pacientes (n=11)	Levofloxacino N° pacientes (n=35)	Total N° pacientes (%) (n=46)
Dosis inicial			
500 mg cada 12 horas	9	-	9 (17,4)
500 mg cada 24 horas	2	25	27 (58,7)
750 mg cada 24 horas	-	10	10 (21,7)
Vía de administración inicial			
Oral	11	19	30 (65,2)
Intravenosa	-	16	16 (34,8)
Días de tratamiento ($\bar{X} \pm D.E.$)	7,2 \pm 8,2	8,0 \pm 2,9	8,2 \pm 4,6
Esquema de tratamiento inicial			
Monoterapia	10	27	37 (80,4)
Terapia combinada	1	8	9 (19,6)
Ajuste de terapia			
Escalación	-	1	1 (2,2)
Descalación	-	7	7 (15,2)
Tipo de tratamiento			
Empírico	5	29	34 (73,9)
Empírico/microbiológico	-	2	2 (4,3)
Microbiológico	6	4	10 (21,7)
Aislamiento de Microorganismo			
Si	6	6	12 (26,1)
No	5	29	34 (73,9)
Origen Infección			
Bacteriana	6	3	9 (19,6)
Viral	-	5	5 (10,9)
Mixto	-	3	3 (6,5)
Desconocido	3	24	27 (58,7)

N°= número; mg= miligramos; \bar{X} = promedio; D.E.= desviación estándar

ANEXO III. CONTINUACIÓN

Tabla N° 3. Caracterización de uso de levofloxacino según vía de administración

Criterio	Vía oral N° pacientes (n=19)	Vía intravenosa N° pacientes (n=16)
Dosis inicial		
500 mg cada 24 horas	13	12
750 mg cada 24 horas	6	4
Días de tratamiento ($\bar{X} \pm D.E.$)	7,9 \pm 3,0	8,2 \pm 2,9
Terapia combinada	-	8
ATB de terapia combinada		
Ceftriaxona	-	8
Ajuste de terapia		
Escalación	-	2
Descalación	-	7
Cambio a vía oral	-	9
Días de tratamiento previos al cambio de vía ($\bar{X} \pm D.E.$)	-	3,9 \pm 3,2
Procedencia de un servicio de mediana o alta complejidad	9	5

N°= número; mg= miligramos; \bar{X} = promedio; D.E.= desviación estándar; ATB= antibiótico

ANEXO III. CONTINUACIÓN

Tabla 4. Clasificación de pacientes por diagnóstico según tipo de fluoroquinolona administrada

Diagnóstico	Ciprofloxacino Nº pacientes (n=11)	Levofloxacino Nº pacientes (n=35)	Total Nº pacientes (%) (n=46)
Sepsis			
foco pulmonar	-	15	15 (32,6)
foco genitourinario	3	-	3 (6,5)
foco abdominal	1	-	1 (2,2)
Sepsis severa			
foco pulmonar	-	2	2 (4,3)
foco genitourinario	2	-	2 (4,3)
foco abdominal	1	-	1 (2,2)
NAC	-	10	10 (21,7)
Shock séptico	-	4	4 (8,7)
EPOC exacerbado	-	3	3 (5,5)
Profilaxis PBE	2	-	2 (4,3)
Enterocolitis	1	-	1 (2,2)
Diarrea prolongada	1	-	1 (2,2)
Bronquitis aguda	-	1	1 (2,2)

Nº= número; NAC= neumonía adquirida en la comunidad; EPOC= enfermedad pulmonar obstructiva crónica;
PBE= peritonitis bacteriana espontánea

ANEXO 4



Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas
Universidad de Chile

PROPUESTAS DE TRATAMIENTO PARA NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD

Hospital Clínico Universidad de Chile
Sección de Infectología
Departamento de Medicina
Q.F Fernanda Ávila Oesterle- Interna Alejandra Rivas Santelices

El mal uso de los antibióticos (ATB) es un problema a nivel mundial ¹. Durante las últimas décadas se ha determinado que hasta el 50% de la utilización de ATB a nivel hospitalario son inapropiadas ²⁻⁴, ya que se administran tratamientos ATB innecesarios, por períodos prolongados y/o en dosis inadecuadas, generando selección de cepas resistentes ⁵. Dicho fenómeno puede aumentar la morbilidad y la estadía hospitalaria de los pacientes, llegando a incrementar la mortalidad y los costos ¹, además de provocar escasez de ATB eficaces ⁶.

las fluoroquinolonas (FQ) son ATB de amplio uso a nivel mundial⁷. Las FQ han sido extensamente utilizadas a nivel comunitario, debido al gran espectro antimicrobiano, a la buena absorción oral y la excelente tolerancia que poseen ⁸.

En la literatura se ha descrito ampliamente el impacto del uso elevado de esta clase de ATB. La expresión de mecanismos de resistencias de bacterias Gram negativas se ha asociado con el uso concomitante de FQ ⁸. Además, el uso desmedido de FQ se asocia positivamente con un aumento de la resistencia de *Pseudomonas aeruginosa*, lo que a su vez se relaciona con mayor resistencia a otra clase de ATB ⁹. También se ha descrito que 63 de 206 pacientes hospitalizados, en tratamiento con FQ, presentaron colonización de su tracto gastrointestinal con bacterias resistentes post tratamiento ¹⁰.

Frente a lo anterior, los actuales programas de control de ATB buscan minimizar las consecuencias del uso de ATB, incluyendo toxicidad, selección de patógenos y la emergencia de la resistencia bacteriana ¹¹, ya que ha quedado demostrado que intervenciones que buscan mejorar las prescripciones son exitosas y pueden reducir la resistencia y las infecciones adquiridas en los hospitales ¹².

Entre las sugerencias de los programas de control de ATB se mencionan los formularios de pre autorización de uso de ATB, la educación al cuerpo médico acompañada de intervenciones activas de los expertos, la de-escalación de terapias de acuerdo al resultado de los cultivos, la optimización por medio del análisis farmacocinético y farmacodinámico, ajustando dosis según las características de los pacientes, del patógeno y del sitio de infección, el traslape precoz de terapia endovenosa a oral y el desarrollo multidisciplinario de recomendaciones de uso basadas en la evidencia, incorporando patrones de microbiología y de resistencia local, entre otras medidas. ¹¹

En base a lo anterior la Sección de Infectología del Hospital Clínico del Universidad de Chile ha desarrollado una propuesta de tratamiento para Neumonía Adquirida en la Comunidad (NAC), patología en la cual existe una alta prescripción de FQ. Dichas alternativas de tratamiento buscan racionalizar el uso de estos ATB debido a su alto impacto ecológico ⁷

A continuación se exponen las propuestas de tratamiento para NAC.

PROPUESTAS DE TRATAMIENTO PARA
NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD

La NAC es una patología que se asocia con alta mortalidad y morbilidad a nivel mundial: posee un 23% de mortalidad a los 30 días en países como Canadá y EE.UU, siendo la primera causa de hospitalización por infecciones y la octava causa de muerte ¹³. En Chile, corresponde a la tercera causa específica de muerte y comprende casi la mitad de los egresos hospitalarios ¹⁴.

Los microorganismos etiológicos de NAC más frecuentemente aislados son *Streptococcus pneumoniae*, representando cerca de 2/3 de las NAC con agente etiológico conocido ¹⁵, *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis* en menor porcentaje. *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* y *Legionella spp.*, son bacterias atípicas que se presentan con menor frecuencia en NAC ¹⁶⁻¹⁸. En nuestro país el *Streptococcus pneumoniae* es el agente etiológico de cerca del 21% de las NAC, mientras que *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis* no superan el 2% por si solas. Como segundo agente etiológico más frecuente se encuentran los microorganismos atípicos, registrando cerca del 20% ^{19,20}.

Es importante mencionar que en las infecciones del tracto respiratorio se produce un alto abuso de prescripciones de ATB. FQ, medicamentos ampliamente utilizados en este tipo de patologías ²¹, se han asociado con infecciones por *Clostridium difficile*, colonización e infecciones clínicas por microorganismos multiresistentes, por lo que se hace de vital importancia controlar y racionalizar su uso ²².

Existen diversas recomendaciones de tratamiento para NAC, las que son ajustadas tanto por las características de los pacientes, ya sea su severidad y sus comorbilidades, como también por la epidemiología local. Otros factores que diferencian las guías de tratamiento, son los especialistas que las desarrollan, la disponibilidad local de los medicamentos recomendados, los costos asociados a cada uno y la evidencia local ¹⁵.

GUÍAS CLÍNICAS DE NAC:

Se analizaron las siguientes guías clínicas de tratamiento de NAC: La desarrollada por la Sociedad Americana de Tórax, el año 2001 ²³; el consenso de la Infectious Diseases Society of America (IDSA) y la Sociedad Americana de Tórax del año 2007 ²⁴; la diseñada por la Sociedad Británica de Tórax el año 2009 ²⁵; la guía clínica AUGÉ del Ministerio de Salud Chileno del año 2011 ¹⁶; y la desarrollada por el ConsenSur II (Consenso del cono Sur), el año 2010 ¹⁵.

En general, al comparar las diversas guías clínicas destaca, que para un paciente con NAC ambulatorio con comorbilidades (CURB-65: 0-1), se recomienda un único agente ATB beta-lactámico (BL) con un inhibidor de beta lactamasas (iBL), o en asociación con un macrólido o una FQ. Mientras que para el paciente hospitalizado con NAC en una unidad de menor complejidad que la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), las primeras alternativas de tratamiento son un ATB BL con un iBL, en asociación con un macrólido o una FQ. Para pacientes severos, hospitalizados en UCI, las guías clínicas coinciden en preferir regímenes de asociaciones entre BL con iBL y macrólidos.

Los espectros antimicrobianos de macrólidos y FQ, ilustrados en la Figura 1, son similares en cuanto a los patógenos etiológicos atípicos más frecuentemente aislados en NAC ^{26,27}.

Figura 1: Espectro antimicrobiano sobre microorganismos etiológicos de neumonía adquirida en la comunidad, extraído de The Sanford guide to antimicrobial therapy ^{28,29}.

ATB	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Moraxella catarrhalis</i>	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	<i>Chlamydia pneumoniae</i>	<i>Legionella spp.</i>
Amoxicilina/AC	+	+	+	0	0	0
Ampicilina/SB	+	+	+	0	0	0
Levofloxacino	+	+	+	+	+	+
Eritromicina	±	±	+	+	+	+
Azitromicina	±	+	+	+	+	+
Claritromicina	±	+	+	+	+	+

ATB: Antibiótico, AC: Ácido Clavulánico, SB: Sulbactam.
 +: Generalmente susceptibles; ±: Sensibilidad/resistencia variable;
 0: por lo general resistentes

Se realizó una búsqueda bibliográfica en MEDLINE y LILACS, enfocándose en meta-análisis, revisiones sistemáticas y estudios clínicos controlados de los últimos 15 años que midieran cura clínica, mortalidad y/o éxito microbiológico en pacientes adultos hospitalizado en sala o en UCI. La búsqueda se restringió a trabajos en idioma español e inglés, con las siguientes palabras claves: Community acquired pneumonia, β -lactam antibiotics, macrolide, fluoroquinolone, cephalosporin, mortality, neumonía adquirida en la comunidad, antibióticos β lactámicos, macrólidos, cefalosporinas, mortalidad.

PACIENTE CON NAC LEVE: CURB-65: 0-1 (<3% de riesgo mortalidad)

Para el paciente con NAC leve, el principal microorganismo que requiere cobertura mediante el tratamiento ATB empírico es *Streptococcus pneumoniae* puesto que, estudios etiológicos locales han demostrado que es el agente causal más frecuente de las NAC del adulto ²⁰.

Según los últimos resultados publicados por el Instituto de Salud Pública de Chile (ISP) a través de su Red Nacional de vigilancia de resistencia a antimicrobianos, la sensibilidad de este patógeno en casos no relacionados a meningitis, alcanza un 99% a penicilina (Figura 2) ³⁰. Por lo tanto, para este tipo de pacientes es apropiado plantear como tratamiento de primera línea el uso de amoxicilina. En caso de sospecha de microorganismos resistentes se proponen aumentar la dosis de amoxicilina, dado que el mecanismo de resistencia del *Streptococcus pneumoniae* es mediante la disminución de la afinidad debido a la modificación de las PBP (Penicillin Binding Protein) ³¹.

Figura 2: Susceptibilidad in vitro a penicilina y cefotaxima en cepas de *Streptococcus pneumoniae*. Información extraída del Boletín del Instituto Salud Pública, Vigilancia de enfermedades invasoras por *Streptococcus pneumoniae*, Chile, 2007-2013 ³⁰.

Antimicrobiano			2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Penicilina	Meningitis	% S	72%	78%	69%	67%	73%	75%	76%
		% R	28%	22%	31%	33%	28%	25%	24%
		n	109	102	97	105	80	73	85
	No meningitis	% S	97%	99%	97%	94%	98%	98%	99%
		% I	3%	2%	3%	5%	1%	2%	1%
% R		0%	0%	0%	1%	1%	0%	0%	
n		776	767	804	670	644	598	605	
Cefotaxima	Meningitis	% S	90%	93%	89%	89%	86%	95%	96%
		% I	6%	4%	10%	4%	13%	5%	4%
		% R	5%	3%	1%	8%	1%	0%	0%
		n	109	102	97	105	80	73	85
	No meningitis	% S	96%	98%	98%	92%	98%	98%	99%
		% I	3%	2%	1%	6%	2%	1%	1%
		% R	0%	0%	0%	1%	0%	0%	0%
		n	776	767	804	670	644	598	605

%S, %I, %R: porcentaje de cepas sensibles, con sensibilidad intermedia, y resistentes. n: total cepas analizadas.

Las cepas provenientes de LCR y/o con diagnóstico de meningitis se consideraron casos de meningitis.

Hasta el año 2006, diversas publicaciones señalan que *Haemophilus influenzae* era el segundo agente etiológico de NAC con mayor prevalencia en Chile ³². Sin embargo, en el año 2013 Luchsinger et al. reportan que los casos de NAC relacionados a *Haemophilus influenzae* y *Moraxella Catarrhalis* solo alcanzaron un 0,8 y 1,7 % respectivamente del total analizado ²⁰, a pesar de estos resultados si se requiere dar cobertura, el uso de amoxicilina/ác. clavulánico o a ampicilina/sulbactam es una alternativa adecuada ya que estudios han dejado en evidencia que su mecanismo de resistencia es por la presencia de β -lactamasas ^{30,33}.

Otro grupo de bacterias que han tomado relevancia son los llamados agentes atípicos, que corresponden a *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* y *Legionella spp.* Los últimos

estudios en Chile han demostrado una incidencia de 9 % para *Mycoplasma pneumoniae*, 7.9 % para *Chlamydia pneumoniae* y 5.07 % para *Legionella spp.* (Figura 3) ²⁰.

Figura 3: Resultados de Luchsinger et al. Distribución de uno y varios agentes virales y bacterianos detectados en 356 adultos con neumonía adquirida en la comunidad ²⁰.

Bacterial agents						
	Only bacteria (n=92)		Mixed bacterial and viral infections (n=60)		Total	
	Only one	Plus other bacteria	Plus virus	Plus virus and other bacteria	N	%
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	38	6	25	6	75	21.1
<i>Haemophilus influenzae</i>	3				3	0.8
<i>Moraxella catarrhalis</i>	1	3	2		6	1.7
Gram(-)bacillus	1	2		2	5	1.4
<i>Staphylococcus aureus</i>	3	1	2	2	8	2.2
<i>Streptococcus agalactiae</i>			1		1	0.3
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	13	5	13	1	32	9.0
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	13	5	4	6	28	7.9
<i>Legionella pneumophila</i>	7	2	4		13	5.07*
Subtotal cases with bacteria	80				152†	42.7
Viral agents						
	Only viruses (n=80)		Mixed viral and bacterial infections (n=60)		Total	
	Only one	Plus other virus	Plus bacteria	Plus bacteria and other virus	N	%
RSV	18	8	12	10	48	13.5
hMPV	8	14	10	9	41	11.5
Flu	12	5	7	3	27	7.6
HCoV	3	9	3	5	20	5.6
Picornavirus	17	11	9	4	41	11.5
ADV	1		2		3	0.8
Subtotal cases with viruses	59				140‡	39.3
No agent					124	34.8

Santiago, Chile, February 2005–December 2007.
*13/256 cases=5.07%.
†Cases with unique bacteria or with bacteria plus other agent were counted as one individual case.
‡Cases with unique virus or with virus plus other agent were counted as one individual case.
ADV, adenovirus; HCoV, human coronavirus; hMPV, human metapneumovirus; RSV, respiratory syncytial virus.

Mills et al., publicaron un meta-análisis que comparó la efectividad de los BL y ATB activos sobre patógenos atípicos en NAC leves y moderadas en pacientes ambulatorios y hospitalizados. El trabajo no mostró diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la falla de tratamiento al utilizar ATB BL, macrólidos o FQ (Figura 4. RR: 0.97, IC: 0.87-1.97) ³⁴. Pero cuando se comparó la efectividad de este mismo grupo de ATB en casos confirmados de *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* y *Legionella spp.*, evidenciando que solo en cuadros provocados por *Legionella spp.* hubo mayor falla clínica al utilizar un BL (Figura 5); Por lo que se recomienda frente a casos confirmados de *Legionella spp.* utilizar un ATB con cobertura sobre este microorganismo, como levofloxacino.

Figura 4: Resultados de Mills et al. Número de pacientes con falla en la cura clínica en tratamiento con β -lactámicos, comparado con antibióticos activos sobre agentes atípicos, en todas las causas de neumonía adquirida en la comunidad ³⁴.

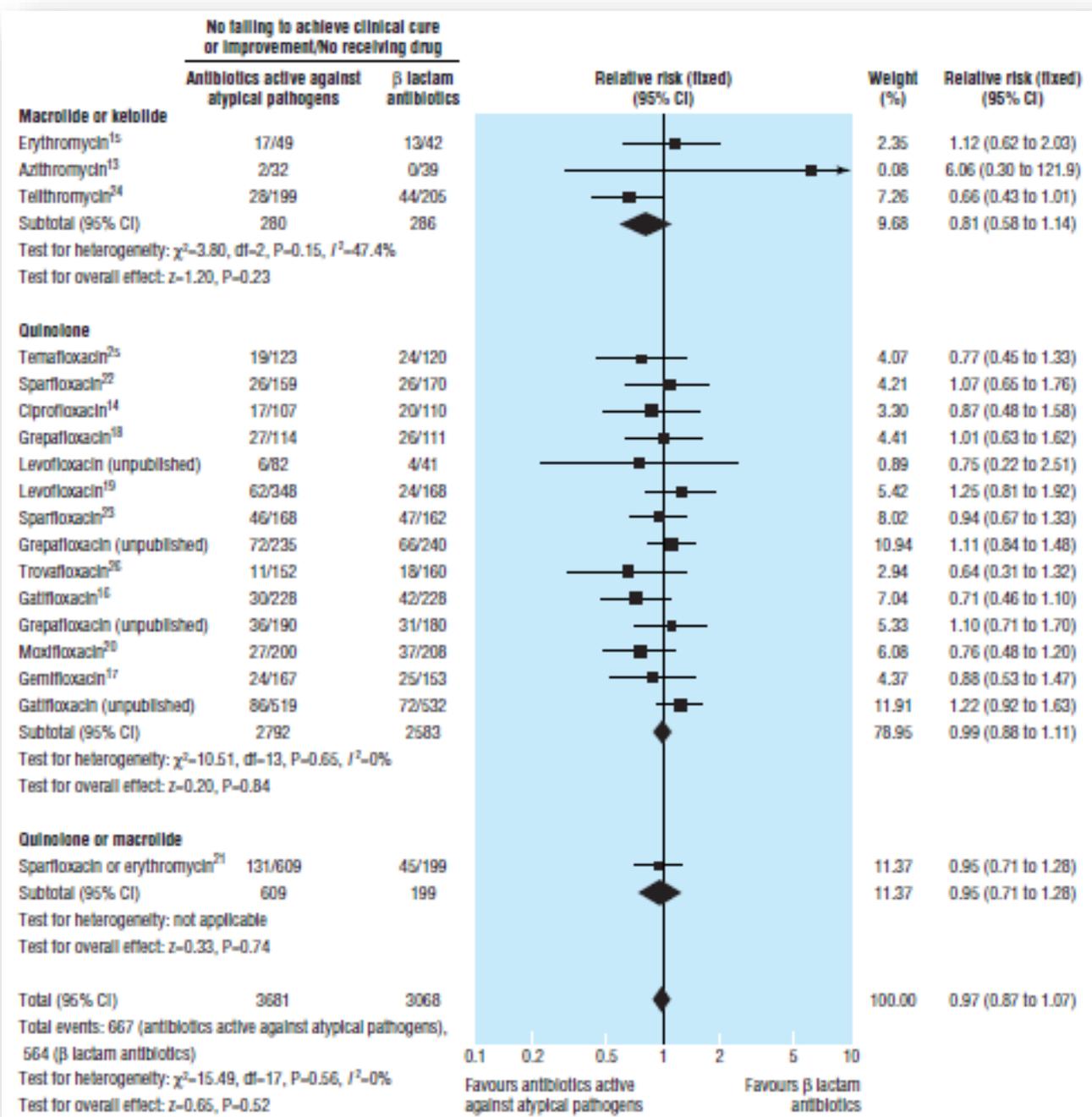
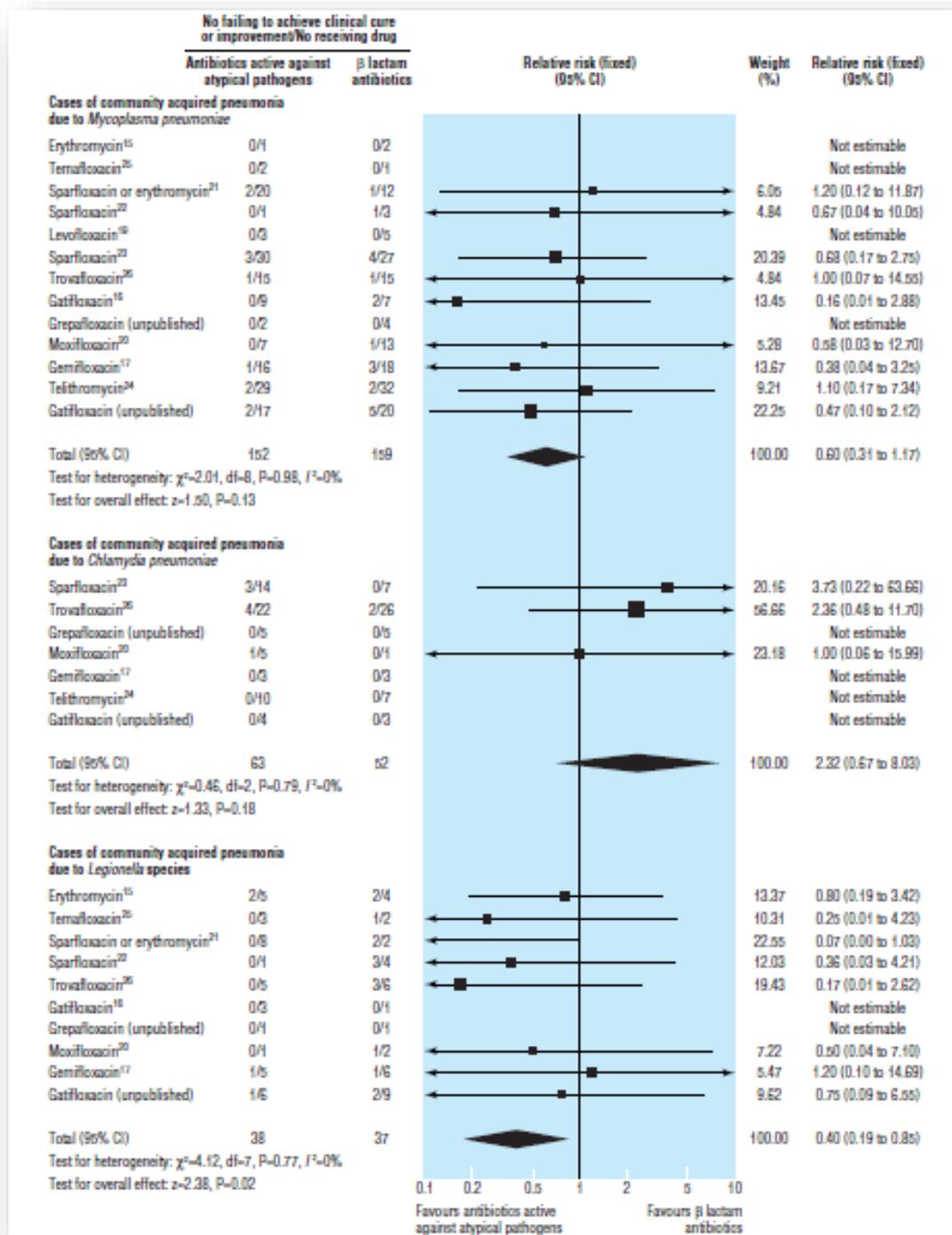


Figura 5: Resultados de Mills et al. Número de pacientes con falla en la cura clínica en tratamiento con β-lactámicos, comparado con antibióticos activos sobre agentes atípicos, en casos confirmados de neumonía adquirida en la comunidad por *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* y *Legionella spp.*³⁴.



En conclusión para pacientes con NAC leve y vía oral disponible, utilizar amoxicilina/ác. clavulánico 875/125 mg cada 12 horas por 5-7 días es una alternativa adecuada. En el caso de sospecha de NAC por agentes atípicos o como segunda alternativa se propone el uso de claritromicina 500 mg cada 12 horas por 5-7 días y como tercera alternativa, utilizar levofloxacino 750 mg una vez al día por 5-7 días ³⁵. Si el paciente no tuviera la vía oral disponible, la alternativa al uso de amoxicilina/ác. clavulánico sería ampicilina/sulbactam 1000/500 mg cada 8 horas endovenoso.

PACIENTE CON NAC LEVE CURB-65:0-1 (<3% mortalidad):

1° Alternativa de tratamiento:			Nivel de evidencia
Amoxicilina/ácido clavulánico v.o*	875/125 mg cada 12 horas	Por 5 a 7 días	I
2° Alternativa de tratamiento:			
Claritromicina v.o* ¹	500 mg cada 12 horas.	Por 5 a 7 días	IVb
3° Alternativa de tratamiento			
Levofloxacino v.o /e.v*	500-750 mg cada 24 horas	Por 5 a 7 días	I

*Medicamento que requiere ajuste de dosis según clearance de creatinina

¹ azitromicina 500 mg cada 24 horas v.o podría ser una alternativa de tratamiento a la claritromicina.

Alergia a penicilinas: En el caso de pacientes alérgicos a los BL, se propone el uso de claritromicina 500 mg cada 12 horas por 5-7 días.

Embarazadas: Utilizar amoxicilina/ác. clavulánico 875/125 mg cada 12 horas por 5-7 días será la alternativa de tratamiento para pacientes con NAC leve embarazadas. Según la FDA, es un medicamento con categoría B en el embarazo, es decir, se puede aceptar su utilización ya que estudios en animales no han mostrado o han reportado riesgos menores, pero no hay información en humanos ^{28,29}.

PACIENTE CON NAC MODERADA: CURB-65:2-3 (9% de riesgo mortalidad)- SMART-COP: 0-4

Tanto en pacientes con NAC moderada como con NAC leve, se deben considerar como principales causantes de la patología los mismos microorganismo etiológicos, sin embargo, se deben contemplar la presencia de otras bacterias, como: bacilos Gram negativos entéricos, *Staphylococcus aureus* y agentes atípicos¹⁵. La cobertura de éstos últimos patógenos se debe a la presencia de cuadros más severos y con mayor riesgo de mortalidad. Además, se ha demostrado que puede existir infección por más de un agente etiológico en NAC, por lo que tratar a los pacientes con terapias combinadas con dos ATB de diferentes familias, sería beneficioso^{19,20}.

Asadi et al. por medio de un meta-análisis comparó la mortalidad a 30 días de pacientes con NAC moderada, tratados con regímenes que incluían un ATB macrólido versus otros esquemas antimicrobianos. Se incluyeron 23 estudios, con 137574 pacientes, evaluándose trabajos hasta el año 2011, incluyéndose 18 estudios de cohorte y 5 estudios clínicos controlados¹³.

En la Figura 6, se muestran los resultados obtenidos al comparar tratamiento con macrólidos versus otros regímenes, observándose una disminución, estadísticamente significativa del riesgo de mortalidad a 30 días con los tratamiento basados en macrólidos para pacientes con NAC moderada (3,7% versus 6.5%, RR: 0.78, IC: 0.64-0.95, p : 0.01)¹³.

En el análisis por sub-grupo (Tabla 1), no se observaron diferencias estadísticamente significativas al comparar la mortalidad de regímenes con macrólidos y tratamientos con FQ (5.3% y 5.8% respectivamente). Al incluir solo los estudios clínicos controlados, se obtuvo un 4.3% y un 4,1% de mortalidad para los regímenes BL + macrólidos y FQ respectivamente. Similares resultados se obtuvieron al incluir solo los estudios observacionales, 5,6% de mortalidad para tratamientos con macrólidos y 7.2% para otros regímenes¹³.

El mínimo beneficio evidenciado se justificaría por los efectos inmunomoduladores y antiinflamatorio de los macrólidos, sin embargo los autores concluyen que la heterogeneidad de los estudios comparados no permite demostrar superioridad de un régimen ATB sobre otro y la elección se basará en las preferencias y evidencia local¹³.

Figura 6: Resultados de Asadi et al. Mortalidad en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad moderada en tratamiento con macrólidos versus otros regímenes ¹³.

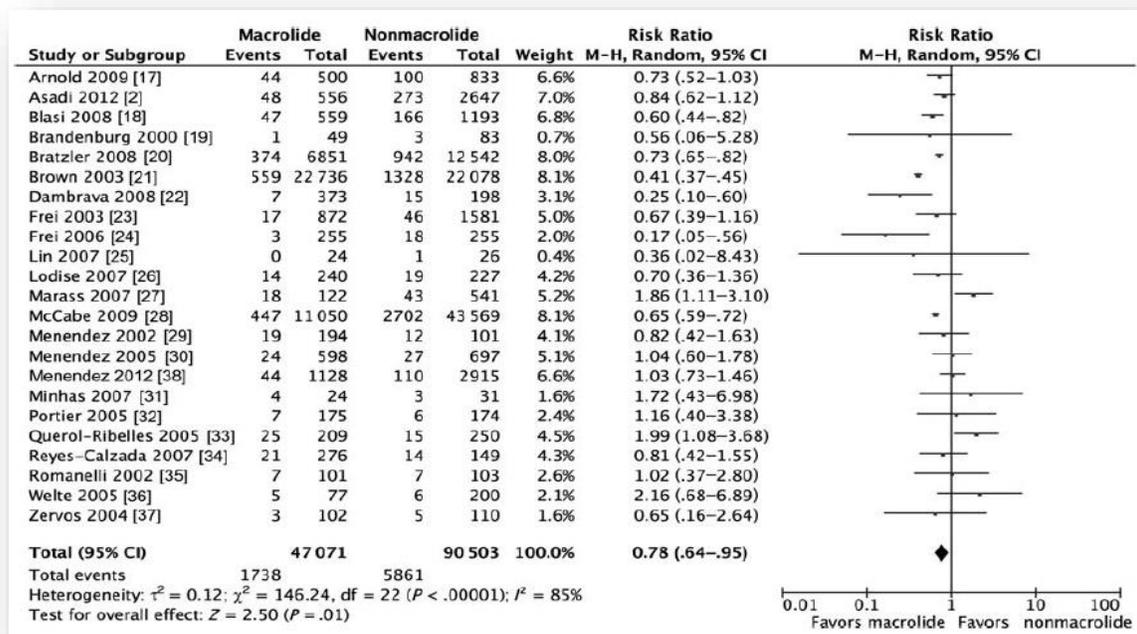


Tabla 1: Resultados de análisis por subgrupo de Asadi et al. en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad moderada ¹³.

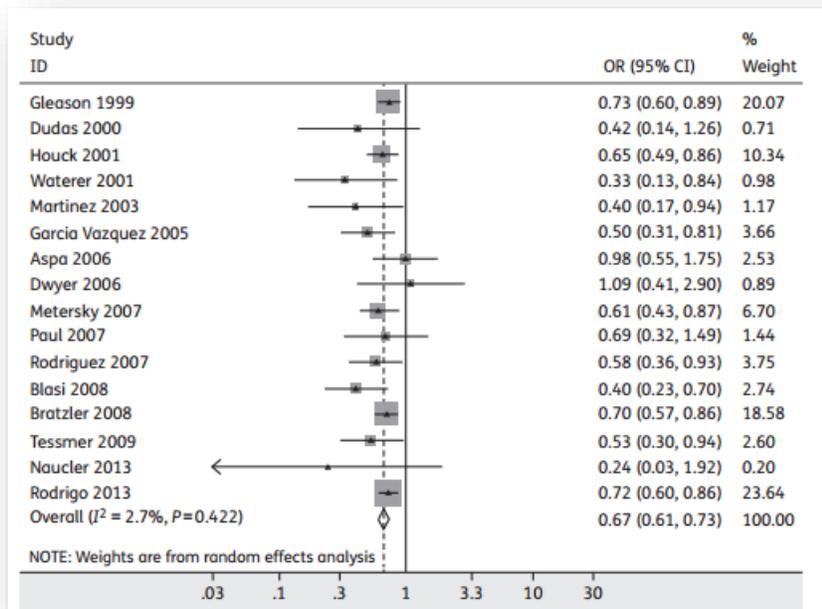
Medición	Riesgo relativo Intervalo de confianza	P value
BL + Macrólido v/s FQ	RR: 1.17 IC: 0.91-1.5	P : 0.22
Terapias con macrólidos v/s FQ Sólo estudios clínicos controlados	RR: 1.13 IC: 0.65-1.98	P: 0.66
Terapias con macrólidos v/s otro regímenes Sólo estudios observacionales	RR:0.86 IC: 0.69-1.07	P: 0.17

RR: Riesgo relativo, IC: Intervalo de confianza, BL: Beta-lactámico, FQ: Fluoroquinolonas.

Entre los efectos inmunomoduladores de los macrólidos, aparece la disminución de la quimiotaxis de los neutrófilos y su infiltración en el epitelio respiratorio, la disminución de la producción de citoquinas pro inflamatorias, la inhibición de factores de virulencia microbiana, evitando la formación de biofilm y disminuyendo la formación de radicales libres de oxígeno y la hipersecreción de mucus, además de aumentar la apoptosis de neutrófilos ³⁶.

Recientemente, en enero del 2014 se publicó un meta análisis que tuvo como objetivo determinar el tratamiento más efectivo para NAC, el cual incluyó 4 estudios de cohorte prospectivos y 12 estudios de cohortes retrospectivos, con un total del 42.942 pacientes. En éste trabajo se demostró que utilizar tratamientos con un BL más un ATB macrólido en pacientes con NAC moderada, disminuye el riesgo de mortalidad comparado con un tratamiento en mono terapia con un BL (Figura 7. OR: 0.67, 95% CI 0.61–0.73, P < 0.001) ³⁷.

Figura 7: Resultados Nie et al. Comparación de los efectos de la terapia dual con β-lactámicos – macrólidos y β-lactámicos en mono terapia en la reducción de la mortalidad ³⁷.



Frente a la evidencia analizada, la recomendación de tratamiento para pacientes con NAC moderada es:

PACIENTE CON NAC MODERADA CURB-65:2-3- SMART-COP: 0-4

° Alternativa de tratamiento:			Nivel de evidencia
Amoxicilina/ ácido clavulánico v.o*	875/125 mg cada 8 horas.	Por 5 a 7 días	IVb
+			
Claritromicina v.o*	500 mg cada 12 horas.		
2° Alternativa de tratamiento:			
Amoxicilina/ácido clavulánico e.v*	1/0.2 g cada 8 horas.	Por 5 a 7 días	IVb
+			
Claritromicina e.v*	500 mg cada 12 horas.		
3° Alternativa de tratamiento			
Levofloxacino v.o /e.v*	750 mg cada 24 horas	Por 5 a 7 días	I

*Medicamento que requiere ajuste de dosis según clearance de creatinina

Sólo si la vía oral del paciente no se encuentra disponible se podría optar por la segunda alternativa de tratamiento.

Alergia a penicilinas: En caso de pacientes alérgicos a penicilinas, la opción de tratamiento será una FQ administrada ya sea por vía oral o endovenosa (levofloxacino).

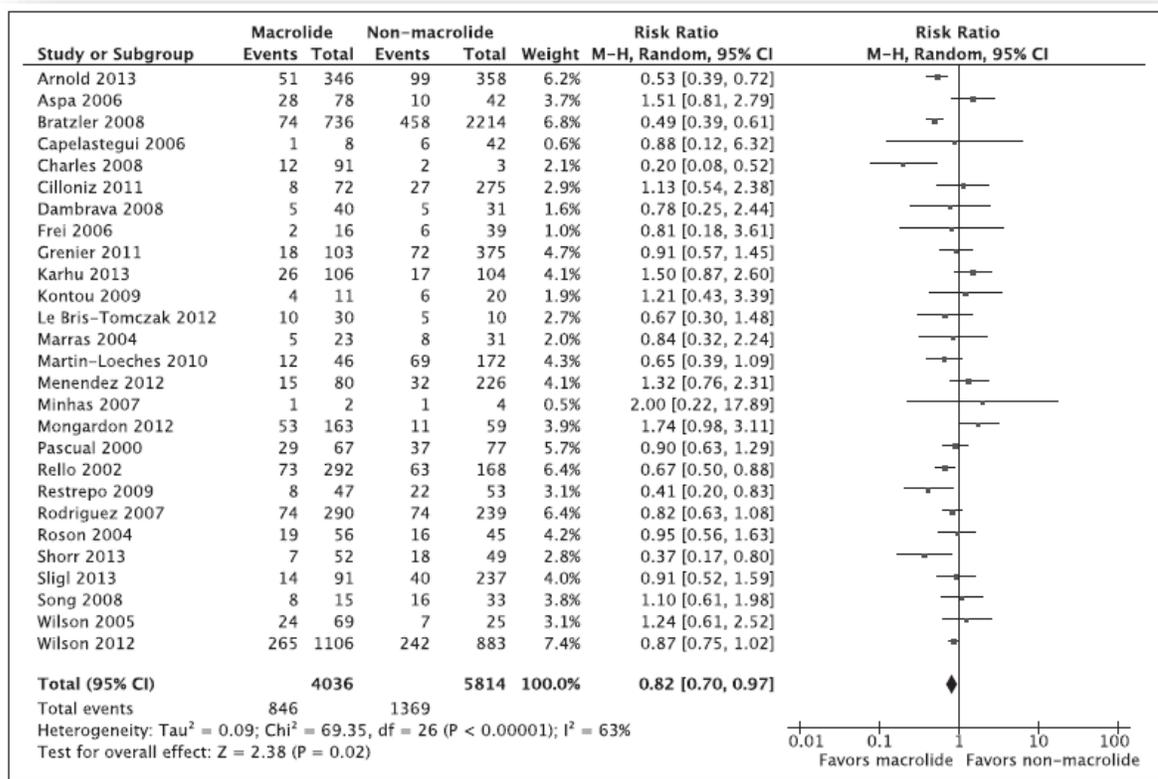
Embarazadas: amoxicilina/ ácido clavulánico con azitromicina (250-500 mg v.o cada 24 horas o 500 mg e.v cada 24 horas.) serán la alternativa de tratamiento para pacientes con NAC moderada embarazadas. Según la FDA, ambos medicamentos tienen categoría B en el embarazo ^{28,29}.

PACIENTE CON NAC SEVERA EN UNIDADES CRÍTICAS: CURB-65:≥4 (15-40% de riesgo de mortalidad)- SMART-COP: ≥5

Debido a la alta mortalidad de pacientes con NAC hospitalizados en UCI, parece obligatorio la cobertura de patógenos atípicos, ya sea con ATB macrólidos o FQ^{15,23,25}.

El año 2014, Sligl et al.³⁸ publicó un meta-análisis que tuvo por objetivo revisar y comparar la mortalidad de pacientes críticos con NAC, tratados con regímenes ATB que incluían macrólidos, con respecto a otros esquemas antimicrobianos. La revisión contempló trabajos hasta el año 2013, incluyendo 28 estudios observacionales el cual reunió a un total de 9850 pacientes con NAC hospitalizados en UCI. Los resultados de los tratamientos con macrólidos mostraron un beneficio en la mortalidad a 28-30 días (RR: 0.82, IC 0.70-0.97, p : 0.02), obteniendo éstos un 21% de mortalidad, versus un 24% con otros regímenes. Al excluir la mono terapia con macrólidos, resultó una diferencia marginal en mortalidad (21% para tratamientos con macrólidos y 23% para otros regímenes, RR: 0.84, IC: 0.71-1, p : 0.05).

Figura 8: Resultados de Sligl et al. Mortalidad en pacientes críticos con neumonía adquirida en la comunidad en tratamiento con macrólidos versus otros regímenes³⁸.



En la Tabla 2 se muestran los datos del análisis por subgrupo, mostrando una tendencia a un beneficio de la terapia con macrólidos cuando se comparó con tratamientos asociados de BL con FQ

y en pacientes con ventilación mecánica, pero sin obtener una diferencia estadísticamente significativa.

Tabla 2: Resultados de análisis por subgrupo de Sligl et al. en pacientes críticos con neumonía adquirida en la comunidad ³⁸.

Medición	Riesgo relativo Intervalo de confianza	P value
BL + Macrólido v/s BL + FQ	RR: 0.83 IC: 0.7-1.03	P : 0.09
Terapias con macrólidos v/s otro regímenes Sólo estudios prospectivos	RR: 0.9 IC: 0.73-1.11	P: 0.32
Terapias con macrólidos v/s otro regímenes Sólo pacientes con VM	RR:0.79 IC: 0.61-1.01	P: 0.06
Terapias con macrólidos v/s otro regímenes Sólo pacientes con shock séptico	RR:0.82 IC:0.49-1.37	P: 0.45

RR: Riesgo relativo, IC: Intervalo de confianza, BL: β -lactámico, FQ: Fluoroquinolonas.

Sligl et al. propone que el mínimo beneficio de los macrólidos sobre otra clase de ATB en NAC, se justificaría por los efectos inmunomoduladores y antiinflamatorios que éstos poseen ³⁶, los que cobrarían importancia en pacientes críticos que poseen mayor cantidad de factores proinflamatorios que otra clase de pacientes. Por lo tanto se sugiere que el uso de macrólidos, en combinación con otra clase de ATB, podría ser beneficioso en pacientes críticos con NAC y que no habría una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a mortalidad con regímenes de BL y FQ.

Karhu et al. ³⁹, el año 2013, comparó los resultados en mortalidad a 30 y 60 días de pacientes críticos con NAC tratados con la combinación de BL y FQ o BL y macrólidos. Desarrollaron un estudio de cohorte con 210 pacientes con diagnóstico de NAC hospitalizados en UCI desde el año 2000 al 2010; ambos grupos fueron tratados con los mismos agentes BL: cefuroxime, ceftriaxona o piperacilina con tazobactam, en combinación con FQ (moxifloxacino o levofloxacino) o macrólidos (azitromicina o eritromicina). En los resultados obtenidos no se mostraron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las variables medidas (Figura 9)

Figura 9: Resultados de Karhu et al. Mortalidad y estadía hospitalaria de pacientes críticos con neumonía adquirida en la comunidad tratados con β -lactámicos y fluoroquinolonas, o β -lactámicos y macrólidos ³⁹.

Variable	β Q (n = 104)	β M (n = 106)	P value
ICU* LOS†, days, mean (SD)	5.3 (4.3)	5.3 (5.2)	> 0.9
ICU LOS, surviving patients, mean, days (SD)	5.3 (4.2)	5.7 (5.3)	0.59
Hospital LOS, days, mean (SD)	16.1 (18.3)	13.4 (10.3)	0.2
Hospital LOS, surviving patients, days, mean (SD)	17.6 (19.4)	14.2 (10.1)	0.15
ICU mortality, n (%)	11 (10.6)	12 (11.3)	> 0.9
ICU mortality with septic shock	10 (17.9)	9 (28.7)	0.80
30 d mortality, n (%)	17 (16.3)	26 (24.5)	0.17
30 d mortality with bacteremia on admission, n (%)	6 (20.7)	10 (31.2)	0.40
30 d mortality with septic shock, n (%)	11 (19.6)	14 (32.6)	0.16
60 d mortality, n (%)	21 (20.2)	30 (28.3)	0.20
60 d mortality with septic shock, n (%)	14 (25)	16 (37.2)	0.27

*Intensive care unit.
†Length of stay.

En base a los resultados, los autores concluyen que las dos combinaciones de tratamiento son igualmente efectivas en cuanto a mortalidad y estadía hospitalaria, ya que ambas ofrecen doble cobertura sobre *Streptococcus pneumoniae*, dos mecanismos de acción distintos y cobertura sobre agentes atípicos.

Frente a la evidencia analizada, y siguiendo la clasificación según ausencia o presencia de riesgo de infección por *Pseudomonas aeruginosa* dada en las guías clínicas, la recomendación de tratamiento para pacientes críticos con NAC es:

PACIENTE CON NAC SEVERA EN UNIDADES CRÍTICAS: CURB-65: ≥ 4 - SMART-COP: ≥ 5
SIN RIESGO DE INFECCIÓN POR *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*

1° Alternativa de tratamiento:		Nivel de evidencia
Amoxicilina/ ácido clavulánico e.v.*	1/0.2 g cada 6 horas.	Por 7 a 10 días I
+ Claritromicina e.v.*	500 mg cada 12 horas.	
2° Alternativa de tratamiento:		
Ampicilina/sulbactam e.v.*	1/0.5 g. cada 6 horas.	Por 7 a 10 días I
+ Claritromicina e.v.*	500 mg cada 12 horas.	

3° Alternativa de tratamiento

Ceftriaxona e.v	1 g cada 12 horas		I
+		Por 7 a 10 días	
Levofloxacinó e.v.*	750 mg cada 24 horas		

*Medicamento que requiere ajuste de dosis según clearance de creatinina

PACIENTE CON NAC SEVERA EN UNIDADES CRÍTICAS: CURB-65:≥4 - SMART-COP: ≥5

CON RIESGO DE INFECCIÓN POR *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*

Pacientes con fibrosis quística o bronquiectasias ¹⁵.

1° Alternativa de tratamiento:

Piperacilina/tazobactam e.v *	4.5 g cada 8 horas.		Nivel de evidencia
+		Por 7 a 14 días	II
Claritromicina e.v.*	500 mg cada 12 horas.		

2° Alternativa de tratamiento:

Ceftazidima e.v.*	2 g cada 8 horas.		III
+		Por 7 a 14 días	
Claritromicina e.v.*	500 mg cada 12 horas.		

*Medicamento que requiere ajuste de dosis según clearance de creatinina

Alergia a penicilinas: En caso de pacientes alérgicos a las penicilinas, la opción de ceftriaxona con levofloxacinó y de cefepime con claritromicina podrían ser las alternativas, ya que la reactividad cruzada de alergia a penicilinas con cefalosporinas de 3° y 4° generación es cercana al 2% ⁴⁰.

Embarazo: Ceftriaxona en combinación con azitromicina (500 mg cada 24 horas) sería la alternativa para pacientes embarazadas con NAC severa, ya que según la FDA, ambos medicamentos tienen categoría B en el embarazo ^{28,29}.

RIESGOS ASOCIADO AL USO DE FQ

El uso de ATB de amplio espectro se han asociado a con infecciones por CD y microorganismos multiresistentes ²¹.

Debido a que el uso, y FQ alteran la flora bacteriana normal del cuerpo facilitando la colonización por CD del tracto intestinal. Este fenómeno se produce principalmente en hospitales e instituciones de cuidados prolongados, debido a la alta prescripción de esta clase de ATB ⁴¹.

En un estudio de cohorte retrospectivo, publicado recientemente, señala que el uso de FQ se asocia con un mayor riesgo de aislamiento posterior e infección clínica de microorganismos multiresistentes tales como *Staphylococcus aureus* meticilino resistente, *Enterococcus* resistente a vancomicina, bacilos Gram negativo y CD ²¹. Por otra parte, el uso de FQ se ha asociado con epidemias de cepas de CD hipervirulentas ⁴².

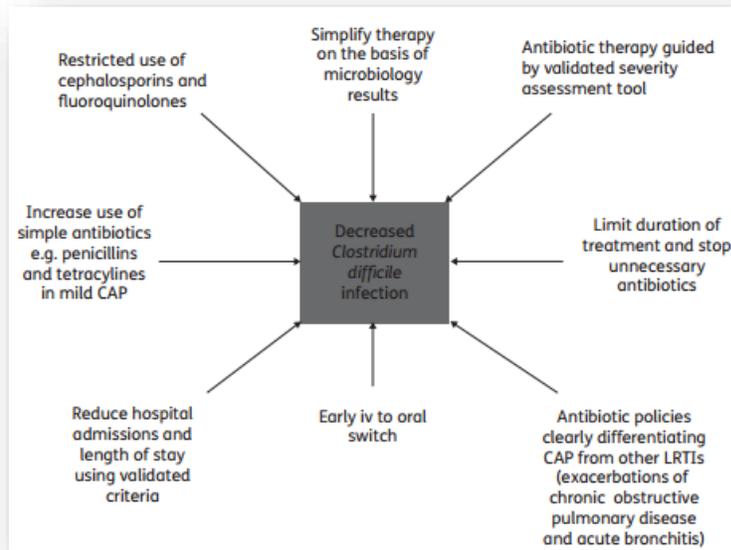
Debido a la gran cantidad de ATB prescritos a pacientes con infecciones respiratorias del tracto bajo, Chalmers et al. propone intervenciones para su adecuado manejo, en respuesta a las epidemias de CD ⁴³. Entre las medidas destaca la restricción del uso de FQ, , lo que ha demostrado una reducción sostenida en los casos CD ⁴⁴.

Otra medida propuesta es acortar los días de tratamiento, ya que las terapias prolongadas se han asociado a CD, por lo tanto, esta medida podría tener un rol en la reducción de los casos por CD y de infecciones por organismos multiresistentes ⁴³. Existe evidencia que sugiere que pacientes con NAC leve o moderada pueden tratarse con seguridad y eficacia con terapias ATB de 7 días o menos ⁴⁵. En casos de Legionelosis, se ha demostrado que dosis de 750 mg de levofloxacino por 5 días son equivalentes, en cuanto a eficacia, a tratamientos con levofloxacino de 500 mg por 7-14, permitiendo acortar los días de tratamiento y por ende reduciendo el riesgo de infecciones por CD ⁴⁶.

Como medida de reducción de riesgo por CD o infecciones por organismos multiresistentes se sugiere hacer un cambio o “switch” terapia oral tan pronto como el paciente se encuentre estable, dado que permitiría disminuir el uso de ATB endovenosos, reducir los días de hospitalización y el riesgo de colonización por CD ⁴³.

Éstas y otras medidas (Figura 10) son parte del trabajo que se debe realizar para optimizar el uso de ATB, que tienen como objetivo disminuir el potencial daño colateral asociado principalmente al excesivo uso de cefalosporinas y FQ (Figura 11) ⁴⁴.

Figura 10: Extraída de Chalmers et al. Prácticas que podrían contribuir a reducir las infecciones por *Clostridium difficile* en neumonía adquirida en la comunidad ⁴³.



CAP: Community acquired pneumonia (Neumonía adquirida en la comunidad)
 LRTI: Low respiratory tract infections (Infecciones del tracto respiratorio bajo)

Figura 11: Extraída de Paterson et al. Resumen del potencial daño colateral del uso de cefalosporinas y fluoroquinolonas ⁴⁴.

Class of agent, pathogen(s) selected for
Third-generation cephalosporins
Vancomycin-resistant enterococci
Extended-spectrum β -lactamase-producing <i>Klebsiella</i> species
β -lactam-resistant <i>Acinetobacter</i> species
<i>Clostridium difficile</i>
Quinolones
Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>
Quinolone-resistant gram-negative bacilli, including <i>Pseudomonas aeruginosa</i>

AJUSTE DE DOSIS PARA MEDICAMENTOS DEL TRATAMIENTO DE NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD ²⁹:

ANTIBIÓTICO	Cl >50-90 ml/min	Cl >10-50 ml/min	Cl < 10 ml/min	Hemodiálisis (HD) / Peritoneodiálisis (PD)
Levofloxacino	750mg cada 24 h.	20-49ml/min: 750 mg cada 48 h.	<20ml/min: 750 mg una vez y luego 500 mg cada 48 h.	HD y PD: 750 mg una vez y luego 500 mg cada 48 h.
Claritromicina	100%	75%	50-75%	HD: Dosis post diálisis PD: Ninguna
Eritromicina	100%	100%	50-75%	HD y PD: Ninguna
Amoxicilina/ ác. clavulánico	500/125mg cada 8hr.	250-500 mg de amoxicilina cada 12hr.	250-500 mg de amoxicilina cada 24 h.	HD: 250-500 mg de amoxicilina cada 24 h y dosis extra post diálisis
Ampicilina/sulbactam	Cada 6 h.	Cada 8- 12 h.	Cada 24 h.	HD: Dosis post diálisis PD: 2g ampicilina/ 1g Sulbactam cada 24 h.
Piperacilina/ tazobactam	100%	2.25 g cada 6hr <20ml/min: cada 8h.	2.25 g cada 8 h.	HD: 2.25g. cada 8 h, más 0.75 g. post diálisis PD: 4.5 g. cada 12 h.
Ceftazidima	2 g cada 8 -12hr.	2 g cada 12-24 h.	2 g cada 24-48 h.	HD: 1 g. Extra post diálisis PD: 0.5g. cada 24 hr.

ANEXOS

ANEXO 1: Fuerza de la evidencia científica que respaldan las recomendaciones de neumonía adquirida en la comunidad. Extraídas de la Guía para Neumonía desarrollada por el ConsenSur II

15.

Nivel de evidencia	Definición
I	Datos de al menos un estudio adecuadamente con asignación al azar y controlado
II	Resultados claros de al menos un estudio bien diseñado (incluyendo estudios de cohorte o caso control)
III	Evidencias de opiniones de expertos, series de casos o estudios descriptivos.

ANEXO 2: Fuerza de la evidencia científica que respaldan las recomendaciones de neumonía adquirida en la comunidad. Extraída de la Guía clínica para el manejo de neumonía adquirida en la comunidad de la Sociedad Británica de Tórax el año 2009 ²⁵.

Nivel de evidencia	Definición
la	Una adecuada y reciente revisión sistemática de estudios diseñados para responder la pregunta de interés.
lb	Uno o más estudios rigurosamente diseñados para responder la pregunta
II	Uno o más estudios clínicos prospectivos que aclaren, pero no responden rigurosamente la pregunta
III	Uno o más estudios clínicos retrospectivos que aclaren, pero no responden rigurosamente la pregunta
IVa	Consenso formal de opiniones de expertos
IVb	Otra información: Opinión de expertos, consenso informal, estudios en vitro o en vivo.

ANEXO 3: Fuerza de la evidencia científica que respaldan las recomendaciones de meningitis, infecciones del tracto urinario y infecciones intra-abdominales. Extraídas de las Guías desarrolladas por la Infectious Diseases Society of America ⁴⁷⁻⁴⁹.

Fuerza de la evidencia	Definición
A	Buena evidencia para sostener una recomendación de uso
B	Moderada evidencia para sostener una recomendación de uso
C	Poca evidencia para sostener una recomendación de uso.
Calidad de la evidencia	

I	Evidencia de al menos un estudio clínico controlado, debidamente aleatorizado.
II	Evidencia de al menos un estudio clínico bien diseñado, sin asignación aleatoria, de estudios analíticos con cohorte controlados por caso (preferentemente de más de un centro), de series múltiples reiteradas o de resultados dramáticos de experimentos no controlados.
III	Evidencia de opiniones de autoridades respetadas, basadas en la experiencia clínica, estudios descriptivos, o informes de comités de expertos.

REFERENCIAS

1. Cabrera S, Sosa L, Arteta Z, et al. Uso racional de antimicrobianos en el departamento de medicina interna de un hospital universitario: resultados de una experiencia piloto. *Rev Chil Infectol*. 2012;29(1):7-13.
2. John J, Fishman N. Programmatic role of the infectious diseases physician in controlling antimicrobial costs in the hospital. *Clin Infect Dis*. 1997;24:471-485.
3. Willemsen I, Groenhuijzen A, Bogaers D, Stuurman A, van Keulen P, Kluytmans J. Appropriateness of antimicrobial therapy measured by repeated prevalence surveys. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51(3):864-867.
4. Byl B, Clevenbergh P, Struelens MJ, Zech F, Kentos A, Thys J. Impact of Infectious Diseases Specialists and Microbiological Data on the Appropriateness of Antimicrobial Therapy for Bacteremia. *Clin Infect Dis*. 1999;29:60-66.
5. World Health Organization. *WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance*.; 2001.
http://www.who.int/csr/resources/publications/drugresist/WHO_CDS_CSR_DRS_2001_2_EN/en/.
6. BBC Mundo S. Seis recomendaciones para evitar la resistencia a antibióticos. 2013.
http://www.bbc.co.uk/mundo/noticias/2013/11/131120_salud_antibiotico_resistencia_recomendaciones_gtg.shtml.
7. Ashiru-Oredope D, Sharland M, Charani E, McNulty C, Cooke J. Improving the quality of antibiotic prescribing in the NHS by developing a new Antimicrobial Stewardship Programme: Start Smart-Then Focus. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67 Suppl 1:51-63.
8. Gottesman BS, Carmeli Y, Shitrit P, Chowers M. Impact of quinolone restriction on resistance patterns of Escherichia coli isolated from urine by culture in a community setting. *Clin Infect Dis*. 2009;49:869-875.
9. Polk R, Johnson C, McClish D, Wenzel R, Edmond M. Predicting hospital rates of fluoroquinolone-resistant Pseudomonas aeruginosa from fluoroquinolone use in US hospitals and their surrounding communities. *Clin Infect Dis*. 2004;39(4):497-503.
10. Richard P, Delangle M, Raffi F, Espaze E, Richet H. Impact of fluoroquinolone administration on the emergence of fluoroquinolone-resistant gram-negative bacilli from gastrointestinal flora. *Clin Infect Dis*. 2001;32(1):162-166.
11. Dellit TH, Owens RC, Mcgowan JE, et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis*. 2007;44(2):159-177.

12. Davey P, Brown E, Fenelon L, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients (Review). *Cochrane Libr.* 2005;(4):4-6.
13. Asadi L, Sligl WI, Eurich DT, et al. Macrolide-based regimens and mortality in hospitalized patients with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2012;55(3):371-380.
14. Díaz A, Fuentes G, Couble B, et al. Etiología de la neumonía adquirida en la comunidad en adultos hospitalizados en Santiago, Chile: implicancias para las guías clínicas. *Rev Chil enfermedades Respir.* 2005;21:23-32.
15. Bantar C, Curcio D, Jasovich A, et al. Neumonía aguda adquirida en la comunidad en adultos: Actualización de los lineamientos para el tratamiento antimicrobiano inicial basado en la evidencia local del Grupo de Trabajo de Sudamérica (ConsenSur II). *Rev Chil Infectol.* 2010;27(Supl 1):9-38.
16. Ministerio de Salud de Chile. Guía Clínica AUGE. Neumonía adquirida en la comunidad en adultos de 65 años y más. 2011.
<http://web.minsal.cl/portal/url/item/7220fdc4341744a9e04001011f0113b9.pdf>.
17. Luna CM, Famiglietti a, Absi R, et al. Community-acquired pneumonia: etiology, epidemiology, and outcome at a teaching hospital in Argentina. *Chest.* 2000;118(5):1344-1354.
18. Cabello H, Cortés C, Ruiz M, et al. Neumonía adquirida en la comunidad. Comunicación de 8 casos de neumonía grave por *Legionella pneumophila* serogrupo 1 en Chile. *Rev Med Chil.* 2002;130(3):309-313.
19. Arancibia F, Cortes C, Valdés M, et al. Importance of *Legionella pneumophila* in the Etiology of Severe Community-Acquired Pneumonia in Santiago, Chile. *Chest.* 2014;145(2):290-296.
doi:10.1378/chest.13-0162.
20. Luchsinger V, Ruiz M, Zunino E, et al. Community-acquired pneumonia in Chile : the clinical relevance in the detection of viruses and atypical bacteria. *Thorax.* 2013;68:1000-1006.
21. Goldstein RC, Husk G, Jodlowski T, Mildvan D, Perlman DC, Ruhe JJ. Fluoroquinolone- and ceftriaxone-based therapy of community-acquired pneumonia in hospitalized patients: the risk of subsequent isolation of multidrug-resistant organisms. *Am J Infect Control.* 2014;42(5):539-541.
22. Okeke I, Lamikanra A, Edelman R. Socioeconomic and behavioral factors leading to acquired bacterial resistance to antibiotics in developing countries. *Emerg Infect Dis.* 1999;5(1):18-27.
23. Society AT. Guidelines for the Management of Adults with Community-acquired Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:1730-1754.

24. Mandell L a, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis*. 2007;44(Suppl 2):S27-S72.
25. Society BT. Guidelines for the Management of Community Acquired Pneumonia in Adults Update 2009 A Quick Reference Guide British Thoracic Society. *Thorax*. 2009;64(Suppl III). <https://www.brit-thoracic.org.uk/guidelines-and-quality-standards/community-acquired-pneumonia-in-adults-guideline/>.
26. Cobos-Trigueros N, Ateka O, Pitart C, Vila J. Macrolides and ketolides. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009;27(7):412-418.
27. Almaraz G, Cabedo C, Calvelo R, Gómez F. NUEVOS MACROLIDOS ¿ SUPERAN A ERITROMICINA ? *Farm Hosp*. 1995;19(5):259-265.
28. Gilbert DN, Moellering RC, Eliopoulos GM, Chambers HF, Saag MS. *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy*. Vol 40th ed. Estados Unidos; 2010.
29. Gilbert DN, Moellering RC, Chambers HF, Saag MS. *La Guía Sanford Para El Tratamiento Antimicrobiano 2013*. Vol 43th ed. México; 2013.
30. Instituto de Salud Pública de Chile. *Boletín Instituto Salud Pública Vigilancia de Enfermedades Invasoras Streptococcus Pneumoniae. Chile, 2007-2013*. Vol 4. 2014. www.ispch.cl/sites/default/files/Boletin_Neumo_21-03-2014.pdf.
31. Lund B, Ernst E, Klepser M. Strategies in the treatment of penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae. *Am J Heal Pharm*. 1998;55:1987-1994.
32. Riquelme R, Riquelme M, Rioseco M, Gómez V, Gil R, Torres A. Etiología y factores pronósticos de la neumonía adquirida en la comunidad en el adulto hospitalizado , Puerto Montt , Chile. *Rev Med Chil*. 2006;134:597-605.
33. Instituto de Salud Pública de Chile. *Boletín Instituto de Salud Pública. Vigilancia de Laboratorio de Haemophilus Influenzae Tipo B. Chile 2007-2012*. Vol 2. 2012. www.ispch.cl/sites/default/files/boletin_hib_10_10_2012.pdf.
34. Mills GD, Oehley MR, Arrol B. Effectiveness of beta lactam antibiotics compared with antibiotics active against atypical pathogens in non-severe community acquired pneumonia: meta-analysis. *BMJ*. 2005;330(7489):456.
35. Dunbar LM, Wunderink RG, Habib MP, et al. High-dose, short-course levofloxacin for community-acquired pneumonia: a new treatment paradigm. *Clin Infect Dis*. 2003;37(6):752-760.
36. Healy DP. Macrolide immunomodulation of chronic respiratory diseases. *Curr Infect Dis Rep*. 2007;9(1):7-13. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17254499>.

37. Nie W, Li B, Xiu Q. β -Lactam/macrolide dual therapy versus β -lactam monotherapy for the treatment of community-acquired pneumonia in adults: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69(6):1441-1446.
38. Sligl WI, Asadi L, Eurich DT, Tjosvold L, Marrie TJ, Majumdar SR. Macrolides and mortality in critically ill patients with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med.* 2014;42(2):420-432.
39. Karhu J, Ala-Kokko TI, Ohtonen P, Syrjälä H. Severe community-acquired pneumonia treated with β -lactam-respiratory quinolone vs. β -lactam-macrolide combination. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2013;57(5):587-593.
40. Guzmán M MA, Salinas S J, Toche P P, Afanis S A. Alergia a β -lactámicos. *Rev Chil Infectol.* 2004;21(4):285-298.
41. Piacenti F, Leuthner K. Antimicrobial stewardship and Clostridium difficile-associated diarrhea. *J Pharm Pract.* 2013;26(5):506-513.
42. Athanassa Z, Korbila IP, Dsc MEF. Respiratory fluoroquinolones for the treatment of community-acquired pneumonia : a meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ.* 2008;179(12):1269-1277.
43. Chalmers J, Al-Khairalla M, Short P, Fardon T, Winter J. Proposed changes to management of lower respiratory tract infections in response to the Clostridium difficile epidemic. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65(4):608-618.
44. Paterson D. " Collateral Damage " from Cephalosporin or Quinolone Antibiotic Therapy HOW CAN WE IDENTIFY COLLATERAL. *Clin Infect Dis.* 2004;38(Suppl 4):341-345.
45. Li J, Winston L, Moore D, Bent S. Efficacy of short-course antibiotic regimens for community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *Am J Med.* 2007;120(9):783-790.
46. Yu V, Greenberg R, Zadeikis N, et al. Levofloxacin efficacy in the treatment of community-acquired legionellosis. *Chest.* 2004;125(6):2135-2139.
47. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2010;50(2):133-164.
48. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis.* 2011;52(5):e103-e120.
49. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al. Practice Guidelines for the Management of Bacterial Meningitis. *Clin Infect Dis.* 2004;39:1267-1284.